

## PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

El especialista en alergias es el profesional mejor cualificado para diagnosticar alergias a los alimentos. Para el diagnóstico debe demostrarse la reacción adversa a los alimentos sospechosos y el mecanismo inmunológico subyacente.

Este diagnóstico consta de tres etapas:

En la primera se trata de identificar y relacionar la clínica del paciente con el/los alimentos. Se basa en la realización de la historia clínica del paciente y en una exploración física que orientarán sobre las pruebas a realizar. Historia clínica

En la segunda etapa se trata de identificar si existe sensibilización frente a alimentos. Para ello se realizan pruebas cutáneas mediante "prick" (puntura de la piel con una lanceta) con un extracto realizado con la materia prima que se sospecha, o directamente mediante técnica "prick-prick" que consiste en picar el alimento y seguidamente la piel. Estas pruebas se pueden complementar con la determinación en sangre de anticuerpos IgE específicos frente al alimento. Demostración de hipersensibilidad

En la tercera etapa, si el médico especialista en alergias lo considera necesario, realizará una prueba de exposición controlada con alimento con el fin de establecer un diagnóstico definitivo. Esta prueba se realiza de forma preferente en un medio hospitalario. Así se establece que la sensibilización frente a determinado alimento es la responsable de los síntomas del paciente. Comprobación de la relación Ingesta-Sintomas

### HISTORIA CLÍNICA

El especialista le someterá a un cuestionario para conocer el origen de la alergia que incluirá algunos de los aspectos siguientes:

- Descripción y frecuencia de los síntomas y variaciones según la época del año.
- Consumo de tabaco, convivencia con fumadores en el hogar o el lugar de trabajo.
- Relación con animales de compañía.
- Empeoramiento en espacios cerrados o al tomar contacto con objetos que acumulan polvo, como mantas o alfombras.
- Actividad laboral en contacto con sustancias químicas.

- Antecedentes familiares de atopia, especialmente entre los padres.
- Relación de los síntomas con el estrés.
- Fármacos que se están consumiendo.
- Enfermedades crónicas

En la alergia a alimentos, algunos de los aspectos más importantes son:

- Cantidad y preparación culinaria del alimento sospechoso de producir la reacción.
- Recoger la naturaleza y gravedad de los síntomas.
- Repetición de la reacción.
- Edad de comienzo.
- Relación temporal entre la ingestión del alimento sospechoso y síndrome clínico.
- El tratamiento requerido y el tiempo de su resolución.

Debe valorarse la posible función de aditivos alimentarios y de alimentos con reactividad cruzada, así como enfermedades intercurrentes (infecciones).

En el caso de lactantes es necesario detallar la introducción de los diferentes alimentos y su tolerancia. Si ha tenido lactancia materna, si con ésta ha intercalado biberones aislados de leche, etc.

Para la identificación de la causa de la reacción alérgica es muy útil la realización de un diario dietético, que consiste en anotar cuidadosamente todo lo que ha comido y bebido en las 12 horas previas, incluyendo especias y pequeñas cantidades de alimentos que puedan parecer despreciables (media avellana en el contexto de una comida copiosa puede ser responsable de una reacción importante). Así mismo, hay que detallar cualquier síntoma que ocurra después de la ingesta.

Se sugiere que el paciente realice unos días, un informe escrito (diario) de los alimentos que consume, para así poder relacionarlos con el desarrollo de los síntomas.

En caso de haber tomado alimentos preparados (incluyendo embutidos, helados, etc) deberá re-

gistrar exactamente el nombre del producto y su fabricante, y si es posible, guardar una etiqueta descriptiva de su composición.

La historia clínica debe completarse con una exploración física detallada en la que se prestará especial atención a la presencia de manifestaciones cutáneas de eczema o sequedad, así como una exploración de vías respiratorias.

## **DEMOSTRACIÓN DE HIPERSENSIBILIDAD**

Aunque la historia clínica a menudo proporciona información sobre el posible alimento responsable de la reacción alérgica, ni la anamnesis ni el examen físico por sí solos logran diagnosticar estas hipersensibilidades. Para confirmar el diagnóstico los especialistas se tienen que ayudar de pruebas complementarias específicas.

Estas pruebas están indicadas siempre que se sospeche una enfermedad alérgica, especialmente si ésta es persistente o grave, independientemente de la edad del paciente. Gracias a ellas el alergólogo especialista en alergia puede demostrar y confirmar que una persona está sensibilizada a una determinada sustancia.

Hay que tener en cuenta que este tipo de pruebas no tienen utilidad para predecir si una persona sana o sin reacciones previas se va a hacer alérgico.

Según la enfermedad alérgica que se estudie el alergólogo realizará diferentes tipos de pruebas alérgicas.

Son las denominadas pruebas complementarias. Existen dos tipos diferentes:

### **1. PRUEBAS "IN VIVO": realizadas directamente sobre el paciente.**

- **PRUEBAS CUTÁNEAS**

Es un método diagnóstico sensible y seguro, aunque se deben realizar con precaución en personas con sospecha de una alta sensibilidad. Se utilizan extractos estandarizados y con unas concentraciones de alérgenos conocidas para evitar errores. Son muy rápidas y fáciles de realizar. Aparte de las molestias producidas por el picor si la prueba es positiva, las molestias son mínimas y es prácticamente indolora.

El prick test es el tipo de prueba alérgica más utilizada. Se realiza para investigar la alergia mediada por IgE (hipersensibilidad inmediata). Consiste en colocar una gota del extracto del alérgeno

que queremos probar en la cara anterior del antebrazo y puncionar de forma ligera con una lanceta en la piel a través de la gota aplicada. De esta forma, si el paciente está sensibilizado se producirá una roncha o habón rodeada de un eritema (piel roja). Un diámetro de la pápula de 3 milímetros sobre el control negativo está asociado a enfermedad alérgica. Siempre se usarán los correspondientes controles de positividad (histamina a 10mg/ml) y de negatividad (solución glicerosalina). Un eritema de más de 10 milímetros, independiente de la respuesta de la pápula, tiene un valor predictivo de enfermedad alérgica.

El tamaño de la reacción es muy variable y con formas irregulares. No siempre coincide la relación entre los síntomas y el tamaño de la roncha, es decir, algunas personas con habones grandes tienen pocos síntomas o incluso ninguno y, al contrario, personas con ronchas pequeñas pueden tener síntomas graves. Esta respuesta de la piel alcanza su máximo a los 20 minutos, luego desaparece de forma progresiva. La única molestia es el picor que produce, pero es soportable.

Una variante de esta prueba es el prick-prick test, en el que los extractos son sustituidos por el alimento al natural. Consiste en picar el alimento (cocinado o crudo) directamente sobre la piel del brazo. Se utiliza en ocasiones, cuando la composición del alimento es compleja, o no existe extracto para determinados alimentos; o bien cuando se sospecha que existe una sensibilización IgE y el prick test sale negativo. Suele ocurrir sobre todo en el caso de las frutas, pero también con los frutos secos y otros alimentos vegetales, pescado y marisco.

También se utiliza el alimento aplicado en parche (patch test o epicutáneas), sobre la piel en la zona de la espalda, con lectura a las 48-96 horas en caso de reacciones a alimentos tipo no IgE mediadas.

- PRUEBAS EPICUTÁNEAS (PATCH TEST):

Se utilizan en los pacientes con dermatitis de contacto y en alergias no IgE mediadas o de hipersensibilidad tardía. También se conocen con el nombre de pruebas del parche. Consiste en depositar sobre la piel sana de la espalda un parche con el producto que se va a probar. La lectura se realiza a las 48 y 96 horas, observando al retirar el parche si hay reacción cutánea en la zona.

A pesar de su utilización y de las esperanzas puestas en esta prueba, se ha observado que casi el 100% de las veces sale negativa, sólo se observan casos positivos asociados a personas con dermatitis atópica, que en ocasiones son falsos positivos.

Las pruebas cutáneas son pruebas muy sensibles, rápidas, económicas y generalmente seguras. A pesar de ello no están exentas de riesgos, por lo que siempre debe realizarlas un médico espe-

cializado en alergia.

Para su realización es necesario que la piel no esté afectada por ninguna enfermedad y que la persona no esté tomando medicación que pueda alterar el resultado, como antihistamínicos. No hace falta acudir en ayunas.

Es muy importante saber que las pruebas cutáneas se pueden realizar a cualquier edad, desde el nacimiento, y que se pueden repetir, si así lo cree conveniente el especialista en alergia, siempre que sea necesario, ya que no es raro que la alergia vaya cambiando a medida que nuestro sistema inmunológico va evolucionando.

Las pruebas cutáneas positivas no indican enfermedad, sólo indican sensibilización a un alimento, si además existe historia clínica compatible y provocación oral positiva, podemos hablar de una alergia a un alimento.

Las pruebas cutáneas se basan en la búsqueda de Ige específica en piel; por tanto, no sirven para alergias a alimentos no mediadas por IgE. Por otro lado, una prueba cutánea negativa, aún siendo muy sensible y fiable, no excluye tampoco 100% una alergia Ige mediada.

#### • PRUEBAS DE EXPOSICIÓN O PROVOCACIÓN ORAL

Es el método de referencia en alergia alimentaria y consiste en hacer una exposición (provocación) con el alimento sospechoso, en un medio hospitalario y de forma controlada. Lo ideal es realizarla a doble ciego, es decir, ni el paciente ni el médico conocen el alimento que se le está dando a probar. Para evitar reacciones subjetivas psicológicas en una de las ingestas se administra un placebo (alimento falso que semeja al real).

En otras ocasiones se hacen para comprobar que el alimento responsable de la alergia ya no le produce ningún síntoma o para confirmar que no tiene alergia a un alimento sospechoso. En ese caso se llaman pruebas de tolerancia.

En el caso de las alergias IgE mediadas, son pruebas en las que puede existir una reacción grave por parte del paciente por lo que siempre se ha de realizar por un alergólogo experimentado, en un medio hospitalario adecuado y con el consentimiento informado explicado y firmado. También en algunos casos de alergias no IgE mediadas que cursan con vómitos e hipotensión a las 2 o 3 horas de ingestión del alimento (enterocolitis), es conveniente hacerlas en medio hospitalario.

La prueba consiste en la administración cada 30-60 minutos de cantidades progresivamente mayores del alimento sospechoso, hasta tomar la cantidad habitual del alimento. Si después de la provocación el paciente presenta síntomas (piel, digestivos, respiratorios, generales) se dice que la prueba es positiva. Si no presenta ningún síntoma, se dice que la prueba es negativa y que el paciente tiene tolerancia al alimento estudiado.

Esta prueba se realiza tanto para diagnosticar alergias IgE mediadas como no IgE mediadas. Son más sensibles para las primeras manifestaciones, ya que en el caso de las no IgE mediadas las reacciones suelen ser muy tardías, incluso a las 48 horas, y limitadas a nivel digestivo, por lo que la valoración por parte del alergólogo es más complicada.

- PRUEBA RETO

Consiste en eliminar de la dieta el alimento sospechoso durante un tiempo y reintroducirlo posteriormente con cuidado. Esta prueba se suele utilizar en casos de reacciones no IgE mediadas con reacciones tardías y limitadas a nivel digestivo. Es aconsejable durante el tiempo que dura la prueba anotar en un diario las dosis de alimento ingeridas y los síntomas que se observen a diario, si los hay, para facilitar al especialista su posterior interpretación.

## 2. PRUEBAS "IN VITRO": realizadas en el laboratorio.

**Análisis de sangre:** Permiten confirmar el diagnóstico sospechado por la historia clínica y pruebas cutáneas. Adquieren especial importancia cuando las pruebas "in vivo" están contraindicadas. Estas pruebas complementarias están dirigidas especialmente para diagnosticar las reacciones de alergia mediadas por IgE.

Se realizan mediante la determinación de inmunoglobulinas desencadenantes de la reacción alérgica (IgE), que es la técnica más frecuentemente utilizada, o bien estimulando células que participan en la reacción alérgica, con el alérgeno sospechoso de dicha reacción, y valorando si se produce una respuesta inmunológica que explique o confirme la reacción alérgica que presenta el paciente.

Para ello al paciente se le realizará una analítica sanguínea, que en el caso de ser exclusiva para pruebas alérgicas, no necesita acudir al laboratorio en ayunas, ni tampoco tiene que dejar ninguna medicación pautada por el médico, ya que los valores no se alteran con ningún fármaco.

Si el análisis es positivo sólo indica sensibilización a dicho alérgeno. Es decir, una propensión, no la obligación, a desarrollar una reacción alérgica. Así mismo, si el resultado es negativo, no excluye la sensibilización a dicho alérgeno. Es necesario complementar los análisis in vitro con las pruebas in vivo (cutáneas), y siempre relacionarlas con los síntomas que presente el paciente; por lo que el papel del médico especialista en Alergia es fundamental para la evaluación correcta de todas las pruebas.

Los análisis de sangre más corrientes para el estudio de alergia son la IgE total y la IgE específica (también llamada RAST, CAP o ELISA). Algunos análisis de IgE en sangre estudian una mezcla de varios alérgenos (Phadiatop / Phadiatop Infant).

- IgE total: todos tenemos IgE en sangre. Dependiendo de la edad existen unos valores máximos determinados. Si en el análisis realizado nos sale un valor alterado por encima de lo normal sólo indica predisposición para desarrollar una alergia, y suele ser de tipo familiar o hereditaria. No todo el mundo que tenga una IgE total elevada terminará desarrollando una alergia durante su vida.
- IgE específica: estos análisis miden si en la sangre del paciente existe IgE específica frente a un alérgeno en concreto (por ejemplo: IgE específica frente a la avellana). Generalmente las personas sin alergia no tienen IgE específica en sangre frente a ningún alérgeno.

Su valor se mide en clases. Es negativa cuando no se detectan niveles en sangre y positiva si aparece un nivel de IgE específica por encima del 0.35 KU/L .

Los valores usados con más frecuencia en la determinación de IgE específica son los siguientes:

- Clase 0: Inferior a 0,35 KU/L (No se detectan Anticuerpos específicos)
- Clase 1: de 0,36 a 0,70 KU/L (Nivel bajo de Anticuerpos específicos)
- Clase 2: de 0,71 a 3,50 KU/L (Nivel moderado de Anticuerpos específicos)
- Clase 3: de 3,51 a 17,5 KU/L (Nivel alto de Anticuerpos específicos)
- Clase 4: de 17,5 a 50 KU/L (Nivel elevado de Anticuerpos específicos)
- Clase 5: de 50 a 100 KU/L (Nivel muy alto de Anticuerpos específicos)
- Clase 6: Superior a 100 KU/L ( Nivel muy alto de Anticuerpos específicos)

Estos límites no son rígidos e incluso pueden variar en la misma persona de unos días a otros. Niveles por debajo de 0'35 KU/L son considerados negativos, sin embargo esto está últimamente en revisión, pues parece que en algunos casos niveles entre 0'20-0'35 pueden ser sugestivos de alergia. Es por ello que el valor a partir del cual la prueba se considera negativa puede variar en los valores de referencia de cada laboratorio. Debe ser el especialista en alergia quien valore en cada caso el resultado de la prueba.

Generalmente los niveles muy altos de IgE específica suelen indicar alergia intensa, pero no siempre es así. Tanto la confirmación de la existencia de IgE específica frente a un alérgeno en sangre como en piel (pruebas cutáneas), sólo indican la existencia de sensibilización, no la obligatoriedad de desarrollar síntomas de alergia. Ambas suelen coincidir, es decir, si a una persona le sale positiva la prueba cutánea a un alérgeno, la determinación de IgE específica en sangre frente a ese alérgeno también suele ser positiva, pero aunque ésta es la norma, no siempre es así, y será el alergólogo el que tendrá que valorar los resultados de acuerdo con la historia clínica del paciente.

No son más fiables unas que otras, son diferentes, y ambas se complementan entre sí.

Otras determinaciones en análisis de sangre: triptasa, histamina, complemento, anticuerpos presentes en la enfermedad celiaca, etc.

Estudio de las heces y del aire espirado: útiles para la hipersensibilidad a alimentos no alérgicas tipo metabólicas (antiguas intolerancias).

### 3. ENDOSCOPIA CON BIOPSIA

Por último hay que mencionar un tipo de prueba que engloba tanto el estudio directo sobre el paciente como el análisis en laboratorio: es la ENDOSCOPIA CON BIOPSIA, ésta se realiza en algunos casos de reacciones alérgicas a alimentos no IgE mediadas, como la celiaquía o la esofagitis eosinofílica, bien para confirmar o descartar el diagnóstico o bien para determinar la respuesta a los cambios en la dieta.

Estas pruebas han demostrado durante estos años su validez científica y son las únicas en las que podemos confiar en la actualidad.

## COMPROBACIÓN DE LA RELACIÓN INGESTA-SINTOMAS

En esta etapa, si el médico especialista en alergias lo considera necesario, basándose en la historia clínica y los resultados obtenidos de las pruebas anteriores realizará una prueba de provocación controlada con alimento con el fin de establecer un diagnóstico definitivo.



Esto se debe a que entre los pacientes con sensibilización a alimentos (prick, RAST), aproximadamente un 30%, tolera sin problemas su ingesta (sensibilización subclínica). Por tanto es obvio que si la historia no es claramente sugestiva, es necesario corroborar que esa sensibilización encontrada tiene relevancia clínica. Esto puede hacerse mediante pruebas de provocación alimentaria.

Este test resulta imprescindible cuando el resto de las pruebas no ofrece resultados concluyentes, cuando se hace necesario discriminar entre varios alimentos sospechosos, o en el caso de alergias no IgE mediadas. Resulta particularmente difícil el diagnóstico de alergia a alimentos ocultos, que se da principalmente cuando se toman comidas preparadas industrialmente. A veces no es necesaria esta prueba, dado que se han producido reacciones recientes con mínimas cantidades del alimento al que está sensibilizado ingeridas de forma accidental.

Muchos pacientes, sobre todo niños pueden hacerse tolerantes a un determinado alimento manteniendo pruebas cutáneas positivas e Ige específica en suero. Por ello, el diagnóstico debe reconsiderarse periódicamente, ya que en niños es frecuente la evolución a la tolerancia con el tiempo:

- Si el paciente ha tolerado la ingesta accidental del alimento, se debe confirmar la tolerancia mediante provocación con cantidades adecuadas a su edad.
- La disminución de la sensibilización (anticuerpos IgE) puede predecir un desarrollo de tolerancia y en función de los resultados el alergólogo determinará la necesidad de realizar la provocación.

Como en cualquier provocación deben cumplirse unos requisitos para llevarla a cabo como son el de no estar tomando medicación que inhiba las pruebas cutáneas y encontrarse asintomático.

En el caso de alergia IgE mediada, siempre se ha de realizar por un alergólogo experimentado, en un medio hospitalario adecuado y con el consentimiento informado explicado y firmado. También en algunos casos de alergias no IgE mediadas que cursan con vómitos e hipotensión a las 2 o 3 horas de ingestión del alimento (enterocolitis), es conveniente hacerlas en medio hospitalario.

En los niños se suele realizar la provocación abierta por el tipo de manifestaciones fácilmente objetivables y por el escaso componente subjetivo debido a la edad de los pacientes.

La provocación se realiza estando el paciente en ayunas y de una manera gradual, comenzando por una cantidad de alimento inferior a la que produjo síntomas y doblándola progresivamente hasta que se alcance una cantidad equivalente a la toma habitual del alimento. En las reacciones inmediatas el intervalo de administración del alimento puede ser de 15 a 90 minutos. Pero si la reacción referida es más tardía este intervalo se prolongará.

El paciente debe ser seguido durante 2 horas tras la provocación en el caso de reacciones inme-

diatas. La provocación se considerará positiva cuando aparezcan síntomas objetivos (cutáneos, gastrointestinales o respiratorios) en un período de 2 horas. No se consideran valorables los síntomas subjetivos como dolor abdominal, náuseas o prurito.

La realización de provocación está contraindicada si el paciente ha sufrido recientemente cuadros graves de anafilaxia y/o edema de glotis. Tampoco es necesario llevarla a cabo en niños menores de 2 años con síntomas inmediatos, cutáneos, digestivos y/o respiratorios que hubieran ocurrido en las 2 primeras horas tras la ingestión del alimento.

## ÚLTIMOS AVANCES EN TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS

### Determinación de IgE Específica

En los últimos años han mejorado notablemente las técnicas de determinación de la IgE específica para cada alérgeno. Esto se ha acompañado de un incremento en el número de alérgenos que se pueden diagnosticar. Gracias a ello el estudio de IgE específica en sangre ha aumentado en fiabilidad y precisión. También es reciente la posibilidad de determinar, de forma rápida y sencilla, los mediadores en la sangre, como la triptasa.

### Microarrays / Diagnóstico molecular

Pero el avance más importante lo encontramos en la utilización del diagnóstico molecular o por componentes.

Este tipo de diagnóstico se realiza mediante biochips o microarrays y gracias a él se pueden analizar varias moléculas de IgE específicas frente a un elevado número de alérgenos, de forma simultánea y con poca cantidad de suero. Una extracción de 50 microlitros de sangre (unas dos gotas) es suficiente para que un equipo de microarrays pueda detectar la reactividad alérgica de un paciente ante más de 85 componentes moleculares presentes en alimentos y numerosos pólenes.

De momento, la nueva técnica, todavía en desarrollo, se convierte en un complemento diagnóstico de las actuales pruebas, como son las cutáneas y otras técnicas de diagnóstico in vitro.

La técnica nos revela con precisión el perfil de sensibilización del paciente. Las ventajas que aporta la técnica de Microarrays frente a las técnicas convencionales, utilizadas para determinar la sensibilidad de un paciente ante determinados compuestos, radican en primer lugar en el amplio abanico de agentes alergénicos que analiza en tan sólo unas horas. Además, realiza el análisis a

un nivel molecular, de mayor precisión que los análisis convencionales que se efectúan a partir de fuentes alergénicas completas.

Hasta ahora el diagnóstico de alergia se realizaba frente a un extracto o a un compuesto de diferentes proteínas obtenidas de ese extracto. No se diferenciaba cuáles eran las proteínas específicas ante las que un individuo podía reaccionar o ser alérgico. La técnica de Microarrays permite determinar la existencia de anticuerpos IgE específicos, frente a determinados componentes moleculares, presentes en alimentos, vegetales, etc. Con la nueva tecnología se consigue, por tanto, diferenciar la sensibilización frente a distintas proteínas, recombinantes o naturales purificadas, que están fijadas en el microchip utilizado como soporte. Este nuevo procedimiento permite dar un paso más allá en el diagnóstico, ya que el análisis se efectúa a nivel molecular.

La técnica de Microarrays se convierte así en una herramienta diagnóstica muy importante en pacientes que presentan múltiples alergias o sensibilizaciones, porque ayuda a conocer exactamente a qué molécula es alérgico, componente que puede estar presente en diferentes alimentos o vegetales, y, por tanto, a qué tratamiento puede responder el paciente.

El equipo de Microarrays abre también un futuro prometedor en el diseño de nuevos tratamientos más precisos que puedan inmunizar al paciente frente a componentes moleculares específicos. Así, aunque el número actual de alérgenos que pueden analizarse se sitúa en 85, la cifra podría llegar a ser ilimitada, según se vayan añadiendo a la técnica nuevas proteínas.

A pesar de las buenas expectativas, son necesarios más estudios para valorar críticamente su poder diagnóstico. Es cierto que representan una gran ayuda, pero por el momento son pruebas que no pueden sustituir a las clásicas, en todo caso su papel es el de complementar el diagnóstico de determinados procesos alérgicos complicados. Además, su utilización puede llevar a un sobre-diagnóstico o diagnóstico exagerado, por lo que siempre ha de ser utilizado por médicos expertos especialistas en alergia.

**por Pilar Cots Marfil**

**Alergóloga**

**22/09/2013**