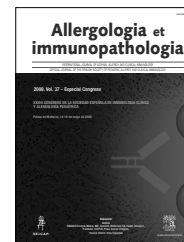




Allergologia et immunopathologia

www.elsevier.es/ai



MESA REDONDA: TÉCNICAS DE PROVOCACIÓN EN ALERGIA
(MODERADOR: A. MAZÓN)

Pruebas de provocación bronquial con alergen

M.T. Giner Muñoz

Sección de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital San Juan de Dios, Esplugues de Llobregat, Barcelona, España

Introducción

La hiperreactividad bronquial frente a estímulos exógenos es una característica del asma, y poco a poco la reactividad bronquial ha ido evolucionando de ser un concepto clínico a una medida fisiológica.

Las pruebas de provocación bronquial con alergen, o específica (PPBE), se han empleado con fines diagnósticos y como modelo de laboratorio para la investigación del asma, tanto de su fisiopatología como para valoración de la eficacia terapéutica de los tratamientos¹, pero, sin embargo, su uso para la práctica clínica está sujeto a discusión.

Según se cita frecuentemente en diversos artículos, la primera descripción de una provocación bronquial con alergen la publicó Blackley en 1873 y durante la primera mitad del siglo xx se sucedieron publicaciones acerca de provocaciones con alérgenos y con otras sustancias, que condujeron al desarrollo de las técnicas de medida de flujo espiratorio máximo y, más adelante, de la capacidad vital.

Estos estudios valoraban tan sólo la respuesta inmediata al alergen pero fueron el inicio del uso de una técnica que nos ha aportado numerosos conocimientos y no sólo sobre el asma inducido por alérgenos.

Las pruebas de provocación más usadas en la práctica diaria son las que Pauwels denominó como pruebas de provocación bronquial no selectivas, dividiéndolas en directas e indirectas (tabla I), según el modo de actuación del estímulo broncoconstrictor usado².

Los agentes directos actuarían sobre los receptores del músculo liso de las vías aéreas y los indirectos a través de una o más vías intermedias, la mayoría a través de la liberación

de mediadores por las células inflamatorias, y se proponía que ya que estos estímulos actuaban así, la hiperreactividad desencadenada por ellos debía tener un papel más relevante en el asma.

Cuando medimos la reactividad bronquial mediante estímulos broncoconstrictores directos no selectivos (histamina, metacolina), podemos hablar de hiperreactividad bronquial como un aumento tanto en la facilidad para provocar una broncoconstricción como en la intensidad de ésta².

Estas pruebas de provocación bronquial mediante estímulos directos son muy sensibles y funcionan muy bien para excluir el diagnóstico de asma. Las pruebas de provocación con estímulos indirectos inespecíficos (esfuerzo, aire frío, manitol, adenosina, etc.) son más específicas pero menos sensibles, y son útiles para la confirmación del diagnóstico, especialmente en el caso del asma inducido por ejercicio (deportistas, fuerzas del orden, ejército, etc.).

En la prueba de provocación bronquial con alergen, éste se considera como un estímulo indirecto y selectivo.

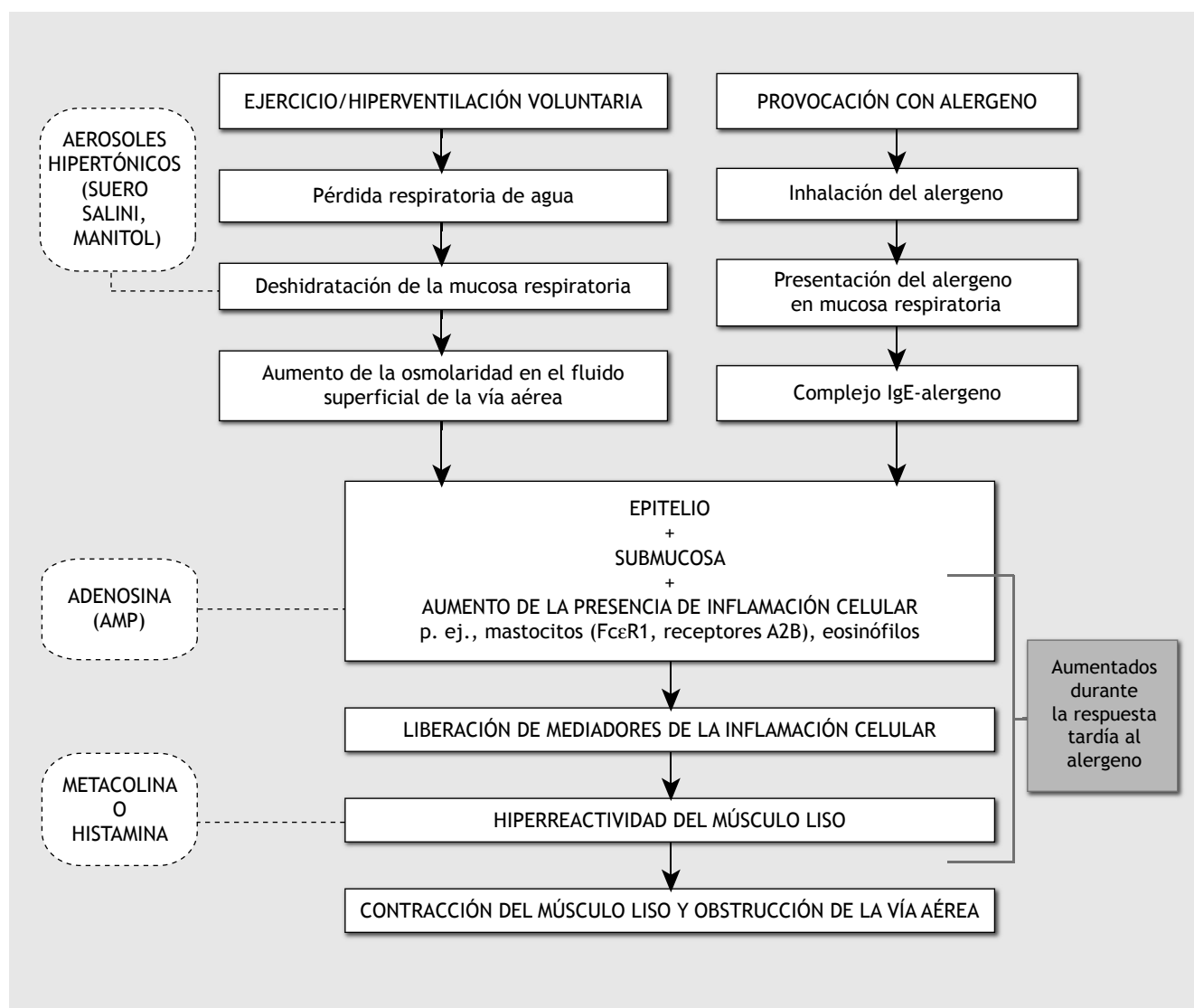
En la figura 1 se esquematizan los mecanismos de acción de los estímulos broncoconstrictores más comunes usados en las pruebas de provocación estandarizadas, tanto en entornos clínicos como de investigación³.

Sabemos que la respuesta mediada por IgE a los alérgenos inhalados es una causa fundamental del asma y de su persistencia, y es así especialmente en la edad pediátrica, en la que alrededor del 80% de los niños con asma están sensibilizados a alérgenos ambientales, sobre todo domésticos³.

De hecho, las primeras publicaciones sobre PPBE en niños se producen en los últimos años de la década de los sesenta,

TABLA I Estímulos broncoconstrictores

No selectivos		Selectivos	
Directos	Histamina Metacolina Prostaglandinas (D ₂) Leucotrienos (C ₄ , D ₄ , E ₄)	Inmunológicos	Alergeno Ag. Hidrosolubles de alto PM Ocupacional Agentes de bajo PM Mecanismo incierto
Indirectos	Ejercicio Hiperpnea voluntaria Aire frío Aerosoles no isotónicos Adenosina Propanolol Bradiquinina Manitol	No inmunológicos	AAS AINE Aditivos alimentarios (¿)

Modificada de Cockcroft DW².Figura 1 Tomada de O'Byrne et al³.

y en el año 1970 Kjell Aas⁴ publica sus resultados en 1.035 niños a los que había realizado 9.364 pruebas con una metodología y unas mezclas de extractos alérgenos que hoy en día no admitiríamos como válidos.

Sólo 6 años más tarde, J.O. Warner publica un artículo sobre la significación de la respuesta tardía tras la provocación bronquial con ácaros⁵ (*D. pteronyssinus*) en 69 niños entre 5 y 14 años.

Evalúa la respuesta inmediata mediante la medición del pico de flujo 20 min después de cada inhalación de alérgeno, que debía caer al menos un 20% respecto al valor basal, y la respuesta tardía se controlaba con intervalos que describe como frecuentes, evaluando el FEV₀₋₇₅ y la CV y, posteriormente, se llevaba a cabo una pletismografía pulmonar total.

De los pacientes estudiados que presentaron una prueba de provocación bronquial positiva, el 73% presentó reacción tardía, existiendo una correlación significativa entre los pacientes que presentaban una reacción tardía y la frecuencia de crisis de asma en el año previo a la PPBE.

Hasta 1987 D.W. Cockcroft no publica los primeros protocolos estandarizados para la realización de las pruebas de provocación bronquial con alérgeno y estos siguen aún en uso aunque se han desarrollado otros protocolos con la intención de simular mejor la exposición natural al alérgeno, o bien para uso investigacional.

De forma simplificada, hoy en día se considera que el alérgeno actúa como desencadenante de episodios agudos, e induciendo y manteniendo la respuesta inflamatoria que dará lugar a los fenómenos de lesión y reparación causantes del "remodelado" de la vía aérea, y al mantenimiento de la enfermedad⁶.

Es cierto que las técnicas habituales de PPBE no remedian la exposición natural al alérgeno que es reiterada, con concentraciones de alérgeno variables y durante períodos de tiempo prolongados.

También es cierto que las pruebas de provocación bronquial con alérgeno son laboriosas, y exigen una serie de condicionantes técnicos y de condiciones clínicas rigurosamente controladas y consumen un tiempo del que el médico clínico rara vez dispone.

Ello ha dado lugar a que en la práctica clínica diaria esta herramienta haya quedado casi únicamente circunscrita al área del asma ocupacional en centros especializados; sin embargo, es una herramienta que ciertamente no puede ser rutinaria, pero que no debemos descartar para el uso clínico.

Por otro lado, el asma grave es rara en pediatría y ello nos permitiría, quizás, usar esta prueba con un mejor rendimiento que en un asma inveterada del adulto. De hecho, en los ensayos clínicos para comprobar respuesta terapéutica mediante PPBE, suele reclutarse en general a pacientes con asma leve con FEV₁ > al 70% del previsto y que no usen medicación de mantenimiento para el tratamiento de su asma⁷.

Una característica de las pruebas de provocación bronquial, por lo menos hasta la publicación en 1997 del informe promovido por la EAACI en el 1990 para actualizar y estandarizar las PPBE, es que los autores de éste no tenían constancia de falsos negativos en las PPBE⁸, y ello tiene mucho valor clínico.

Respuestas inducidas por la provocación bronquial con alérgeno

La magnitud de la respuesta a un alérgeno va a depender de la reactividad inespecífica basal de la vía aérea, del grado de sensibilización al alérgeno del paciente (según los niveles de IgE específica y las pruebas cutáneas) y de la dosis de alérgeno administrada.

El alérgeno administrado va a puentear las moléculas de IgE antígeno-específicas unidas a los receptores de los mastocitos de la vía aérea y de los basófilos circulantes, causando la desgranulación de los mismos y el incremento de los eicosanoides que liberan una variedad de mediadores de la broncoconstricción, preformados (histamina) o formados de novo (prostaglandinas, leucotrienos) que a su vez dan lugar a un aumento de la permeabilidad vascular³.

El inicio inmediato de la broncoconstricción por estos mediadores constituye la respuesta inmediata (EAR: *early airway response*).

Ésta se inicia sobre los 30 min de la inhalación de la concentración de alérgeno que la provoca y se resuelve unas 3 h después. Tanto la respuesta inmediata como su farmacología son similares a las respuestas a estímulos indirectos no selectivos².

En esta respuesta inmediata es determinante el grado de reactividad bronquial inespecífica, con correlación entre la PC₂₀ frente a histamina (o metacolina) y la PC₂₀ frente al alérgeno; y también lo es el grado de sensibilización al alérgeno con una buena correlación entre el diámetro de la pápula causada por la concentración de alérgeno capaz de provocar una caída del 20% del FEV₁ en la provocación bronquial.

Es posible observar también una respuesta tardía (LAR: *late airway response*), que se puede presentar aisladamente o con más frecuencia como una respuesta dual, ya que al menos la mitad de los individuos que tiene una respuesta inmediata puede presentarla tras la resolución espontánea de la respuesta inmediata, en general entre las 4 y las 8 h, y puede persistir hasta 12 o más h (incluso más de 24 h) tras la inhalación del alérgeno.

El mecanismo de la respuesta tardía es resultado del reclutamiento de células inflamatorias, de la permeabilidad vascular y de la secreción de moco, con aumento de la eosinofilia sérica y en esputo y de otros marcadores de la inflamación. Este tipo de respuesta se asocia también a una elevación de la fracción exhalada del óxido nítrico (FeON).

La respuesta tardía se asocia a un aumento de la reactividad bronquial inespecífica ante estímulos, como la metacolina, el ejercicio, y la adenosina, en los días posteriores.

Aunque sobre los años sesenta hubo una cierta incertidumbre acerca de la patogenia inmune de la respuesta tardía, su inhibición por los Ac monoclonales anti-IgE ha confirmado que esta respuesta está inducida por la IgE, que además se asocia tras 12 semanas de tratamiento a la reducción del número de eosinófilos, y al descenso de IgE unida a FcεRI en células dendríticas de la mucosa bronquial, sin cambios en este caso en la PC₂₀ para metacolina.

Este modelo de broncoconstricción alérgica se ha usado para estudiar la cronología de la inflamación celular y su asociación a los cambios fisiológicos, en particular en relación con los eosinófilos, basófilos y células dendríticas. El

aumento de la eosinofilia en la vía aérea se asocia a la respuesta tardía, pero no a la respuesta inmediata aislada.

Ha sido útil para documentar los cambios celulares se consideran tan importantes para la remodelación de la vía aérea, y también para la evaluación de los mecanismos puestos en marcha por la médula ósea para producción de basófilos y eosinófilos, y su liberación al torrente sanguíneo en respuesta a un alérgeno depositado en la vía aérea³.

Se ha demostrado un aumento de la expresión de receptores para la IL-3 poco después de la inhalación del alérgeno (unas 7 h), mientras los progenitores de células T que expresan IL-5 aparecen a las 24 h y el aumento de la producción de IL-5 necesario para la diferenciación de eosinófilos en la médula ósea parece venir dado por un aumento de la IL-5 producido por células T, posiblemente originado en la vía aérea³.

Dente ha publicado recientemente que la magnitud de la respuesta tardía al alérgeno se relaciona con la eosinofilia en esputo basal y a las 24 h de la provocación, con la PD₂₀ frente a metacolina basal, y también con los valores porcentuales de eosinófilos en sangre y la actividad quimiotáctica basal de los neutrófilos, y un análisis escalonado de regresión múltiple mostró que los determinantes más importantes del área bajo la curva (AUC) de la respuesta tardía eran la eosinofilia basal en esputo y el AUC de la respuesta inmediata al alérgeno.

La eosinofilia basal en esputo se había valorado en 2 estudios previos (citados por Dente) sin que mostraran correlación con la respuesta tardía; uno de Ávila y otro de Álvarez-Puebla en que sí la encontraba en un subgrupo de pacientes.

Esto implica que es posible que la intensidad de la respuesta tardía esté en relación con la gravedad de afectación inflamatoria basal de la vía aérea.

Es posible, según los autores, que estos datos estén en relación con el hecho de que en los pacientes con respuesta dual la magnitud de la respuesta tardía se vea afectada por la intensidad de la respuesta inmediata, en la que la existencia de niveles de actividad quimiotáctica del neutrófilo elevados indicarían una mayor activación del mastocito en los pacientes que desarrollan respuesta tardía.

Como vemos, la magnitud de la respuesta tardía va a estar influida por diversos indicadores, tanto funcionales como biológicos, de la gravedad del asma, que deberemos tener en cuenta porque, aunque las pruebas de provocación con alérgeno son inapreciables para estudiar los mecanismos de las enfermedades de la vía aérea, son capaces de causar broncoespasmo agudo grave, exacerbaciones del asma con síntomas recurrentes nocturnos que se prolonguen varios días y, potencialmente, anafilaxia.

Estas PPBE deben realizarse cuidadosamente, con medidas de seguridad a lo largo de todo el procedimiento.

Aspectos metodológicos

Contraindicaciones absolutas

- Limitación grave al flujo aéreo (FEV₁ < 40% respecto al valor teórico).
- Cardiopatía isquémica o accidente vascular cerebral menos de 3 meses antes.
- Embarazo.

Como puede verse, son contraindicaciones que no se ven frecuentemente en la práctica pediátrica. Para algunos autores, estaría también contraindicada la realización de una PPBE si el paciente ha presentado:

- Reacciones graves previas, o generalizadas, en una PPBE previa.

Condiciones generales previas

- Obtención de consentimiento informado.
- Proximidad a una unidad de reanimación, equipo y personal entrenado.
- Recinto bien ventilado.
- Uso de alérgenos correctamente estandarizados.

Condiciones del paciente

El paciente debe encontrarse exento de síntomas de asma activa y tener un FEV₁ basal superior al 70%.

Pero, además, se recomienda que el paciente no se haya visto expuesto a situaciones que puedan favorecer aumento de la reactividad bronquial, y si es posible tampoco al alérgeno a estudiar. En la tabla II se recogen los factores a evitar y los intervalos de tiempo recomendados entre éstos y la PPBE.

En caso de tratamiento farmacológico capaz de alterar la respuesta, se debe suspender previamente, según se recoge en la tabla III.

Prueba de provocación bronquial con alérgeno a dosis alta

La respuesta inmediata al alérgeno en una PPBE está correlacionada con la reactividad bronquial de la vía aérea y la respuesta cutánea al alérgeno; de tal forma es así que la PC₂₀ frente al alérgeno es predecible usando una fórmula desarrollada por Cockcroft teniendo en cuenta la PC₂₀ para metacolina y la concentración que consigue en prueba cutánea una pápula de 2 mm de diámetro, al realizar un PRICK a punto final.

Cuando la concentración inicial del alérgeno es de 10 a 100 veces menor que la que causa un PRICK test significativamente positivo, el riesgo de que se produzcan efectos inesperados es muy bajo, incluso en pacientes sensibles.

Las concentraciones de alérgeno se van doblando en las dosis sucesivas, por lo que la concentración inicial de alérgeno inhalado debería diluirse a la mitad 2 o 3 veces respecto a la concentración que se prevé causaría una caída del FEV₁ del 20% respecto al basal en la respuesta inmediata, como medida de seguridad.

El paciente inhala a través de la boca, con pinzas nasales, el alérgeno suministrado por un nebulizador a un flujo constante, con partículas entre 0,5 y 2 µm de diámetro, para asegurar la llegada a la pequeña vía aérea, respirando a volumen corriente 2 min.

Se realiza una espirometría a los 10 min, y si el FEV₁ no desciende se administra la siguiente dosis, dándose como positiva inmediata la prueba si se produce una caída del 20% respecto al valor basal. En las provocaciones con altas dosis de alérgeno, si se produce una caída del FEV₁ entre el 15 y el 20% sobre el valor basal, debería repetirse la deter-

minación del FEV₁ a los 20 min de la inhalación, y si no ha descendido más se administraría la dosis siguiente.

Posteriormente se controla el paciente espirométricamente cada hora durante las 7 h siguientes y a las 24 h; para la respuesta tardía, la mayoría de autores acepta una caída del FEV₁ del 15% como valorable.

El uso de dosis acumulativas de alérgeno administradas con un dosímetro induce respuestas inmediatas y tardías similares.

Este método, con algunas variaciones, es el más usado, y aunque se han llevado a cabo pruebas con una dosis única de alérgeno y pueden conseguir las respuestas deseadas, la seguridad apoya un método con incrementos progresivos que pueda monitorizarse.

Pruebas de provocación bronquial con dosis bajas repetidas de alérgeno

En un intento de aproximar la exposición al alérgeno en la prueba de provocación, a la que se produce en circunstancias naturales, Ihere y su grupo desarrollaron un modelo de provocación bronquial en el que después de determinar de forma basal la PD₂₀ a metacolina, realizaban una prueba de provocación bronquial a alta dosis que se daba como positiva con un descenso del 20% del FEV₁.

A las 2 semanas de esta prueba, el paciente inhalaba dosis no acumulativas de alérgeno capaces de causar un descenso del FEV₁ de un 5%, durante 5 días por semana y durante 1 semana, al final de la cual repetían el estudio de la reactividad bronquial a metacolina constatando un aumento de la reactividad bronquial inespecífica. Otros autores han modificado este protocolo administrando el alérgeno durante 2 semanas.

Este tipo de prueba de provocación se usa básicamente en investigación, ya que requiere más recursos y tiempo por parte del investigador y más tiempo también por parte del paciente.

Provocación bronquial segmentaria

Este tipo de provocación bronquial requiere la instilación directa del alérgeno en un bronquio segmentario usando un broncoscopio, obligando a pretratamiento con salbutamol, atropina midazolam y oxígeno administrado por cánula nasal durante el procedimiento. Este método es particularmente útil para estudiar la inflamación de la vía aérea y, lógicamente, carece de indicación en la clínica.

Evaluación de la respuesta a la PPBE

Tras una PPBE podemos evaluar la respuesta midiendo el funcionalismo pulmonar, como hemos descrito, pero esto nos va aportar poca información del grado de inflamación de la vía aérea.

Hoy en día podemos recurrir a la determinación de la eosinofilia en el esputo inducido, aunque es relativamente engorrosa en el niño pequeño, pero la determinación de la FeON, que es casi rutinaria en muchos servicios, nos aporta también información de la respuesta inflamatoria, y en el futuro el estudio de marcadores de la inflamación en el condensado del aire exhalado puede también ayudarnos a conocer más datos sobre la respuesta inflamatoria.

TABLA II

Factor causante de hiperreactividad bronquial	Intervalo recomendado
Infecciones respiratorias (vías altas, o bajas)	6 semanas
Vacunaciones con virus vivos atenuados	6 semanas
Exposición a antígenos ocupacionales	Varios meses
Exposición a altos niveles de polución atmosférica	1 semana
Prueba de provocación bronquial con alérgeno	1-2 semanas
Modificada de Melillo ⁸ .	

TABLA III

Fármaco	Retirada previa
Corticoides inhalados ⁸	2-4 semanas
β adrenérgicos de acción corta ⁸	12 h
β adrenérgicos de acción prolongada ⁸	24 h
Antihistamínicos ⁸	2 días
Cromonas ⁸	12-24 h
Montelukast ²¹	3 días

Otro punto importante en la práctica pediátrica es la exploración del paciente no colaborador. La espirometría puede no ser útil en estos pacientes para evaluar la aparición de obstrucción al flujo aéreo aparecida tras una PPBE por debajo de los 6-7 años de edad, pero es posible usar con buenos resultados la medida de la resistencia de la vía aérea por oscilometría de impulsos, o incluso por interrupción de flujo.

Indicaciones de las pruebas de provocación bronquial con alérgeno

Uso en investigación del asma

- Fisiopatología del asma: estudio de los mediadores y mecanismos involucrados en reacción asmática.
- Evaluación de la eficacia de nuevos fármacos.

Las PPBE se consideran hoy en día principalmente una herramienta de investigación, y han demostrado su utilidad tanto en el estudio de la fisiopatología del asma como en la evaluación de la eficacia de fármacos y tratamientos (incluida la inmunoterapia) frente a ésta.

El objeto de esta ponencia no es el uso de la PPBE en investigación del asma, pero sí vamos a tratar, aunque sea someramente, la inhibición farmacológica de las respuestas inducidas por la provocación bronquial con alérgenos.

Se cree que los fármacos que inhiben la reacción tardía pueden ser útiles como tratamientos para conseguir el control del asma, mientras que los que no son útiles no deben recomendarse como monoterapia. Aunque esta hipótesis no está completamente validada, las investigacio-

nes que abarcan los fármacos comunes usados en asma tienden a apoyarla.

En la tabla IV se resume la capacidad inhibitoria de distintos fármacos sobre la respuesta inmediata y tardía, el aumento de la hiperreactividad bronquial y la eosinofilia secundaria a la provocación con alérgeno.

Es posible que a la luz de lo descrito en una reciente publicación, en la que se realiza un seguimiento de un año a los pacientes incluidos, haya que revisar los datos referentes al mepolizumab, ya que el trabajo en que se basan los datos efectúa PPBE tras 1 y 4 semanas de tratamiento.

Sin embargo, no siempre la eficacia en la atenuación de las respuestas inducidas por el alérgeno significa que el fármaco estudiado sea eficaz en el tratamiento del asma.

En la tabla V, O'Byrne expone una serie de ejemplos de fármacos disponibles y en desarrollo, y los clasifica como positivos verdaderos si atenúan las respuestas inducidas por el alérgeno y se han demostrado eficaces en el tratamiento del asma, verdaderos negativos si no las atenúan y se de-

muestran ineficaces, falsos positivos, que serían aquellos que atenúan las respuestas inducidas por el alérgeno y no son eficaces, y falsos negativos serían los que el fármaco no fuera capaz de atenuar las respuestas inducidas por el alérgeno pero se hubiera demostrado eficaz en el tratamiento del asma.

Uso clínico

Clarificación de un papel real de un alérgeno como agente causal

Como se ha dicho, el papel hoy en día en la clínica diaria de las pruebas de provocación bronquial ha quedado circunscrito, en muchos centros, al estudio del asma ocupacional.

A pesar de que alguien tan autorizado como Cockcroft opina que estas pruebas no tienen apenas lugar en la clínica diaria, hay ocasiones en que debemos tenerlas en cuenta. Uno de los argumentos en contra que esgrime este autor es que el tipo de paciente que podría beneficiarse de estas

TABLA IV

Fármaco	Respuesta inmediata	Respuesta tardía	Incremento de la hiperreactividad inespecífica	Eosinofilia
β-adrenérgicos de acción corta	+++	0	0	0
β-adrenérgicos de acción prolongada	+++	Enmascaramiento	0	0
Anticolinérgicos	+	+	0	0
Teofilina	+	+	0	?
Corticoides inhalados				
Dosis única	0	+++	++	++
Dosis única tras reacción inmediata	NA	+++	++	?
Tratamiento regular	++	+++	+++	+++
Cromonas	++	++	++	?
Altr	++	+	++	++
Antihistamínicos H ₁	+	±	?	?
Omalizumab (anti-IgE)	+++	+++	+++	+++
Anti-cd11a	0	+	+	++
Mepolizumab (anti-IL5)	0	0	0	+++
IL-12	0	0	±	+++
Heparina	±	+	0	+
Furosemida	++	+	0	?

Modificada de Cockcroft².

TABLA V

Positivos verdaderos	Negativos verdaderos	Falsos positivos	Falsos negativos
Corticoides inhalados convencionales	Corticoides sensibles a esterasa	Anti-CD11a hMab	Sin datos
β adrenérgicos de acción corta	Antagonistas del factor activador de plaquetas	PGE ₂ Inhalada	
β adrenérgicos de acción prolongada	ALTR inhalados	Análogo de la PGE ₁	
ALTR orales			
Anti-IgE			
Teofilina			
Prednisona			

Tomada de O'Byrne³.

pruebas (p. ej., un paciente polisensibilizado con un asma mal controlada) es difícil que esté lo suficientemente bien y sin tomar medicación que pueda alterar la respuesta, como para poder someterse a una PPBE.

También es muy posible que este tipo de paciente no pudiera beneficiarse de aclarar el papel de los diversos alérgenos en este caso, ya que difícilmente podríamos establecer una inmunoterapia adecuada, y tampoco podríamos darle consejo sobre normas de evitación útiles.

Sin embargo, en el asma pediátrica este tipo de paciente es infrecuente, pero no lo es tanto, por ejemplo, el paciente con un asma episódica frecuente o moderada que tiene unas pruebas cutáneas positivas a 2 o 3 alérgenos, con exacerbaciones que no concuerdan estacionalmente con el alérgeno que, aparentemente, tiene mayor respuesta cutánea o mayores cifras de IgE específica.

Tampoco es infrecuente el paciente de 4-5 años de edad con unas pruebas cutáneas y una IgE específica en valores límites, que tiene un asma episódica frecuente. En este caso, podemos preguntarnos cuánto tiempo estaría indicado posponer un tratamiento cuyo inicio precoz suele facilitar su eficacia.

Este tipo de pacientes podría beneficiarse de realizar una PPBE con fines diagnósticos y es mucho más posible poder establecer un tratamiento útil.

Dado que la posibilidad de un falso negativo en una prueba de provocación bronquial correctamente planteada es muy improbable, es posible que sea más rentable provocar inicialmente el alérgeno cuya relevancia en el caso ofrezca más dudas al clínico, en el caso de un paciente sensibilizado a más de un alérgeno posiblemente causal.

Valoración de la eficacia de la inmunoterapia

La prueba de provocación bronquial con alérgeno se ha usado para demostrar la respuesta a la inmunoterapia desde hace muchos años, no siempre con el tiempo suficiente de seguimiento de los pacientes, y se sigue usando con resultados que demuestran en los pacientes tratados un aumento de la dosis necesaria de alérgeno para inducir respuesta en la provocación bronquial con sólo un año de tratamiento, como ocurre en la publicación de Gómez-Robaina.

En la clínica diaria, si un paciente, tras seguir un tratamiento con inmunoterapia bien indicado, con extractos adecuadamente estandarizados y con un cumplimiento correcto y una buena evolución durante los primeros años de tratamiento, experimenta un retroceso en su evolución, en primer lugar hay que descartar otras causas del aparente fracaso del tratamiento (p. ej., un cambio de domicilio que cause una mayor exposición al alérgeno, infecciones respiratorias, etc.).

Si estos posibles motivos se han descartado y, reevaluando al paciente, observamos una neosensibilización a un alérgeno con concordancia clínica y analítica con la sintomatología del paciente, es posible que pudiéramos hacer una prueba de provocación específica. Sin embargo, no es tan sencillo en la clínica diaria.

Para ello necesitamos que el paciente en estas circunstancias tolere la retirada de la medicación antiinflamatoria, no se haya expuesto recientemente al o a los alérgenos en cuestión, no haya presentado infecciones respiratorias recientes, y debemos disponer de unas condiciones de trabajo que permitan realizar estas pruebas de forma segura para el

paciente; de manera que en contadas ocasiones vamos a poder realizar la PPBE en condiciones fiables, para retirar o iniciar un nuevo tratamiento.

Ello no quiere decir que la PPBE no sea de utilidad para determinar la respuesta al tratamiento con inmunoterapia, sino que en la "batalla diaria" es difícil realizarla en condiciones ideales.

Comentarios

La provocación bronquial con alérgenos en la edad pediátrica podría ser de utilidad con fines diagnósticos en pacientes con asma leve o moderada, en el inicio de su enfermedad y con pruebas cutáneas o IgE específicas poco concluyentes.

Las pruebas de provocación bronquial con alérgeno están suficientemente protocolizadas y son lo suficientemente seguras para que en los pacientes de las características citadas pudieran resultar de utilidad. No hay estudios realizados en pacientes pediátricos bajo este enfoque y quizás sería interesante llevarlos a cabo.

Sin embargo, su laboriosidad y las exigencias metodológicas para que los resultados sean fiables son un obstáculo para su uso rutinario.

No en todos los servicios de alergia pediátrica hay disponibilidad de facultativos y personal de enfermería entrenado, aparataje adecuado para evaluar la respuesta funcional a la PPBE en pacientes colaboradores y no colaboradores, y si es posible la respuesta inflamatoria.

Otro problema es que la PPBE obliga al ingreso hospitalario durante 24 h, al menos, para el seguimiento de la respuesta tardía y el centro debe contar con la posibilidad de hospitalización de los pacientes, de modo que se pueda realizar con seguridad esta prueba.

Un problema no comentado hasta el momento es la fiabilidad de los extractos usados para las PPBE. Éstos han mejorado mucho en los últimos años pero, posiblemente, el uso de alérgenos recombinantes, dentro de poco tiempo sea otro factor que nos ayude a mejorar el rendimiento de estas pruebas.

Bibliografía

1. Sierra Martínez JI. Indicaciones y rentabilidad de la provocación con alérgenos. *Allergol Immunopathol.* 2004;32:129-33.
2. Cockcroft DW. Bronchial Challenge Testing. En: Middleton's Allergy Principles and Practice, 7th ed. Philadelphia: Mosby-Elsevier, 2009. p. 1295-308.
3. O'Byrne PM, Gauvreau GM, Brannan JD. Provoked models of asthma: what have we learnt? *Clin Exp Allergy.* 2009;39:181-92.
4. Aas K. Bronchial provocation tests in asthma. *Arch Dis Child.* 1970;45:221-8.
5. Warner JO. Significance of late reactions after bronchial challenge with house dust mite. *Arch Dis Child.* 1976;51:905-11.
6. Prieto L, Gutiérrez V, Bertó JM. Pruebas de provocación bronquial con alérgenos en el asma. Aspectos controvertidos. *Alergol Inmunol Clin.* 1997;12:84-96.
7. Boulet LP, Gauvreau G, Boulay ME, O'Byrne P, Cockcroft DW. The allergen bronchoprovocation model: an important tool for the investigation of new asthma anti-inflammatory therapies. *Allergy.* 2007;62:1101-10.

8. Melillo G, Bonini S, Cocco G, Davies RJ, de Monchy JGR, Frølund L, et al: Provocation test with allergens. *Allergy*. 1997;52 Suppl 35:5-36.
9. Cockcroft DW, Davis BE. Airway Hyperresponsiveness as a determinant of the early response to inhaled allergen. *J Asthma*. 2006;43:175-8.
10. Kharitonov SA, O'Connor BJ, Evans DJ, Barnes PJ. Allergen-induced late asthmatic reactions are associated with elevation of exhaled nitric oxide. *Am J Resp Crit Care Med*. 1995;151:1894-9.
11. Fahy JV, Fleming HE, Wong HH, Liu JT, Su JQ, Reimann J, et al. The effect of an anti-IgE monoclonal antibody on the early- and late-phase responses to allergen inhalation in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155:1828-34.
12. van Rensen ELJ, Evertse CE, van Schadewijk WAAM, Ayre G, Mauad T, Hiemstra PS, et al. Eosinophils in bronchial mucosa of asthmatics after allergen challenge: effect of anti-IgE treatment. *Allergy*. 2009;64:72-80.
13. Dente FL, Bacci E, Bartoli ML, Cianchetti S, Di Franco A, Costa F, et al. Magnitude of late asthmatic response to allergen in relation to baseline and allergen-induced eosinophilia in mild asthmatics patients. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100:457-62.
14. Cockcroft DW, Davis BE, Boulet LP, Deschesnes F, Gauverau GM, O'Byrne PM, et al. The links between allergen skin test sensitivity, airway responsiveness and airway response to allergen. *Allergy*. 2005;60:56-9.
15. Van Hage-Hamsten M, Pauli G. Provocation testing with recombinant allergens. *Methods*. 2004;32:281-91.
16. Ihre E, Zetterström O. Increase in non-specific bronchial hyperresponsiveness after repeated inhalation of low doses of allergen. *Clin Exp Allergy*. 1993;23:298.
17. Schubert R, Kitz R, Rose MA, Sommerer PC, Moskovits J, et al. Effect of n-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Asthma after Low-Dose Allergen Challenge. *Int Arch Allergy Immunol*. 2009;148:321-9.
18. Song TW, Kim KW, Kim ES, Kim KE, Sohn MH. Correlation between spirometry and impulse oscillometry in children with asthma. *Acta Paediatr*. 2008;97:51-4.
19. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, et al. Mepolizumab and Exacerbations of Refractory Eosinophilic Asthma. *N Engl J Med*. 2009;360:973-84.
20. Leckie MJ, ten Brinke A, Khan J, Diamant Z, O'Connor BJ, Walls CM, et al Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet*. 2000;356:2144.
21. Riffelmann FW, Droste G, Lauter H, Köhler D. Montelukast-free interval before inhalational bronchial allergen provocation. *Pneumologie*. 2003;57:429-32.
22. García-Robaina JC, Sánchez I, De la Torre F, Fernández-Caldas E, Casanovas M. Successful Management of mite-allergic asthma with modified extracts of *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Dermatophagoides farinae* in a double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:1026-32.



Allergologia et immunopathologia

www.elsevier.es/ai



MESA REDONDA: TÉCNICAS DE PROVOCACIÓN EN ALERGIA (MODERADOR: A. MAZÓN)

Provocación con medicamentos en la infancia: indicaciones e interpretación

J.L. Corzo Higuera

Servicio de Alergia infantil e Inmunología Clínica, Hospital Materno-Infantil, Málaga, España

Introducción

Primum non nocere. Lo primero, no dañar.

Es frecuente leer frases como “el incremento del uso de fármacos aumenta el número de reacciones adversas a los mismos (RAM)¹ y, por tanto, de enfermedades yatrogénicas”. A pesar de estas sentencias, estamos hablando de una patología que ofrece un alto grado de desconocimiento, ya no por falta de estudios, que han aumentado en los últimos años en adultos y se han mantenido estables en la infancia (tabla I), sino por falta de metodología y pruebas no consensuadas y, por tanto, difícilmente reproducibles.

Diferencias con el adulto

- La alergia a fármacos es una patología más frecuente en edades adultas, en contraposición a otros tipos de alergia, como la dermatitis, la alergia alimentaria, la rinitis o el asma, más frecuentes en la infancia.
- En adultos, la incidencia por sexos predomina en el femenino. No encontramos diferencia en los niños estudiados por sospecha de RAM¹. Estos datos coinciden con otros realizados en edad pediátrica²⁻⁴; sin embargo, sí encontramos un predominio del sexo masculino en el estudio realizado en nuestro servicio⁵.
- Presencia de más procesos infecciosos en la edad pediátrica. De 135 pacientes, sólo en el 18% no se refiere proceso infeccioso previo a la toma del fármaco, según nuestras fuentes⁵.

Respecto a la *incidencia real* de esta patología en la población general, aunque no se conoce con exactitud, según el informe ALERGOLÓGICA 2005⁶ el 14,7% de los pacientes que acuden por primera vez a las consultas de alergología es debido a algún tipo de reacción por un medicamento. Concretamente, si se trata de pacientes alérgicos a antibióticos, principales responsables de las reacciones alérgicas, aproximadamente un 15% de la población afirma reaccionar a la penicilina. De este grupo, sólo el 15-20% se confirma como alérgico verdadero. En realidad, no hay bases de datos de RAM, sólo estudios parciales⁷, que nos indican que en la infancia los fármacos implicados más frecuentes son:

- En el 79,7% el fármaco implicado es un β -lactámico (38,3% amoxicilina, 40,2% amoxiclavulánico, 19,8% cefalosporinas, 1,6% penicilina); 11,8% antiinflamatorios (ibuprofeno 61%, paracetamol 17,7%, metamizol 21,3%, AAS 11,01%); otros antibióticos 3,3%; otros medicamentos 3,2%; anestésicos tópicos 1%; no recuerda el fármaco el 1%.
- La clínica cutánea es la reacción adversa más frecuente, teniendo, en la mayoría de los casos, un estudio alergológico negativo. Esto indica que esta sintomatología está relacionada con el proceso infeccioso, y no con un mecanismo de hipersensibilidad al fármaco administrado. Resultados similares han presentado otros autores^{8,9}, siendo las manifestaciones en piel abrumadoras⁷, según se observa en la siguiente estadística: el 96,2% manifestó síntomas cutáneos (exantema inespecíficos 47,9%, urticaria

TABLA I Congresos de la SEICAP en los últimos 5 años y relación de ponencias de RAM

Año	Comunicaciones	Póster	Total	Total ponencias	%
2004					
Murcia	3	2	5	127	3,9
2005					
Las Palmas	6	8	14	83	16,8
2006					
Sitges	6	6	12	78	15,3
2007					
Córdoba	3	3	6	84	7,1
2008					
Bilbao	2	10	12	85	14,8

RAM: reacciones adversas a medicamentos.

38,3%, angioedema 17,1%), síntomas digestivos el 11,2%, y anafilaxia el 0,4%, y una escasa incidencia de enfermedad del suero, enfermedades autoinmunes (anemia hemolítica inducida por fármacos, agranulocitosis), afectación de órganos, como infiltrados pulmonares con eosinofilia o nefritis intersticial aguda. En pediatría, como excepción a reacciones habituales, se debe prestar especial atención a la enfermedad del suero que se puede dar con cefaclor. Desde 1970 se han publicado casos de cuadros clínicos similares a la enfermedad del suero tras la administración de este fármaco. La clínica aparece al final de la primera o segunda semana de inicio del tratamiento, y se caracteriza por fiebre, eritema multiforme y artropatía. Estos síntomas pueden empeorar a pesar de dejar el tratamiento y se resuelve el cuadro cutáneo tras 2-8 semanas¹⁰.

Definición y clasificación

La OMS definió en 1968 las reacciones adversas medicamentosas como “el efecto perjudicial o indeseado que aparece con las dosis utilizadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico o la terapéutica”. Estas reacciones adversas han sido objeto de distintas clasificaciones, siendo la más extendida la que las clasifica en 2 grandes grupos:

1. **Reacciones de tipo A.** Como consecuencia de los efectos farmacológicos directos o indirectos del medicamento. Son habitualmente reacciones previsibles, dosis dependientes, que afectan a una mayor parte de la población, y evitables en gran proporción. Se estima que su frecuencia es del 70-80% de todas las reacciones adversas. Dentro de estas reacciones se incluyen:
 - **Sobredosificación.** Las alteraciones de la liberación, absorción, distribución y eliminación de los medicamentos pueden aumentar la biodisponibilidad del fármaco, aumentando sus niveles plasmáticos. Estas alteraciones pueden estar producidas por interacciones con otros medicamentos.

- **Efectos colaterales.** Todos los medicamentos tienen más de una acción, aunque sólo una de ellas sea deseable. Estos efectos son muy conocidos en algunos fármacos (estreñimiento producido por la codeína), pero otros son menos conocidos y pueden confundirse con reacciones alérgicas (liberación inespecífica de histamina por los mórficos que puede producir enrojecimiento cutáneo).
 - **Efectos secundarios.** Se trata de una consecuencia indirecta de la acción primaria del fármaco, que no ocurre en todos los pacientes. Un ejemplo lo constituye la aparición de candidiasis por el uso de antibióticos.
2. **Reacciones de tipo B.** Son aquellas no relacionadas con las acciones farmacológicas del medicamento, imprevisibles. Ocurren sólo en sujetos especialmente predispuestos y se descubren en la mayor parte de los casos después de su comercialización. Son generalmente infrecuentes, pero su importancia estriba en la gravedad que suelen conllevar. Se incluyen en este apartado las siguientes:

- **Reacciones de idiosincrasia.** Son las respuestas cualitativamente anormales, distintas de la acción farmacológica, en las que están involucrados mecanismos genéticos. Se incluyen en este apartado las alteraciones genéticas en el metabolismo de los fármacos (acetiladores lentos, baja capacidad de oxidación en el sistema microsomal p-450 del hepatocito, déficit enzimático, etc.).
- **Reacciones alérgicas o de hipersensibilidad.** Se producen en un reducido número de pacientes; son síntomas no relacionados con los efectos farmacológicos del medicamento y están producidas por un mecanismo inmunológico¹¹.

Reacciones adversas a fármacos con base inmunológica

Son reacciones que tienen lugar cuando una exposición, previa o continuada al mismo fármaco o a uno estructuralmente relacionado, estimula la producción de anticuerpos específicos, células T sensibilizadas o ambos. En general, afectan a un pequeño número de pacientes y, habitualmente, ocurren con dosis más bajas que las requeridas para conseguir el efecto farmacológico¹².

Los medicamentos son sustancias exógenas, reconocidas por el organismo como extrañas, frente a las cuales se induce una respuesta inmunológica en numerosas ocasiones. Su inmunogenicidad se ve incrementada al aumentar el tamaño y la complejidad molecular; los fármacos macromoleculares, como las proteínas y las hormonas peptídicas, son muy antigénicos. Sin embargo, la mayor parte de los fármacos son haptenos y su capacidad para provocar una respuesta alérgica depende de la posibilidad de que adquiera capacidad antigénica al combinarse con macromoléculas, generalmente proteicas, a las que se unen por enlaces covalentes¹³.

Para poder clasificar una reacción adversa a medicamento como reacción alérgica se requieren ciertos criterios:

- Las manifestaciones clínicas no deben estar relacionadas con ninguno de los efectos farmacológicos del medicamento.

- Debe ser reproducible en el mismo paciente tras la administración de mínimas dosis del medicamento o relacionados químicamente.
- Al menos una exposición previa al medicamento con buena tolerancia.

El tiempo transcurrido desde esta exposición a la aparición de sensibilización puede ser variable, desde años a días, pero es indispensable que al menos hayan transcurrido de 5 a 10 días desde la primera exposición (dosis sensibilizante) hasta la administración de la dosis productora de reacción (dosis desencadenante)¹⁴.

Mecanismos inmunológicos

Las reacciones alérgicas inducidas por fármacos pueden producirse por cualquiera de los 4 tipos de reacciones inmunológicas descritos por Gell y Coombs, aunque en su gran mayoría están mediadas por IgE específica o por células T.

1. *Reacción tipo I, de hipersensibilidad inmediata o anafiláctica.* Son las reacciones alérgicas a medicamentos más frecuentes. Se producen por la unión del antígeno a su anticuerpo IgE específico⁶⁰⁻⁶³.
2. *Reacción tipo II, por anticuerpos citolíticos o citotóxicos.* Estas reacciones están mediadas por la interacción de los determinantes antigénicos de un fármaco presentes en la superficie de diferentes células con anticuerpos circulantes preformados IgG, IgM y en menor medida IgA, que reconocen el tejido en cuestión¹⁵.
3. *Reacción tipo III, mediada por inmunocomplejos.* Ocurren cuando los antígenos derivados de fármacos circulantes reaccionan en los espacios tisulares con anticuerpos solubles, fundamentalmente IgM, dando lugar a inmunocomplejos y formando microprecipitados que se depositan sobre el endotelio de los pequeños vasos sanguíneos, causando un daño secundario a las células¹⁶.
4. *Reacción tipo IV, de hipersensibilidad retardada.* Se producen a partir de las 24 h tras la administración del medicamento. Participan células T, células NK y células de la estirpe monocito-macrofágica¹⁷.

Reacciones por posible mecanismo inmune, no bien esclarecido. Quedan sin clasificar algunas reacciones adversas en las que siempre se ha sospechado la intervención del sistema inmune, especialmente de las células T, entre las que se incluyen el exantema retardado, exantema fijo, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica, dermatitis exfoliativa, infiltrados pulmonares con eosinofilia, nefritis o vasculitis. En la actualidad, se denominan *síndromes por metabolitos activos, reactivos o reacciones idiosincrásicas a fármacos*. Estas reacciones no precisan obligadamente la exposición previa, pero cuando se presentan en la primera exposición al fármaco lo hacen siempre al cabo de un tiempo de administración del mismo¹⁸.

Desde el punto de vista práctico, se utiliza la clasificación cronológica de Levine¹⁹, que relaciona la reacción con el tiempo trascurrido entre la toma del fármaco y la aparición de la misma:

- Reacciones inmediatas: aparecen en menos de 1 h.
- Reacciones aceleradas (de 1 a 72 h).

- Reacciones tardías (más de 72 h tras la toma del fármaco).

Reacciones alérgicas a fármacos en pediatría

Indicaciones

Hacer una correcta historia clínica. *Más datos objetivos, mejor diagnóstico.*

Un problema pediátrico frecuente es diferenciar si una erupción cutánea es una reacción alérgica a un fármaco o se trata de la manifestación clínica de una infección viral. Especialmente en los menores de 5 años, cuyos procesos febriles son en su mayoría de etiología vírica, con diferentes tipos de manifestaciones cutáneas, son en ocasiones tratados con antibióticos por procesos febriles a pesar de no tener datos indicativos de la etiología bacteriana del mismo. Es frecuente que en el transcurso de la enfermedad aparezca una erupción cutánea como otra manifestación clínica, por lo que son considerados alérgicos y se les suspende el tratamiento, aunque sea el fármaco de elección, y se utilizan fármacos alternativos que pueden estar menos indicados, con más efectos secundarios y que, además, encarecen el tratamiento. Es por esto fundamental realizar una correcta evaluación del niño mediante un completo estudio alérgico para evitar falsos diagnósticos^{20,21}. Diversos criterios caracterizan a una reacción alérgica; entre ellos, destacan: la ausencia de evocación de efecto farmacológico del fármaco, la existencia de un intervalo libre variable antes del comienzo de los síntomas, manifestaciones clínicas reconocidas como de naturaleza alérgica y la resolución de los síntomas con la suspensión del tratamiento. Por otra parte, se acepta que la nueva administración de dicho medicamento, o de otro fármaco de estructura similar, produce una reaparición de los síntomas, por lo que, a pesar de una historia clínica correcta, la prueba de exposición controlada (PEC) se convierte, la mayoría de las veces, en herramienta diagnóstica imprescindible.

Un objetivo que hay que plantearse es estudiar los mecanismos que participan en las RAM con base inmunológica en niños, tanto en las IgE mediadas como en las IgE no mediadas, así como la búsqueda de patrones inmunológicos⁶ que permitan establecer un claro diagnóstico diferencial entre reacciones cutáneas por virus y por medicamentos, ya que ambos interactúan de manera conjunta con el sistema inmune²².

Historia clínica

La historia clínica debe ser dirigida, con un modelo consensuado²³; de ser posible la misma para todos los centros que estudian RAM, aun completa tiene baja sensibilidad a pesar de recoger información detallada del fármaco o fármacos sospechosos, enfermedad por la cual se indicó el tratamiento, espacio de tiempo entre la toma del medicamento, descripción de los síntomas presentados, duración de los mismos, necesidad de tratamiento para controlarlos (anti-histamínicos, corticoides, etc.) y parte de urgencia donde fue atendido, sobre todo si hubo compromiso vital.

Con esta historia clínica se consigue, en muchas ocasiones, información suficientemente válida para establecer el

diagnóstico, gana en sensibilidad y especificidad cuando se hace durante la fase aguda y se puede acompañar de determinación de triptasa²⁴, es un marcador de gran utilidad para evaluar reacciones de hipersensibilidad a fármacos IgE específicas incluso, se pueden determinar niveles en suero en estados post-mortem, como *marcador de anafilaxis fatal*. También se puede determinar TLH y eosinofilia, aunque no hay ningún síntoma clínico ni dato exploratorio específico de RAM²⁵.

Sólo un 5-10% de los pacientes que dicen padecer una RAM la tienen²⁶; si estos datos los extrapolamos a la infancia, la historia clínica fue sugestiva de reacción alérgica en el 19,5% de los casos, dudosa en el 16% y no sugerente de reacción alérgica en el 64,5%. En el 3,7% de los estudios realizados se confirmó el diagnóstico de alergia²⁷ y, por el contrario, a los niños que no acudieron a un servicio de alergia se les etiquetó de alergia a un medicamento sin causa justificada, asumiendo un diagnóstico erróneo durante años.

Diagnóstico

Desde los años sesenta, es la principal herramienta diagnóstica en reacciones IgE mediadas²⁸, junto con la prueba de exposición controlada. Hay 3 tipos básicos: intraepidérmica (*Prick*), de sensibilidad moderada; intradérmica (ID), mejor sensibilidad y peor especificidad, y epicutáneas (*Parch-test*), de difícil aplicación. En todas se pueden valorar lecturas inmediatas y tardías.

Recomendaciones

Durante la realización de las pruebas cutáneas el niño no debe padecer fiebre ni procesos inflamatorios que alteren la reactividad de la piel, así como no tomar cierta medicación, expuesta en la tabla II.

Si la prueba cutánea se realiza con fármacos de elevado peso molecular (insulina), es más fiable que si se realiza con un hapteno; lo que ocurre es que, en la mayoría de los casos, no tiene preparado comercial disponible, por lo que hay que establecer la dilución en el umbral de corte de lo irritativo.

Hay que tener presente que, aunque consideradas inofensivas, hay descritas reacciones sistémicas, sobre todo con la ID (anafilaxia)^{29,30}.

¿Podemos preparar diluciones para varios días? No existen datos, pero parece ser que tienen validez dentro de la semana³¹. Se realizan para cualquier medicamento aunque sólo están bien establecidas para las penicilinas³². Se recomienda repetir en 1 mes si la historia es sospechosa. La ma-

yoría de los grupos de trabajo de RAM utiliza intervalos de tiempo comprendidos como mínimo de 3 semanas desde que ocurrió la reacción y máximo de 3 meses³³.

La prueba se debe valorar en reacción inmediata³⁴ a los 20-30 min y tardía³⁵, a las 48-72 h. Según las técnicas descritas³⁶, a veces son difíciles de interpretar hasta en un 17%³⁷. En general, una *prueba positiva* con lectura inmediata indica reacción mediada por IgE, pero teniendo en cuenta los falsos positivos (solución empleada no fisiológica, irritante para la piel, fármaco histamino liberador), y una *prueba negativa* no elimina ninguna posibilidad, aunque hay que contemplar: respuesta IgE selectiva o metabolito no testado, pérdida de sensibilidad de la prueba por el tiempo transcurrido desde que ocurrió la reacción^{38,64} y pérdida de sensibilidad de la piel por medicación concomitante.

Las patologías donde la prueba cutánea *no tiene utilidad* son: lupus inducido por fármacos, patología renal o hepática por fármaco, pénfigo vulgar y enfermedad pulmonar intersticial.

La prueba por *Prick* debe ser negativa antes de hacer las intradérmicas³⁹.

En reacciones no inmediatas se intenta establecer si la prueba epicutánea debe acompañar a las intradérmicas, las sustituye o las complementa, excepto en exantema fijo medicamentoso y estudio a sulfamidas, cuyo uso está testado. En la infancia no se tiene experiencia⁴⁰.

Pruebas de exposición controlada

Existen diferentes nombres, como exposición controlada, prueba de provocación a fármacos o prueba de tolerancia. Se está imponiendo la denominación de exposición controlada ya que el resto de definiciones toma parte en el resultado final.

Definición

“Administración controlada de un fármaco para confirmar o descartar alergia”. Es la prueba *gold standard* del estudio RAM, el motivo es que las pruebas cutáneas y aquellas realizadas in vitro, como el RAST, pueden ayudar al diagnóstico de las reacciones de hipersensibilidad inmediata mediadas por IgE y especialmente a los antibióticos beta-lactámicos⁴¹. En otros tipos de reacciones mediadas por células T, los test cutáneos tienen baja sensibilidad y los test in vitro, de proliferación celular a fármacos disponibles hasta la actualidad, no muestran una gran especificidad en la respuesta obtenida⁴¹.

TABLA II

Medicación	R. inmediata	R. tardía	Días sin medicación
Antihistamínicos	Inhibe	No	3-10 días
Glucocorticoides	No	Inhibe	3 días-3 semanas
Corticoides tópicos	Sí/No	Sí	1-2 semanas
Montelukast	No parece afectar	No parece afectar	Ninguno
Pimecrolimus	¿Similar C. tópicos?	¿Similar C. tópicos?	Se desconoce
Tacrolimus	¿Similar C. tópicos?	¿Similar C. tópicos?	Se desconoce

Indicaciones

1. Excluir hipersensibilidad a fármaco implicado tanto por historias no sugestivas como por historias no concluyentes.
2. Encontrar una alternativa segura en caso de hipersensibilidad.
3. Si hubiese varios fármacos, debemos probarlos todos, empezando con el que menos probabilidades tiene de producir reacción.
4. Comprobar reactividad cruzada de fármacos relacionados.
5. Establecer un diagnóstico de certeza.

Normativa

Hay pocos consensos; el más empleado corresponde a la Academia Europea de Alergología⁴³. Lo primero es el consentimiento informado, una herramienta legal imprescindible al iniciar el estudio (anexo 1).

Metodología de las pruebas de exposición controlada: decálogo

1. *Evaluar riesgo/beneficio*. Hay que considerar la necesidad de una medicación y sus alternativas para una determinada patología, los beneficios de seguir utilizando la misma medicación y el riesgo potencial de empeorar la patología que padece, sobre todo en niños con patología crónica.
2. *Pautas a seguir*:
 - El niño debe estar con buen estado de salud y no debe tomar ninguna medicación, a ser posible (valorar medicación patología crónica). Aunque no está establecido, se acepta no tomar antihistamínicos de acción rápida 3 días antes, y retardados 14 días. Los corticoides orales es lo que menos establecido está; los retiramos los 3 días previos, excepto si se han hecho pautas superiores a 3 semanas, que lo prudente sería, al menos, una semana de intervalo; montelukast, 3 días antes, sólo si el estudio está relacionado con AINES y asma⁴⁴; resto de la medicación frecuente en la infancia, como antibióticos, antitérmicos, mucolíticos, antitusígenos, etc., retirarlos 3 días antes por supuestas interferencias.
3. *Dónde realizarla*: siempre intrahospitalaria, con las garantías habituales de control y sus posibles complicaciones,
4. *Quién la realiza*: directamente personal entrenado: médico, DUE.
5. *Material y medicamentos adecuados*: no está protocolizado. Hay algunos documentos⁴⁵ del grupo ENDA y otras publicaciones⁴⁶. Es necesario oxígeno, adrenalina, broncodilatadores, esteroides, antihistamínicos, suero i.v., material de reanimación, aspiración, canalización tensiómetro y pulsioxímetro.
6. *Protocolo de tratamiento de anafilaxia*.
7. *Preparativos previos a la prueba*: una semana antes, pedir fármacos y placebo a farmacia, etiquetas identificativas del niño y del medicamento, incluido preparaciones y diluciones. Comprobar que el paciente o cuidadores legales han firmado el consentimiento y no

quieren renunciar a la prueba o parte de ella (p. ej., sólo se hacen pruebas cutáneas), no ha vuelto a tomar la medicación que se va a comprobar y no padece enfermedad aguda.

8. *Vía de administración*: se debe utilizar la misma vía que produjo la reacción. La tendencia en la infancia es utilizar la vía oral, aunque puede retardar la absorción. No obstante, es la más usada. En la vía intramuscular no se conoce el grado de absorción y se reserva casi con exclusividad para prueba de exposición/tolerancia a vacunas de calendario. La vía subcutánea se utiliza en contadas ocasiones, como en el caso de los anestésicos locales.
La i.v. es de elección en antibióticos que no tienen vía oral, como ceftacídima y vancomicina.
9. *Utilizar fármacos comerciales*: sin mezclas y, a ser posible, el mismo que motivó la reacción, ya que a veces cambia el aditivo (p. ej., el ibuprofeno al 2 y al 4%).
10. *Hoja médica*: tipo de prueba, tipo de reacción, nombre del fármaco, dosis a administrar y cc de cada dosis, intervalos de tiempo, si tiene que seguir tomándolo en casa y número de días.
Hoja de enfermería: nombre del paciente, tipo de prueba, constantes, número de dosis a administrar, horario, teléfono de contacto, órdenes claras y por escrito para domicilio.
11. *Informe final*: una vez finalizado el estudio debe darse un informe médico⁴⁶ por escrito, tanto si los resultados son positivos como negativos. El informe debe ser claro, conciso y debe incluir alternativas al tratamiento; si es alérgico, debe incluir medicación de emergencia. En nuestro caso, entre otros, recomendamos adrenalina autoinyectable.

Se evitarán recomendaciones ambiguas, tales como “aunque el estudio ha sido negativo deberá tener precaución con...”. En caso de que no complete el estudio, por renuncia, se informará igualmente con el resultado de alergia a medicamentos implicados y se recomendará no usarlos.

Pautas de administración

Se usa normalmente: 1.^a dosis 1/100, 2.^a dosis 1/10 y 3.^a dosis 1/1.

Nota: a nivel práctico no se descuenta de la 3.^a dosis la 1.^a ni la 2.^a. Utilizar siempre dosis terapéuticas.

Intervalo entre dosis: 1 h.

Horario: empezar a primera hora (nuestra experiencia nos dice que dura más de lo previsto en la teoría).

Tiempo de espera: 2 h después de la última dosis, excepto en AINE, que se prolonga a 3 h. En caso necesario, dejar informado al servicio de urgencias, si la situación lo requiere. Cuando la prueba continúa en domicilio, el paciente debe tomar el medicamento el mismo número de días que tomó cuando ocurrió la reacción⁴⁷, así como dar medicación adecuada en caso de reacción: dexclorfeniramina 0,15-0,20 mg/kg día/6 h (0,5 ml/kg/día/6 h) y corticoides orales prednisona 0,15-2 mg/kg/día.

Reprovocación

- Historia sugerente y estudio negativo.
- Período prolongado entre estudio y provocación > 2 años.

- Antes de iniciarla, pedir Rast (si lo hubiera) a las 6 semanas del estudio. Si no, repetir ID. Si el fármaco implicado fuera de obligada prescripción, como ocurre con las vacunas de calendario, se procederá a realizar prueba de tolerancia o desensibilización⁴⁸.

La tabla III resume la pauta de RAM con la medicación más frecuente en la infancia.

Contraindicaciones a PEC

Dependientes de la prueba

- No ofrecer garantías adecuadas a su realización.
- Fármacos en desuso o de eficacia dudosa.

Dependientes del paciente

- Negarse a firmar consentimiento informado.
- Riesgo potencial más alto que la patología que provocó el medicamento o anafilaxia anterior en relación con el fármaco a estudiar.
- Situaciones especiales, como diabetes no estabilizada (con excipiente de glucosa se puede realizar).
- Que esté contraindicado el uso de adrenalina: HTA, arritmias, hipertiroidismo.
- Alteraciones psicológicas en el niño o en los cuidadores que puedan influir en el desarrollo de la misma.
- Valorar patología grave de base, de difícil control.
- Valorar si merece la pena cuando ha pasado demasiado tiempo desde la reacción.

Se debe posponer y valorar posteriormente si:

- Toma de medicación que enmascare resultados.
- Patología aguda que impida una correcta valoración: fiebre, vómitos, etc.
- Riesgo de sangrado digestivo por medicación gastroerosiva: hemorragias por AINE poco frecuentes en la infancia.
- Síndrome de Mallory-Weiss.
- Urticaria crónica.
- Asma sin controlar.

No se debe realizar:

Toxicodermias relevantes. Entre estas reacciones cutáneas destacan:

1. **Exantema fijo medicamentoso:** lesión rojo violácea, única o múltiple, en piel y/o mucosas (típicamente en la zona genital), que aparece siempre en la misma localización al administrar el fármaco responsable. Se produce sobre todo por AINE y sulfamidas.
2. **Síndrome de Steven-Johnson:** erupción cutánea generalizada con típicas lesiones en diana que afecta también a mucosas. Se produce sobre todo por AINE, sulfamidas, penicilinas y anticomiciales.
3. **Necrosis epidérmica tóxica o síndrome de Lyell:** es la reacción cutánea más grave causada por fármacos aunque su frecuencia es muy baja; aspecto de grandes quemados. Presenta una mortalidad elevada (de un 30%). Aparece sobre todo en relación a la toma de AINE, sulfamidas, hidantoínas, barbitúricos y penicilinas⁶⁵.

4. **Pustulosis exantemática aguda generalizada:** muy rara. Se caracteriza por la aparición de lesiones pustulosas. Generalmente son cuadros leves. Se asocia a muchos fármacos: AINE, cefalosporinas, sulfamidas, etc.
5. **Reacciones de fotosensibilidad:** se trata de erupciones que aparecen al administrarse medicamentos por vía tópica o sistémica y exponerse al sol. Pueden ser fototóxicas (más frecuentes y con aspecto de quemadura solar) o fotoalérgicas, más raras.
6. **S. Dress:** exantema por medicamentos, eosinofilia, síntomas sistémicos e hipersensibilidad retardada multiorgánica⁴⁹.

Futuro y alternativas a la prueba de exposición controlada

Inmunidad humoral

Estudio de IgG específica

Los anticuerpos IgG frente a betalactámicos se producen en una fase temprana de la respuesta inmune a penicilinas. No tienen valor diagnóstico en los pacientes alérgicos a betalactámicos ya que la población general posee niveles elevados de los mismos, siendo *un indicador de consumo* más que de reacción⁵⁰.

Estudio de mediadores inflamatorios

La liberación de mediadores es *señal de una respuesta alérgica inmediata*⁵¹. Existen varios mediadores:

- **Histamina:** es liberada por mastocitos y basófilos y a los pocos minutos de la reacción se encuentran niveles máximos en sangre periférica y rápidamente se produce su metabolización a N-metil-histamina, que se *elimina por la orina*. La determinación de *N-metil-histamina* en orina tiene un margen más amplio. Tiene dificultades técnicas. Algunos fármacos, como las quinolonas, pueden interferir en el resultado, al tener estructura química similar, dando falsos positivos. Todo esto hace *que no sea considerado un marcador de utilidad*.
- **Test de liberación de histamina:** mide la liberación de histamina *in vitro* por basófilos obtenidos de sangre periférica tras la interacción de los haptenos con los anticuerpos IgE unidos a los receptores de membrana celular. La *capacidad diagnóstica de esta prueba es insuficiente*.
- **Triptasa:** es un mediador exclusivo de mastocitos, de ahí su gran utilidad como marcador de activación en las reacciones alérgicas inmediatas⁵². Es una técnica de sensibilidad moderada pero de gran especificidad; por ello, los individuos normales tienen niveles no detectables, < 1 ng/ml, de triptasa en suero o plasma y en los pacientes con anafilaxia se elevan por encima de 5 ng/ml⁵³.

Inmunidad celular

En las reacciones de hipersensibilidad a fármacos está implicada una serie de células cuyo estudio, hoy día, sólo está disponible para investigación.

Estudios de marcadores de membrana celular mediante citometría de flujo

Durante el proceso de la reacción alérgica se producen en los linfocitos expresión de marcadores de membrana, tales

TABLA III

Medicamentos	Tipo	P. in vitro	P. cutáneas	Provocación	Desensibilización
Antibióticos	Betalactámicos	RAST TAB(6)(10)	Prck/I.D/ Epic.	Oral	O, P(1) y pauta F. quística
	Macrólidos	No	Prck/I.D/Epic No rentabilidad diagnóstica	Oral	Toleran otros No descrita
	Quinolonas	No	Prck/I.D. No rentabilidad diagnóstica Sí fotoparche	Oral	Oral y endovenosa
AINES	AAS	No rutinario(4) LT-Cis-test	Prck/I.D. No rentabilidad diagnóstica	Oral/nasal	Oral pauta rápida y lenta
	Ibuprofeno	No rutinario(4) LT-Cis-test	Prck/I.D. No rentabilidad diagnóstica	Oral	No descrita Tienen alternativas
	Paracetamol	No rutinario(4) LT-Cis-test	Prck/I.D. Para perfusión No rentabilidad diagnóstica	Oral	No descrita
	Nolotil	No rutinario LT-Cis-test(4) TAB (6)(11)	Sí Prick/I.D.	Oral	No descrita
Anticonvulsivos	Valp/lamot	No rutinario/ CLA+ (5)	No/ Epic E. fijo	No	Sí: R. leve No: Sí R.Grave
Anestésicos Látex	Rmus:curares Látex Hipnóticos	No Sí SAS (2)	Prck/I.D. Sí	No Guante	No No
Corticoides	Generales Locales	No	Prck/ID./Epi o ROAT(3)	O y epicu Buscar alterna	No hay datos (7)
Heparina	Dalte-Enox- Nadro-Ca-Na- Heparina	No	Prck/Epic Escasa rentabilidad I.D. mejor rentabilidad I y T	Test tolerancia S.C.(1) I /T	Si R. cruzada/ Utilizar de bajo Pm o inhibidores de la trombina
Sulfonamidas	TMX 207	No	Prck/ID	ver	Sí: R. leve No: Si R. grave Protocolo para sida (9)
Anestésicos locales	Lido-mepi- bupi-articaína	No	Prck/ID Muchos falso(+) Epic:True test(8)	S.C	Sólo R.cruzada entre grupos
Vacunas calendario	Tétanos	Sí	Prick/ID	Sí	Si

(1) O, P y SC: oral, parenteral y subcutáneo.

(2) (SAS) Special allergy service de farmacia estudio *in vitro*.

(3) ROAT Repited open path test. Si la epicutánea es negativa se realiza con corticoide comercial supuestamente implicado 2 veces al día durante 7 días en el sitio de la reacción o cara anterior antebrazo.

(4) LT-Cis-Test: test de leucotrienos cisteinicos. De: Weck AL. Cellular allergen simulation test (CAST); a new dimension in allergy diagnostics. ACI News. 1993;1;914.

(5) CLA: cutaneous lymphocyte-associated antigen. Leiva L, Torres MJ, Posadas S, Blanca M, Besso GO, Valle F, et al.

Anticonvulsant-induced toxic epidermal necrolysis. Monitoring the immunologic response. J Allergy Clin Immunol. 2000;105:157-65.

(6) TAB: test de activación basófilo.

(7) Una desensibilización descrita con hidrocortisona. Clee M, Ferguson J, Browning M, Jung R, Clark R. Glucocorticoid hypersensitivity in asthmatic patient presentation and treatment. Thorax. 1985;40:477-8.

(8) TRUE TEST: mezcla comercializada incluye la serie estándar del GEIDC, contiene lidocaína 5% cloruro procaína 1%, cloruro cincocaína 5%, cloruro ametocaína 1% y benzocaína 1% en vaselina.

(9) Yoshizawwa S, Yasuoka A, Kikuchi Y. A 5-day course of roal desensitization to TMX is successful in patients with human immunodeficiency virus type 1 infection who were previously intolerant but had no TMX specific IgE. Ann Allergy Asthma Immunol. 2000;85:241-4.

(10) Sanz ML, Gamboa PM, De Weck AL. Clinical evaluation of in vitro tests in diagnosis of immediate allergic reactions to betalactam antibiotics. ACI International. 2002;14/5:185-92.

(11) Gamboa PM, Sanz ML, Caballero MR, Antepara I, Urrutia I, Jauregui I, et al. Use of CD 63 expression as a marker of *in vitro* basophil activation and leucotriene determination in metamizol allergic patients Allergy. 2003;58:312-7.

como marcadores de activación (CD25 o CD69), de subpoblaciones (CD4 o CD8) o de *homíng*. Mediante técnicas de citometría de flujo se puede detectar el número de células que expresan cada uno de estos marcadores; se intenta monitorizar el desarrollo y evolución de las reacciones en el momento en que éstas se están produciendo.

Participación de linfocito T

Se ha observado que en *reacciones no inmediatas a fármacos con afectación cutánea* existe un aumento de la expresión de antígeno linfocitario cutáneo CLA, confirmando la participación de los linfocitos T en este tipo de reacciones⁵⁴.

También se ha evaluado el papel que desempeñan estos linfocitos en reacciones más severas, como el síndrome de Lyell, inducido por anticonvulsivantes, encontrando aumento de los niveles de células T CLA positivas en paralelo a la evolución de la enfermedad, tanto en la subpoblación CD4 como en la CD8, y activación celular⁵⁵.

Test de transformación linfocitaria (TTL)

Esta técnica en desuso, debido a su *poca especificidad*, se ha vuelto a utilizar con una serie de modificaciones que parecen haber aumentado su especificidad y sensibilidad⁵⁶⁻⁵⁸. Básicamente consiste en medir la proliferación de los linfocitos T en presencia del antígeno o hapteno específico que indujo la reacción; posteriormente se medirá la proliferación que se expresará como índice de estimulación, que se considera positivo cuando es mayor a 3.

Plantea 2 problemas fundamentales. Por un lado, la dificultad técnica, que obliga a tener un laboratorio equipado de cultivos celulares, no siempre disponible; por otro, que los controles también pueden proliferar debido a la memoria inmunológica linfocitaria que tienen sujetos que consumen medicamentos. Todo esto hace que esta técnica no sea utilizada rutinariamente.

Estudio de activación de marcadores.

Medición de citocinas

Se pueden detectar mediante citometría de flujo, midiendo la producción de citocinas intracelulares, o mediante técnicas de biología molecular, detectando la expresión de RNAm específico de cada una de ellas. De esta forma, podemos determinar el tipo de reacción que se ha producido ya que las reacciones tipo I, en las que intervienen linfocitos T Th2, inducen fundamentalmente IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, mientras que las reacciones retardadas producidas por linfocitos Th1 producen IL-2, TNF- α e IFN- γ . En un estudio reciente se ha descrito que las reacciones inmediatas a fármacos presentan básicamente un patrón Th2 y las tardías un patrón Th1⁵⁹.

Biopsias

Dado que la mayoría de las reacciones alérgicas a fármacos afecta a la piel, y éste es un órgano fácilmente accesible, la realización de ésta técnica es de una gran utilidad y con grandes posibilidades de futuro. Es el único método que nos permite analizar *in situ* el proceso inflamatorio.

Test de activación de basófilos aplicado al diagnóstico de RAM

Se ha aplicado a betalactámicos y metamizol. La sensibilidad del TAB en alergia a betalactámicos fue del 52,8% y la

especificidad del 92,6%. Para metamizol la sensibilidad fue del 42,3% y la especificidad del 100%.

La utilización conjunta de TAB y CAP (IgE específica) permite diagnosticar a un 65% de los pacientes alérgicos a betalactámicos. El uso combinado de pruebas cutáneas y TAB en alergia a metamizol se detectó útil en el 70% de los casos.

El TAB es una técnica con futuro prometedor, no invasiva en el diagnóstico *in vitro* de la alergia a betalactámicos y metamizol, así como a otros medicamentos.

Bibliografía

1. Messaad D, Sahla H, Benahmed S, Godard P, Bousquet J, Demoly P. Drug provocation tests in patients with history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. *Ann Intern Med.* 2004; 140:1001-6.
2. Martín Muñoz F, Moreno Ancillo A, Domínguez Noche C, Díaz Pena JM, García Ara C, Boyado T, et al. Evaluation of drug related hypersensitivity reactions in children. *J Investig Allergol Immunol.* 1999;172-7.
3. Añibarro Bausela B, Berto Salont JM, García Ara MC, Díaz Peña JM. Reacciones alérgicas a fármacos en niños. *An Esp Pediatr.* 1992;36:447-50.
4. Ponvert C, Le Clainche L, de Clic J, Le Bourgeois M, Scheinmann P, Paupe J. Allergy to betalactam antibiotics in children. *Pediatrics* 1999;104:954-65.
5. Proyecto de investigación tutelado. Departamento de Farmacología y Pediatría. Facultad de Medicina de Málaga. Bienio 2003-2005. Alergia a medicamentos en pediatría. Estudio en la unidad de alergia pediátrica en el año 2004. Alumno: Candelaria Muñoz Román Tutores: Dr. Antonio Jurado Ortiz Dr. José Luis Corzo Higuera (sin publicar).
6. Alergológica 2005. Presentación de resultados en XXXV Reunión anual de Alergosur.
7. Base datos del 2005. Sección de Alergia Infantil. Hospital Materno Infantil de Málaga Congreso nacional SEICAP. Póster. E. Rojas, A.E. Ananias, M.V. García, J. Novales, C. Muñoz, J.L. Corzo, A. Jurado. Unidad de Alergia Infantil, Servicio de Farmacia. Hospital Materno-Infantil Carlos Haya, Málaga.
8. Ponvert C, Le Clainche L, de Clic J, Le Bourgeois M, Scheinmann P, Paupe J. Allergy to betalactam antibiotics in children. *Pediatrics.* 1999;104:954-65.
9. Blanca M, Torres MJ. Reacciones de hipersensibilidad a antibióticos betalactámicos en la infancia. *Allergol et Immunopathol.* 2003;31:103-9.
10. Kearns GL, Wheeler JG, Childress SH, Letzig LG. Serum sickness-like reactions to cefaclor: role of hepatic metabolism and individual susceptibility. *J Pediatrics.* 1994;125:805-11.
11. Rubio M. Alergia a medicamentos. Definición. En: *Manual de las reacciones alérgicas a medicamentos.* Madrid; Jarpyo, S.A., 2000. p. 9-15.
12. Gruchalla R. Understanding drug allergies. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;Supl:637-44.
13. Sullivan TJ. Drug allergy. En: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, eds. *Allergy: principles and practice.* St Louis: The C. V. Mosby Co, 1983. p. 1726-43.
14. Bruce T, Ryhal MD. Drug hypersensitivity. En: Hanley & Belfus, eds. *Allergy and immunology secrets.* Philadelphia; 2001. p. 185-98.
15. DeShazo RD, Kemp SF. Allergic reactions to drugs and biologic agents. *JAMA.* 1997;278:1895-906.
16. Cunningham E, Chi Y, Brentjens J, Venuto R. Acute serum sickness with glomerulonephritis induced by antithymocyte globulin. *Transplantation.* 1987;43:309-12.

17. Oehling A, Dieguez I, Sanz ML, Córdoba H. Reacciones alérgicas a medicamentos. *Medicine*. 1993;6:1743-56.
18. Knowles SR, Uetrecht J, Shear NH. Idiosyncratic drug reactions: The reactive metabolite Syndromes. *Lancet*. 2000;356:1587-91.
19. Levine. *NEJM* 1966;275:1115-25.
20. Añibarro Bausela B, Berto Salont JM, García Ara MC, Díaz Peña JM. Reacciones alérgicas a fármacos en niños. *An Esp Pediatr*. 1992;36:447-50.
21. Pichichero ME, Pichichero DM. Diagnosis of penicillin, amoxicillin and cephalosporin allergy: reliability of examination assessed by skin testing and oral challenge. *J Pediatr*. 1998;132:137-43.
22. Beca SEICAP. Estudio de los mecanismos inmunológicos, humores como celulares, implicados en las reacciones adversas a fármacos con base inmunológica en niños. Papel de las infecciones virales en tales reacciones. Solicitante: Dr. José Luis Corzo Higuera. Complejo Hospitalario Universitario Carlos Haya, Málaga. Dr. Miguel Blanca Gómez y Dra. María José Torres Jaén. Unidad de investigación inmunotóxica del Complejo Hospitalario Universitario Carlos Haya, Málaga.
23. Comité de RAM. Hta clínica en prensa.
24. Schwartz LB, Bradford TR, Rouse C, Irani A-M, Rasp G, van der Zwan JK. Development of a new, more sensitive immunoassay for human tryptase: Use in systemic anaphylaxis. *J Clin Immunol* 1994;14:190-204.
25. Comité de Alergia a fármacos SEAC. Protocolo de recogida de datos en caso de sospecha de RAM. *Alergol Inmunol Clin*. 2001;16:48-53.
26. Demoly P, Kropf R, Bircher A, Pichler WJ. Drug hypersensitivity. *Allergy*. 1999;54:999-1003.
27. Base datos. Reacciones adversas a medicamentos Congreso SEICAP, Las Palmas, 2005.
28. Green GR, Rosenblum AH, Sweet LC. Evaluation of penicillin hypersensitivity: value of clinical history and skin testing. A comparative prospective study of the penicillin study group of the AAAI. 1977;60:339-45.
29. Torres MJ, Guerrero R, Vega JM, Carmona MJ, Torrecillas M, García JJ, Blanca M. Reacciones sistémicas con las pruebas cutáneas a betalactámicos. *Alergol Inmunol Clin* 1997;12(supl 2):5.
30. García-Robaina JC, Torre F, Pastor JM, Sánchez I, Sánchez M, Escribano S. Shock anafilático por atarcurio prict test. *Alergol Inmunol Clin* 1998;13 Supl 2:203.
31. González I, Blasco A, Lobera T, del Pozo MD, Venturini M. Comparación de pruebas cutáneas con diferentes extractos de antibióticos b-lactámicos. *Alergol Inmunol Clin* 2004;19 Supl 2: 354-5.
32. Torres MJ, Blanca M, de Weck A, Fernandez J, Demoly P, Romano A, et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to betalactamic antibiotics. *Allergy*. 2003;58:854-63.
33. Brockow K, Romano, Blanca M, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2002;57:45-51.
34. Romano A, Gueant-Rodríguez RM, Viola M. Diagnosing immediate reaction to cephalosporins. *Clin Exp Allergy*. 2005;35: 1234-42.
35. Britschgi M, Steiner UC, Schmid S. T cell involvement in drug induced acute generalized exanthema. *J Clin Invest*. 2001;107: 1433-41.
36. Empedrad R, Darter AL, Earl HS nonirritating intradermal skin test concentrations commonly prescribed antibiotics *JACI*. 2003;112:629-30.
37. Ten RM, Klein JS. Allergy skin testing. *Mayo Clin Proc*. 1995;70: 783-4.
38. Blanca M, Mayorga C, Torres MJ, Warrington R, Romano A, Demoly P, Fernandez J, Juarez C. Side-chain specific reactions to betalactams:14 years later. *Clin Exp Allergy*. 2002;32:192-7.
39. Blanca M, Torres MJ, García JJ, Romano R, Mayorga C, Vega JM, et al. Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to betalactam. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103:918-24.
40. Barbaud A, Reichert S, Trechot P, Ehlinger A, Noiret V, et al. The use of skin testing in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol*. 1998;139:49-58.
41. Blanca M. Allergic reactions to penicillins. A changing world? *Allergy*. 1995;50:777-82.
42. Brander C, Mauri-Hellweg D, Bettens F, Rolli H, Goldman M, Pichler WJ. Heterogeneous T cell responses to β -lactam-modified self-structures are observed in penicillin-allergic individuals. *J Immunol*. 1995;155:2670-8.
43. Romano A, Quarantino D, Di Fonso M, Papa G, Venuti A, Gasbarini G. A diagnostic protocol for evaluating non-immediate reactions from aminopenicillins. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103: 1186-90.
44. Klos K, Zakrewski A, Krucewski J, Sulk K, Dudziak M. The laser doppler flowmetry for estimation the skin Prick tests before and after application of antileucotrienes. *JACI*. 2005;115:555.
45. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernández J, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: General considerations. *Allergy*. 2003; 58:854-63.
46. Demoly O, Bousquet J. Drug allergy diagnosis work up. *Allergy* 2002;57 Suppl 72:37-40.
47. Gracia MT, Lobera T. Metodología de la provocación con medicamentos. *Alergol Inmunol Clin* 2004;19 Supl 2:181-4.
48. Rojas E, Ananias E, García MV, Novales J, Muñoz C, Corzo JL, Jurado A. Alergia a toxoide tetánico como vacunar. *Alergol et Immunopathol*. Congreso Nacional de la SEICAP Las Palmas, 2005.
49. Valencak J, Ortiz Urda S, Heere Ress E, Base W. Carbamacepine-induced dress syndrome with recurrent fever and exantema. *Int J Dermatol*. 2004;43:51-4.
50. Torres MJ, González FJ, Mayorga C, Fernández M, Juarez C, Romano A, et al. IgG and IgE antibodies in subjects allergic to penicillins recognize different parts of the penicillin molecule. *Int Arch Allergy Immunol*. 1997;113:342-4.
51. Fernández J, Blanca M, Moreno F, García J, Segurado E, Del Cano A, et al. Role of tryptase, eosinophil cationic protein and histamine in immediate allergic reactions to drugs. *Int Arch Allergy Immunol*. 1995;107:160-2.
52. Schwartz LB, Bradford TR, Rouse C, Irani A-M, Rasp G, van der Zwan JK. Development of a new, more sensitive immunoassay for human tryptase: Use in systemic anaphylaxis. *J Clin Immunol*. 1994;14:190-204.
53. Demoly P, Lebel B, Mesaad D, Sahla H, Rongier M, Daurès JP, et al. Predictive capacity of histamine release for the diagnosis of drug allergy. *Allergy*. 1999;54:500-6.
54. Blanca M, Torres MJ, Leyva L, Posadas S, González L, Mayorga C, et al. Expression of the skin homing receptor in peripheral blood lymphocytes from subjects with cutaneous allergic drug reactions. *Allergy* 2000;55:998-1004.
55. Leyva L, Torres MJ, Posadas S, Blanca M, Besso G, O'Valle F, et al. Anticonvulsant-induced toxic epidermal necrolysis: Monitoring the immunologic response. *J Allergy Clin Immunol*. 2000; 105:157-65.
56. Brander C, Mauri-Hellweg D, Bettens F. Heterogeneous T cell response to β -lactam-modified self-structures are observed in penicillin-allergic individuals. *J Immunol*. 1995;155:2670-8.
57. Padovan E, Mauri-Hellweg D, Pichler WJ, Weltzien HU. T cell recognition of penicillin G: structural features determining antigenic specificity. *Eur J Immunol*. 1996;26:42-8.
58. Nyfeler B, Pichler WJ. The lymphocyte transformation test for the diagnosis of drug allergy: sensitivity and specificity. *Clin Exp Allergy*. 1997;27:175-81.
59. Posadas S, Leyva L, Torres MJ, Rodríguez JL, Bravo I, Rosal M, et al. Subjects with allergic reactions to drugs show in vivo pola-

- rized patterns of cytokine expression depending on the chronology of the clinical reaction. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106: 769-76.
60. Ishizaka T, Ishizaka K. Triggering of histamine release from rat mast cell by divalent antibodies against IgE receptors. *J Immunol.* 1978;120:300.
 61. De Weck AL. Immunopathological mechanisms and clinical aspects of allergic reactions to drugs. En: de Weck AL, Bundgaard H, eds. *Allergic reactions to drugs.* Berlin: Springer; 1983. p. 75-133.
 62. Siraganian RP. Mechanism of IgE-mediated hypersensitivity. En: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, eds. *Allergy: principles and practice.* St Louis: The C. V. Mosby Co, 1988. p. 105-34.
 63. Patterson R, Roberts M, Grammer LC. Insulin allergy: reevaluation after two decades. *Ann Allergy.* 1990;64:459-62.
 64. Mayorga C, Cornejo-García JA, Antúnez C, Torres MJ, Corzo JL, Jurado A, et al. Reacciones alérgicas inmediatas a toxoide tetánico: estudios inmunológicos. SEaic, 2002.
 65. Antúnez C, Corzo JL, Cornejo-García JA, Torres MJ, Mayorga C, García FJ, et al. Uso de gammaglobulina intravenosa en el lyell. SEaic, 2002.
 66. Torres MJ, Antúnez C, Cornejo-García JA, Corzo JL, Jurado A, Mayorga C, et al. Patrones de respuesta inmunológica en niños con infecciones virales y con reacciones alérgicas a fármacos. XXVI Congreso de la SEICAP.

Anexo 1 CONSENTIMIENTO INFORMADO. Modelo propuesto por Comité RAM en la infancia.

Para satisfacción de los Derechos del Paciente menor de edad y en cumplimiento de la Ley General de Sanidad (25/4/1986) Art. 10

D/Dña _____ mayor de edad, con DNI _____ ,
padre/madre (o persona responsable) del paciente _____

EXPONGO: Que he sido debidamente informado/a por el Dr./Dra. _____ en entrevista personal realizada el día ____/____/____ de los motivos que aconsejan la realización de las pruebas de estudio y de exposición controlada a:

También he sido informado

Del tipo de riesgos que comporta su realización:

- Riesgos generales: urticaria, dificultad respiratoria, manifestaciones digestivas, anafilaxia que excepcionalmente pueden ser graves hasta el punto de comprometer la vida.
- Riesgos personalizados: propios de su enfermedad o enfermedades de base: _____

De los riesgos de no realizar el estudio:

- En caso de no realizar el estudio, el paciente debe evitar el fármaco sospechoso y aquellos que puedan estar relacionados por los riesgos que ello implica y usar medicación alternativa.

MANIFIESTO: Que he entendido todas las informaciones y aclaraciones que se me han proporcionado y mis dudas se han resuelto satisfactoriamente

Y OTORGO MI CONSENTIMIENTO:

A los facultativos de la _____ del Hospital de _____

Sé que en cualquier momento puedo revocar el consentimiento.

Firmo dos ejemplares en: _____ a ____ de _____ de _____

El padre/madre/tutor

El médico informante (o persona responsable autorizada)

DNI:

El paciente (en caso de ser mayor de ____ años)



Allergologia et immunopathologia

www.elsevier.es/ai



MESA REDONDA: TÉCNICAS DE PROVOCACIÓN EN ALERGIA
(MODERADOR: A. MAZÓN)

Papel de las pruebas de provocación en la alergia a alimentos

L. Zapatero Remón*, E. Alonso Lebrero y V. Fuentes Aparicio

Sección de Alergia Pediátrica, Hospital Materno Infantil Gregorio Marañón, Madrid, España

Introducción

El diagnóstico de la alergia a alimentos mediada por IgE se basa en la historia clínica detallada de la reacción adversa con el alimento, se apoya en la demostración de IgE específica para dicho alimento mediante pruebas cutáneas (Prick) y/o determinación sérica (CAP), y se confirma con la prueba de provocación¹. El diagnóstico correcto de la alergia a alimentos es fundamental desde el punto de vista terapéutico para poder indicar la evitación del alimento responsable de los síntomas, pero es igualmente importante evitar dietas innecesarias que pueden ocasionar trastornos nutricionales, sobre todo en niños, y que conllevan alteraciones importantes para el paciente desde el punto de vista familiar y social.

Si bien es cierto que la prueba de provocación es la única prueba diagnóstica que descarta o confirma la alergia a un alimento, no siempre es necesario realizarla, existiendo diversos factores que pueden asegurar el diagnóstico y que debemos considerar, como son el tipo de síntomas, número de episodios, relación temporal de la reacción y la ingesta del alimento, edad del paciente y por supuesto la valoración de otras pruebas diagnósticas como las pruebas cutáneas o los niveles de IgE sérica específica²⁻⁵.

En los últimos años se han publicado diversos trabajos que estudian la relación entre el tamaño de las pruebas cutáneas y los niveles de IgE específica y el resultado de la prueba de provocación, estableciendo puntos de corte que predicen, con gran probabilidad, la tolerancia al alimento, de manera que disminuye el riesgo de la provocación y, en determinados casos, son indicadores de que esta prueba no debe realizarse⁶⁻¹¹. Los puntos de corte, si bien proporcio-

nan una orientación, es importante saber que son específicos para las características de la población estudiada (edad, síntomas, extractos utilizados, etc.) y de momento no pueden ser utilizados como criterio cierto en la práctica clínica diaria^{12,13}.

Concepto

La provocación oral controlada es la administración del alimento implicado en la reacción en dosis crecientes hasta tomar una cantidad adecuada para la edad del paciente, bajo la estrecha supervisión médica para valorar los síntomas que aparezcan y tratarlos correctamente. Esta prueba conlleva un riesgo que en determinadas condiciones es necesario asumir, bien para asegurar un diagnóstico o bien por el gran beneficio que supone un resultado negativo. Si bien es cierto que se debe asumir el riesgo de una prueba de provocación, éste debe ser el mínimo posible realizando la prueba de manera correcta en cuanto a la elección del alimento, lugar apropiado, infraestructura necesaria y personal debidamente experimentado¹⁴.

La EAACI publicó en el año 2004 un documento con las indicaciones para la realización de las pruebas de provocación en pacientes con reacciones adversas con alimentos, preferentemente mediadas por IgE¹⁵.

No obstante, en dicho documento advierten de que, a pesar de las numerosas publicaciones de la literatura, debido a las diferentes metodologías, los datos no pueden ser directamente comparables y, por tanto, el documento no es una "guía basada en la evidencia" y de ahí la necesidad de estandarizar este procedimiento tanto para la seguridad del

*Autora para correspondencia.

Correo electrónico: lzremon@terra.es (L. Zapatero Remón).

paciente como para que se puedan comparar los resultados de los diferentes trabajos y las conclusiones sean válidas para la población general.

También en el año 2004, el Comité de Reacciones Adversas a Alimentos de la SEAIC publicó una monografía sobre la metodología y aplicación de las pruebas de provocación¹.

Sobre la base de estos documentos intentaré resumir las indicaciones en la práctica clínica diaria.

Indicaciones de las pruebas de provocación

Se debe realizar una prueba de provocación en pacientes con reacción adversa a un alimento para:

- Establecer o excluir el diagnóstico de alergia al alimento antes de indicar una dieta de exclusión prolongada.
- Valorar la aparición de tolerancia en la evolución de la enfermedad. En los niños, especialmente, la alergia clínica a un alimento puede desaparecer con el tiempo y por lo tanto se debe reconsiderar el diagnóstico de forma periódica. Además, aunque se persigue la tolerancia completa, si ésta no se alcanza, la cantidad con la que se producen los síntomas nos puede indicar si la dieta debe ser estricta, síntomas con mínimas dosis o, por el contrario, no hay que tener tanto cuidado con la trazas y etiquetados.
- En estudios de investigación:
 - Para valorar la seguridad de otras metodologías^{11,14,16,17}.
 - Para determinar el valor umbral o el grado de sensibilidad^{18,19}.
 - Para determinar el efecto de algunos tipos de procesamiento del alimento sobre la alergenidad del mismo²⁰.
 - Para valorar la eficacia de algunos tratamientos de la alergia a alimentos^{21,22}.
- Asimismo, se debe realizar una prueba de provocación en pacientes sin antecedentes de reacción adversa a un alimento:
 - Si el paciente o el médico sospechan que algún síntoma crónico puede estar relacionado con los alimentos.
 - Después de una dieta de exclusión, aunque sea insuficientemente documentada, pero se sospecha que puede ocurrir una reacción adversa.
 - En caso de que exista sensibilización a un alimento pero no se conozca la tolerancia al mismo, por ejemplo:
 - a) Reactividad cruzada entre alimentos.
 - b) Diagnóstico de sensibilización a huevo en un niño al que no se ha introducido todavía el alimento en la dieta.

En la práctica clínica, cuando nos planteamos una provocación, debemos valorar en primer lugar el riesgo de la prueba y seguidamente el alimento, diferenciando, fundamentalmente en población pediátrica, entre el grupo de alimentos básicos, como leche, huevo, trigo, pescado, etc. y otros grupos de alimentos menos importantes, como mariscos o frutos secos. Se debe tener en cuenta no sólo la edad de los pacientes, sino también los hábitos alimenticios de la familia.

Contraindicaciones de las provocaciones orales con alimentos

No deberían realizarse pruebas de provocación en los siguientes casos:

- El paciente no puede ser tratado con adrenalina^{1,15}.
- El paciente toma tratamientos que pueden desencadenar, enmascarar, retrasar o evitar la evaluación de una reacción o que interfieren con el tratamiento para dicha reacción. Estos tratamientos son los antihistamínicos, neurolépticos, esteroides orales por encima de 5 mg al día, aspirina y otros AINE, IECA y betabloqueantes. Los beta-agonistas de acción corta y los corticoides inhalados pueden continuarse durante las provocaciones, pero manteniendo dosis fijas, ya que la interrupción de estos tratamientos puede interferir con la interpretación del resultado de la provocación^{1,15}.
- Pacientes embarazadas.
- Pacientes con enfermedad activa de cualquier tipo.
- Pacientes con asma inestable.
- Pacientes con dermatitis atópica grave/moderada.
- Pacientes con mastocitosis.

Pacientes a los que no debería realizarse pruebas de provocación

No sería necesario realizar prueba de provocación en los siguientes casos:

- Pacientes con clínica clara de anafilaxia o reacción sistémica grave con uno o mas alimentos y con estudio alérgico positivo y concordante.
- Niños pequeños con historia de anafilaxia reciente. En estos pacientes, debido a que la historia natural de la alergia a alimentos es a la tolerancia, la contraindicación sería transitoria y más adelante debería realizarse para comprobar tolerancia.
- En determinados casos en los que los resultados de la IgE sérica específica hagan innecesaria la provocación, si bien los puntos de corte tanto de las pruebas cutáneas como de la determinación de IgE sérica específica que pueden predecir una provocación positiva son variables y dependen de diversos factores, como el alimento implicado, edad del paciente, momento evolutivo de la enfermedad, tipo de síntomas, etc.^{5-7,9,10}.
- Tampoco sería necesario realizar una prueba de provocación para el diagnóstico en casos de clínica sugestiva, repetida y reciente con estudio alérgico positivo y concordante^{1,3,23}. La consideración de clínica reciente depende de la edad del paciente y del alimento; en población infantil podemos considerar 6-12 meses para alimentos básicos.

Tipos de provocación

Provocación oral abierta

Es aquella en que el alimento sospechoso se administra directamente. La limitación de esta prueba está relacionada

con el sesgo tanto por parte del paciente como del observador, lo que conlleva resultados falsamente positivos que pueden ser de hasta el 30%²⁴, fundamentalmente cuando existe gran ansiedad en el paciente o cuando los síntomas referidos son subjetivos, como dolor abdominal, picor, etc.

Aunque en la literatura se considera que la única evidencia diagnóstica concluyente de la alergia a alimentos es la provocación doble ciego con placebo (PDCCP), la práctica clínica diaria confirma la utilidad diagnóstica de esta prueba y, realmente, salvo para los trabajos científicos, es la que se utiliza habitualmente, existiendo una serie de indicaciones específicas tanto en el documento de la EAACI como en otras publicaciones^{1,15,25,26}. Es la prueba de elección en niños pequeños con cuadros clínicos objetivos y en general en aquellos pacientes con mínimo componente sugestivo. No obstante, siempre es importante la experiencia del observador para la correcta interpretación de cualquier síntoma.

Las indicaciones de esta prueba son:

- Cuando existe una alta probabilidad de que la provocación sea negativa, p. ej., clínica inmediata con prueba cutánea negativa.
- Siempre para confirmar una PDCCP negativa.
- En niños de 3 años o menores con reacciones de tipo inmediato¹⁵.
- En lactantes y niños en los que el impacto de la ansiedad y otros factores psicológicos son mínimos y el riesgo de sesgo es muy reducido²⁵.
- En reacciones agudas mediadas por IgE con síntomas objetivos.
- En pacientes con SAO salvo en protocolos científicos.

Provocación simple ciego

En este tipo de provocación el alimento está enmascarado para no ser reconocido por el paciente pero sí es conocido por el observador. El paciente recibe indistintamente el alimento problema o el placebo respetando siempre el tiempo establecido entre las dosis. El procedimiento es más sencillo que la PDCCP y fundamentalmente requiere menos infraestructura, siendo una prueba muy útil en población pediátrica cuando el paciente rechaza el alimento por el sabor o en algunos casos por miedo a la reacción.

En esta prueba persiste la limitación del sesgo del observador, y el documento de la EAACI dice que con un “mínimo” trabajo adicional se puede realizar la PDCCP y el resultado es más consistente y, por lo tanto, no la recomienda.

Provocación doble ciego con placebo

Es la prueba que debe realizarse en todos los estudios científicos ya que se minimizan al máximo los sesgos subjetivos y, por tanto, los falsos positivos. Ni el paciente ni el observador conocen si se trata de alimento o placebo y las limitaciones de la prueba son fundamentalmente prácticas y económicas, requiriendo la colaboración de gran número de personal sanitario y consumo de tiempo tanto por parte del paciente o la familia como por parte médica, lo que se traduce en un alto coste social y sanitario que dificulta su realización en la práctica clínica diaria.

El alimento debe estar correctamente enmascarado, lo que conlleva una alta infraestructura y añade dificultad a la

prueba, ya que alguien distinto al observador debe ser el encargado de prepararlo.

Otra dificultad es que toda PDCCP negativa debe ser confirmada con una provocación abierta, lo que supone otra visita para el paciente y para el médico.

Aunque en la actualidad está admitido que es la mejor prueba diagnóstica para la alergia a alimentos, no es perfecta, y también se pueden dar falsos positivos y negativos que se han estimado entre el 1 y el 3%^{23,27}.

Las indicaciones de esta prueba son:

- Es la recomendada de manera general en la literatura.
- Es el método que debe utilizarse en todos los protocolos científicos.
- Debe ser utilizada para el estudio de las reacciones tardías o los síntomas crónicos, como dermatitis atópica y urticaria crónica.
- Es la única prueba para poder estudiar de forma correcta los síntomas subjetivos, como fatiga crónica, migraña, hiperreactividad, etc.

Condiciones necesarias para la realización de provocaciones orales con alimentos

Por parte del paciente

El paciente no debe tener ninguna enfermedad concomitante en el momento de la provocación, y respecto a su enfermedad alérgica debe estar en situación estable con los mínimos síntomas posibles tanto en el caso de dermatitis atópica como en los pacientes asmáticos.

Se debe suspender la medicación que pueda enmascarar o interferir tanto con los síntomas como con el tratamiento necesario para controlarlos.

Se debe explicar al paciente y/o sus tutores la prueba que se va a realizar, los riesgos y beneficios que conlleva y obtener su consentimiento.

Infraestructura

- El personal responsable de las pruebas de provocación debe estar especialmente entrenado en el reconocimiento y tratamiento de las reacciones alérgicas agudas.
- Las provocaciones deben realizarse en un lugar apropiado donde se disponga del material de reanimación necesario (imprescindible adrenalina y oxígeno) para el control y tratamiento de posibles reacciones graves e incluso de riesgo vital, por lo que es aconsejable que el lugar esté cerca de una unidad de cuidados intensivos.
- Debe considerarse en determinados casos la necesidad de disponer de ambiente libre de látex.
- Debe plantearse la conveniencia de canalizar una vía venosa antes de iniciar la provocación fundamentalmente cuando existe la posibilidad de reacciones graves. Generalmente se aconseja la canalización de una vía en pacientes con historia de enterocolitis por proteínas de alimentos.
- En la mayoría de los casos, las pruebas de provocación pueden realizarse de forma ambulatoria con un período de observación de, al menos, 2 h tras la administración de la última dosis. No obstante, el tiempo de observación

depende de los síntomas referidos por el paciente y de la gravedad de los mismos.

- Al alta, el paciente debe recibir instrucciones por si aparecen síntomas tardíos.
- Si un paciente presentara síntomas graves durante la provocación deberá ser tratado y controlado en el hospital durante las horas necesarias hasta que esté totalmente controlado.
- Cuando estén implicados varios alimentos, la provocación con cada uno se hará en días diferentes, comenzando con el que supone menor riesgo o existe menor sensibilización.
- Si se produce una reacción que necesita tratamiento la siguiente provocación se realizará cuando los síntomas se hayan resuelto totalmente y el tiempo de acción de los medicamentos utilizados se haya superado.

Procedimiento

El protocolo de la provocación debe estar decidido de antemano, la dosis de inicio depende fundamentalmente de la historia del paciente y se debe tener en cuenta la bibliografía publicada al respecto. Los datos de la literatura indican que el 5% de los pacientes alérgicos a cacahuete reaccionan con menos de 1 mg y el 15% de los alérgicos a la leche con menos de 15 ml¹⁹.

Se debe comenzar siempre por una dosis inferior a la que produjo la reacción.

En el documento de la EAACI también se recomienda comenzar por debajo de la dosis umbral, ya que aumentaría la seguridad de la prueba y se podría identificar la reactividad clínica umbral de cada paciente. Sin embargo, los estudios publicados no son muy consistentes y los datos disponibles son sólo para algunos alimentos^{18,28}.

Sicherer et al evalúan el resultado de 513 provocaciones positivas en pacientes pediátricos con leche, huevo, soja, trigo, cacahuete y pescado, comenzando con dosis entre 100 y 500 mg. Debido al alto número de positividades que tienen con la primera dosis, recomiendan iniciar la provocación con estos alimentos con 100 mg²⁹.

En el documento de la EAACI las dosis umbral recomendadas son mucho más bajas: leche 0,1 ml, huevo 1 mg, pescado 5 mg, cacahuete 0,1 mg, soja 1 mg y sólo para el trigo indican 100 mg¹⁵. Con estas dosis se aumenta en gran medida la seguridad y se podría obtener gran información sobre la reactividad clínica umbral de cada paciente; sin embargo, supone alargar mucho los protocolos y, en consecuencia, el tiempo y el coste de la prueba.

Los incrementos de las dosis se realizan habitualmente duplicándolas. Respecto a los intervalos de tiempo, en las reacciones inmediatas se aconseja entre 15-30 min; de cualquier manera, el tiempo siempre debe ser superior al período de latencia referido por el paciente. En caso de utilizar capsulas con el alimento liofilizado, el tiempo mínimo debe ser de 30 min por el retraso en la absorción.

Cuando a lo largo de la prueba el paciente presenta algún síntoma sospechoso, pero no acaba de confirmarse, se debería alargar el intervalo de tiempo o repetir la misma dosis.

Una provocación positiva debe ser tratada precozmente sin esperar a que se desarrolle el cuadro clínico completo; por el contrario, cuando la provocación es negativa el paciente debe completar la dosis hasta tomar una cantidad adecuada para su edad.

En las PDCCP se recomienda realizar el alimento y el placebo en días diferentes.

Preparación del alimento

En las provocaciones abiertas el alimento se tomará de la misma manera en que produjo la reacción.

En las provocaciones con placebo es preciso enmascarar el sabor, olor, color y textura del alimento. Como placebo se utilizará el vehículo en el que se ha enmascarado.

Aunque existen diferentes publicaciones y recetas para el enmascaramiento de los alimentos, no hay nada estandarizado. Algunas de estas recetas se pueden encontrar en la página web de la EAACI: <http://www.eaaci.org> o <http://www.ig-food.org>. En nuestro país, el Comité de Reacciones Adversas a Alimentos de la SEAIC ha publicado diversas recetas utilizadas por investigadores españoles³⁰, y el Comité de Alimentos de la SEICAP también ha realizado diversos trabajos y talleres que pueden consultarse en la página web de la SEICAP: <http://www.seicap.es>

Se puede emplear el alimento, tal cual, lo que puede dificultar el enmascaramiento por la cantidad, o bien el alimento deshidratado, liofilizado o en polvo, utilizando posteriormente el vehículo del enmascaramiento.

En ocasiones se pueden utilizar cápsulas, pero esta técnica tiene algunos inconvenientes, como son: no estar disponible en muchos centros, no ser útil en el caso de síndrome de alergia oral, ya que se necesita contacto directo del alimento con la mucosa oral, el excesivo número de cápsulas que hay que dar para determinados alimentos y, además, el procesamiento puede alterar la alergenidad del alimento. Por todo ello no se aconseja su utilización¹⁵.

Es fundamental asegurar la estabilidad de la alergenidad del alimento, teniendo en cuenta que hay alimentos, como la leche o los frutos secos, que son muy estables y otros, como los de origen vegetal, que no lo son.

En general, se recomienda utilizar el alimento fresco con el fin de reproducir mejor la exposición habitual al mismo.

Situaciones especiales

Anafilaxia inducida por ejercicio dependiente de alimento

En estos pacientes se realizará, primero, una prueba de ejercicio en ayunas; posteriormente, y en día diferente, una provocación oral abierta con el alimento y, una vez comprobada la tolerancia, se realizará la provocación con el alimento y el ejercicio, que debe ser similar al que desencadenó la reacción³¹.

En ocasiones puede existir algún otro cofactor, generalmente algún medicamento, como aspirina u otro AINE, y en ese caso también habría que darlo si las pruebas anteriores resultaran negativas^{32,33}. No obstante, estos cuadros son difíciles de reproducir y en ocasiones no pueden ser diagnosticados.

Siempre se debe tener en cuenta que estos pacientes pueden presentar reacciones muy graves y por ello las pruebas de provocación se realizarán de forma muy controlada.

Alergia a alimentos de la misma familia

Es necesario confirmar o descartar el diagnóstico de alergia clínica a los alimentos del mismo grupo (legumbres, frutos secos, etc.), si el paciente está sensibilizado al alimento y se desconoce la tolerancia después de la reacción alérgica motivo de consulta y siempre que sea adecuado para la edad del paciente y pueda ser habitual en su dieta.

Síndromes de reactividad cruzada

Como látex-frutas³⁴ o ácaros-crustáceos³⁵. En estos pacientes también es necesario realizar una provocación controlada para conocer la reactividad clínica si se desconoce la tolerancia al alimento.

Conclusiones

El diagnóstico de la alergia a un alimento mediada por IgE se basa en la historia clínica, se apoya en la demostración de IgE específica mediante pruebas cutáneas y determinación de IgE sérica específica y se confirma con la provocación oral controlada¹.

La provocación oral controlada se realizará mediante técnica de doble ciego con placebo en los estudios de investigación científica y en la clínica diaria cuando los síntomas sean crónicos o subjetivos.

En la práctica clínica habitual se puede utilizar la provocación oral abierta para comprobar una reacción sugestiva cuando el diagnóstico no puede realizarse por la anamnesis junto con las pruebas *in vivo* y de laboratorio.

Finalmente, puesto que la alergia es un proceso dinámico, fundamentalmente en la población infantil, la provocación oral abierta se realizará para comprobar tolerancia después de un tiempo de dieta de evitación. Puede ser útil también la provocación simple ciego en niños cuando manifiestan clínica subjetiva o rechazo del alimento.

Bibliografía

1. Metodología diagnóstica de alergia a alimentos. En: Alergia a Alimentos. Comité de reacciones adversas a alimentos. Badalona: SEAIC. Ed. Médicas SL, 2004. p. 11-26.
2. Bousquet J, Mercalfe DD, Warner JO. Food Allergy Position Paper of the Codex Alimentarius. ACI International. 1997;9:10-21.
3. Sampson HA. Immunologically mediated food allergy: The importance of food challenge procedures. *Ann Allergy*. 1988;60:262-9.
4. Ibáñez MD, De la Hoz MB, Escudero C, Cuesta J. Metodología diagnóstica en la alergia a los alimentos. En: Peláez Hernández A, Dávila González IJ, eds. Tratado de Alergología (Tomo II). Madrid: Ergon, 2007. p. 939-63.
5. Shek LPC, Soderstrom L, Ahlstedt S, Beyer K, Sampson HA. Determination of food specific IgE levels over time can predict the development of tolerance in cow's milk and hen's egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:387-91.
6. Sporik R, Hill DJ, Hosking CS. Specificity of allergen. Skin testing in predicting positive open food challenges to milk, egg and peanut in children. *Clin Exp Allergy*. 2000;30:1540-6.
7. Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenge in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;100:444-51.
8. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107:891-6.
9. Hill DJ, Hosking CS, Reyes-Benito LV. Reducing the need for food allergen challenges in young children: a comparison of in vitro with in vivo test. *Clin Exp Allergy*. 2001;31:1031-5.
10. García-Ara C, Boyano Martínez T, Díaz Pena JM, Martín Muñoz F, Reche Frutos M, Martín Esteban M. Specific IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity to cow's milk protein in the infant. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107:185-90.
11. Boyano Martínez T, García Ara C, Díaz Pena JM, Muñoz FM, García Sánchez G, Esteban MM. Validity of specific IgE antibodies in children with egg allergy. *Clin Exp Allergy*. 2001;31:1464-9.
12. Niggemann B, Rolinck-Werninghaus C, Mehl A, Binder C, Ziegert M, Beyer K. Controlled oral food challenges in children, when indicated, when superfluous? *Allergy*. 2005;60:865-70.
13. Eigenmann PA. Are specific immunoglobulin E titres reliable for prediction of food allergy? *Clin Exp Allergy*. 2005;35:247-9.
14. Perry TT, Matsui EC, Conover-Walker MK, Wood RA. Risk of oral challenges. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:1164-8.
15. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Houriane J, et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods – position paper from The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy*. 2004;59:690-7.
16. Niggemann B, Reibel S, Wahn U. The atopy patch test (APT) a useful tool for the diagnosis of food allergy in children with atopic dermatitis. *Allergy*. 2000;55:281-5.
17. Rance F, Juchet A, Bremont F, Dutau G. Correlations between skin prick test using commercial extracts and fresh foods, specific IgE, and food challenges. *Allergy*. 1997;52:1031-5.
18. Taylor SL, Hefle SL, Bindslev-Jensen C, Atkins FM, Andre C, Brujizeel-Koomen C, et al. A consensus protocol for the determination of the threshold doses for allergenic foods: how much is too much? *Clin Exp Allergy*. 2004;34:689-95.
19. Bindslev-Jensen C, Briggs D, Osterballe M. Can we determine a threshold level for allergenic foods by statistical analysis of published data in the literature? *Allergy*. 2002;57:741-6.
20. Bernhisel-Broadbent J, Strause D, Sampson HA. Fish hypersensitivity II: Clinical relevance of altered fish allergenicity caused by various preparation methods. *J Allergy Clin Immunol*. 1992;90:622-9.
21. Leung DY, Sampson HA, Yunginger JW, Burks Jr AW, Schneider LC, Wortel CH, et al. Avon longitudinal study of parents and children study team. Effect of anti-IgE therapy in patients with peanut allergy. *N Engl J Med*. 2003;348:986-93.
22. Enrique E, Pineda F, Malek T, Bartra J, Basagaña M, Tella R, et al. Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: a randomized, double-blind, placebo controlled study with a standardized hazelnut extract. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:1073-9.
23. Sampson HA. Food Allergy, Part 2: diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103:981-9.
24. Bock SA, Sampson HA, Atkins FM, Zeiger RS, Lehrer S, Sachs M, et al. Double blind, placebo-controlled food challenge (DB-PCFC) as an office procedure: a manual. *J Allergy Clin Immunol*. 1988;82:986-97.
25. Wood RA. Oral Food Challenge Testing. En: Adkinson NF, Brochner BS, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, Simons FE, eds. Middleton's Allergy. Principles and practice, 7th edition. Philadelphia, PA: Mosby, 2009. p. 1309-17.
26. Mankad VS, Williams LW, Lee LA, LaBelle GS, Anstrom KJ, Burks AW. Safety of open in the office setting. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100:469-74.
27. Caffarelli C, Petroccione T. False negative food challenges in children with suspected food allergy. *Lancet*. 2001;358:1871-2.

28. Osterballe M, Bindslev-Jensen C. Threshold levels in food challenge and specific IgE in patients with egg allergy: is there a relationship? *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112:196-201.
29. Sicherer SH, Morrow EH, Sampson HA. Dose-response in double-blind, placebo-controlled oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105:582-6.
30. González Mancebo E, de la Hoz B. Técnicas para enmascarar alimentos. *Alergol Inmunol Clin.* 2004;19 Extr 2:177-8.
31. Chong SU, Worm M, Zuberbier T. Role of adverse reactions to food in urticaria and exercise-induced anaphylaxis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2002;129:19-26.
32. Morisset M, Moneret-Vautrin DA. Food anaphylaxis induced by aspirin. *Allerg Immunol.* 2001;33:147-9.
33. Matsuo H, Morimoto K, Akaki T, Kaneko S, Kuroda T, Niihara H, et al. Exercise and aspirin increase levels of circulating gliadin peptides in patients with wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy.* 2005;35:461-6.
34. Blanco C, Carrillo T, Castillo R, Quiralte J, Cuevas M. Latex allergy: clinical features and cross-reactivity with fruits. *Ann Allergy.* 1994;73:309-14.
35. Reese G, Ayuso R, Lehrer SB. Tropomyosin: an invertebrate Pan-Allergen. *Int Arch Allergy Immunol.* 1999;119:247-58.