

Dermatitis atópica extrínseca. Métodos diagnósticos

Susana Echechipía Madoz¹, M^a Isabel Martínez Molero²

¹*Sección de Alergología. Hospital Virgen del Camino. Pamplona.*

²*Servicio de Alergia. Hospital Infantil Gregorio Marañón. Madrid.*

Introducción

La dermatitis atópica es una enfermedad inflamatoria crónica de diagnóstico esencialmente clínico y basado en los conocidos criterios de Hanifin y Rajka¹.

De todas las denominaciones que ha recibido la enfermedad, la nomenclatura actual de dermatitis atópica fue acuñada en 1933 por Hill y Shulzberger, al reconocer que existía una clara asociación entre esta patología y las enfermedades alérgicas respiratorias. De hecho, en un 80% de pacientes con dermatitis atópica podemos demostrar IgE específica frente a alimentos o neumoalergenos comunes. Lo que siempre ha sido un punto controvertido es si estos alérgenos son capaces de inducir la inflamación cutánea crónica, al igual que ocurre en el asma alérgico, o si la sensibilización a alérgenos es un epifenómeno sin papel etiológico alguno en la enfermedad. Realmente es difícil establecer una relación directa entre la reactividad cutánea inmediata a estos alérgenos mediada por anticuerpos IgE y el curso crónico de la dermatitis.

Papel de los alimentos y de los aeroalergenos en la dermatitis atópica

Estudios controlados en niños han demostrado que los alérgenos alimentarios pueden exacerbar la dermatitis en un subgrupo de pacientes con dermatitis atópica.

En 1978, Bock y cols.² fueron los primeros en documentar mediante provocaciones orales doble ciego controladas con placebo el papel de los alimentos en la dermatitis atópica, obteniendo un 43% de provocaciones positivas en los 68 niños estudiados.

Posteriormente Sampson y cols. han publicado varios estudios³⁻⁷ en los que realizan provocaciones orales con alimentos doble ciego controladas con placebo en niños con dermatitis atópica. Tras realizar más de 2000 provocaciones en unos 600 niños obtienen 40% de provocaciones positivas, con manifestaciones cutáneas en un 75% de los casos consistentes en prurito, eritema y rash morbiliforme. Cuando el paciente presentaba varias reacciones a alimentos repetidas en corto espacio de tiempo se desarrollaba el eczema, sugiriendo que la ingestión repetida de alimentos y el rascado estarían contribuyendo al desarrollo de la dermatitis. Hallazgos similares han sido comunicados por otros autores⁸.

Aunque la asociación entre alergia alimentaria y dermatitis atópica es convincente, en la mayoría de adultos no se demuestra sensibilización a alimentos. Por ello se ha prestado un interés especial al papel de los aeroalergenos, fundamentalmente ácaros, como posibles agentes etiológicos de la dermatitis atópica.

Clínicamente se observan brotes de dermatitis tras exposición ambiental a alérgenos y mejoría de la enfermedad tras el cese de exposición. Incluso tras provocaciones bronquiales inhalatorias con ácaros *Dermatophagoides* en pacientes con asma alérgico y dermatitis atópica se han comunicado brotes de dermatitis y exacerbación de lesiones preexistentes⁹.

Recientemente se ha publicado un estudio sobre el efecto de las medidas de desalergenización frente a ácaros en pacientes con dermatitis atópica¹⁰. Se trata de un estudio doble ciego en 48 pacientes con dermatitis atópica: 28 incluidos en el grupo activo y 20 en grupo placebo. En ambos grupos disminuyó la severidad de la dermatitis (más en el grupo activo), y lo más interesante del estudio es que la mejoría clínica era en su mayor parte atribuible a la disminución de exposición a ácaros.

En definitiva, la reproducción de las lesiones de dermatitis atópica tras ingestión de alimentos o tras exposición ambiental a aeroalergenos a los que el paciente es alérgico, junto con la mejoría clínica al cesar la exposición, demuestran la influencia de los alérgenos en la evolución de la enfermedad en este subgrupo de pacientes con dermatitis atópica extrínseca.

Diagnóstico de la dermatitis atópica extrínseca

En la mayoría de pacientes con dermatitis atópica podemos detectar IgE específica (cutánea mediante prick test o sérica) frente a alérgenos comunes. No es objetivo de este capítulo el describir técnicas bien conocidas y estandarizadas como la prueba cutánea en prick o la determinación de IgE específica sérica, incluidas en el protocolo diagnóstico de la dermatitis atópica. Nos centraremos en la prueba de provocación oral con alimentos y en las pruebas epicutáneas con aeroalergenos y alimentos, por ser esta última una técnica más novedosa y porque *a priori* podrían considerarse como un método de provocación en el órgano de choque. Para investigar el papel de los alérgenos en la dermatitis atópica, su aplicación directa en la piel constituye el mejor modelo de estudio puesto que es capaz de reproducir la respuesta inflamatoria característica de la dermatitis atópica y sería superior a otros métodos como la inyección intradérmica de alérgeno¹³. Además, se ha demostrado la penetración de la epidermis por proteínas alérgicas^{11,12}.

La biopsia de pruebas epicutáneas positivas con aeroalergenos muestra los hallazgos característicos de eczema, junto con un aumento de células de Langerhans, infiltrado linfocitario y de eosinófilos, y depósito de proteínas del eosinófilo en biopsias seriadas. Mediante técnicas de hibridación *in situ* se observa un patrón de activación de linfocitos T bifásico, similar al observado al examinar biopsias de lesiones de dermatitis atópica en fase aguda y crónica¹⁴. Los linfocitos que infiltran la lesión a las 24 horas de la aplicación del alérgeno o en lesiones de fase aguda son de fenotipo Th2, productores de IL-4 e IL-5, a diferencia de lo que ocurre en otros fenómenos de hipersensibilidad retardada como la dermatitis de contacto. Sin embargo, a las 48-72 horas o en lesiones crónicas predomina la liberación de citoquinas producidas por linfocitos de fenotipo Th1, precedida de un aumento de expresión de IL-12.

Estos hechos sugieren que el inicio de las lesiones de dermatitis atópica se puede producir por una activación de linfocitos Th2 tras el contacto alérgico, y el subsiguiente reclutamiento de células inflamatorias como eosinófilos y macrófagos productores de IL-12 da lugar a la posterior respuesta crónica inflamatoria Th1.

Pruebas epicutáneas con aeroalergenos

En los últimos años se han publicado muchos trabajos evaluando la sensibilización a alérgenos mediante pruebas epicutáneas, con resultados muy dispares^{15, 16}. El principal problema radica en la falta de estandarización de la técnica.

Principales estudios de pruebas epicutáneas con aeroalergenos

En la tabla I se enumeran los principales estudios sobre pruebas epicutáneas en dermatitis atópica.

Mitchell y cols.¹⁷ en 1982 estudiaron 10 pacientes con dermatitis atópica y prick positivo a ácaros, obteniendo un 100% de parches positivos con Der p1 sobre piel tras eliminar la capa córnea. En otros trabajos obtienen de un 29 a un 80% de parches positivos con ácaros cuando se elimina la capa córnea.

Cuando los parches se realizaron sobre piel intacta el porcentaje de parches positivos con ácaro oscila entre el 17% y 70%. Destacan por el número de pacientes incluidos los estudios publicados por Castelain y cols.^{27, 28}, multicéntricos del Grupo de Estudio e Investigación en Dermato-Alergia (GERDA). En el primer estudio (27) sobre una muestra de 272 pacientes obtuvieron un 22% de parches positivos con Dpt. En el segundo estudio se incluyeron 450 pacientes y se obtuvieron un 18,4% de parches positivos con Dpt o Df, y sólo un 1,3% en los 225 controles.

También habría que subrayar el estudio de Darsow y cols.³⁶ del grupo de estudio de parches en dermatitis atópica, multicéntrico, en que determinan las concentraciones más adecuadas en PNU/g vaselina para realización de pruebas epicutáneas con Dpt, gato y pólenes de gramíneas, abedul y artemisa, obteniendo un 44, 15, 24, 16 y 5% de parches positivos, respectivamente.

TABLA I				
Referencia	Pacientes (n)	Alergenos	Método	Resultados % parche +
Mitchell ¹⁷	10	Df y otros	E	100
Reitamo ¹⁸	17	Dpt+abedul	I	35 abedul, 18 Dpt
Norris ¹⁹	30	Dpt	R	33
Bruinjeel-Koomen ²⁰	15	Dpt+gramíneas	E	80 Dpt, 26 gramíneas
Clark y Adinoff ²¹	12	Dpt y otros	I	31
Langeland ²²	35	Df y otros	I	17
Tanaka ²³	20	Dpt+Df	I	70 Dpt, 65 Df
Voorst Vader ²⁴	21	Dpt+Der p1	E	29
Imayama ²⁵	130	Dpt	E	39
Seidenari ²⁶	47	Gramíneas	I	14
Castelain ²⁷	355	Dpt	I	22
Castelain ²⁸	450	Dpt y otros	I	18,4
Langeveld ²⁹	84	Dpt y gramíneas	E	50
Darsow ³⁰	36	Dpt,gato y gramíneas	I	75
Manzini ³¹	313	Dpt	I	39
Cabon ³²	59	Dpt,Df,gato, pólenes	I	29
Darsow ³³	79	gramíneas	I	25
Wistokat-Wülfing ³⁴	32	Dpt, gato y gramíneas	I	50 Dpt, 37 gramíneas, 18 gato
Holm ³⁵	81	Dpt	E	47
Darsow ³⁶	253	Dpt,gato Pólenes	I	44 Dpt, 15 gato 24 gramíneas

E – Eliminación de la capa córnea; I – Piel intacta; R – Aplicación repetida
Dpt – *Dermatophagoides pteronyssinus*; Df – *Dermatophagoides farinae*

Diversidad metodológica

Las extremas diferencias observadas en la obtención de pruebas epicutáneas positivas con alérgenos inhalantes dependen en parte de los criterios empleados en la selección de pacientes, pero sobre todo en la distinta metodología utilizada en cuanto a:

- Concentración de alérgeno y vehículo

Las concentraciones empleadas difieren considerablemente desde algunos estudios que utilizan concentraciones similares a las del prick a otros que lo hacen con concentraciones hasta 1000 veces superiores. Castelain y cols.²⁷ comparan los resultados obtenidos al aplicar sobre piel intacta 3 concentraciones de 2 extractos diferentes de Dpt estandarizados biológicamente y cuantifican la concentración de Der p1. En su trabajo concluyen que la concentración de extracto más adecuada para la realización de la prueba epicutánea es aquella cuyo contenido en Der p1 es aproximadamente de 10 microgramos/ml. En otros estudios^{29, 30, 35} también utilizan diferentes concentraciones de extractos de ácaros, pero los métodos de estandarización de los extractos son distintos (AU, IR, PNU) por lo que no se pueden establecer comparaciones directas.

Aunque existen variaciones en cuanto al vehículo empleado, cuando se comparan diferentes vehículos el más adecuado es la vaselina^{27, 30, 35}, como ocurre en la realización de pruebas epicutáneas en general.

- *Preparación de la piel*

La abrasión previa de la piel o la eliminación de la capa córnea han sido utilizadas en algunos estudios para favorecer la penetración del alérgeno, con lo que se obtiene un porcentaje más alto de parches positivos. No obstante, en general no se recomienda pues puede disminuir la especificidad de la técnica dando lugar a falsos positivos por problemas de irritabilidad. Así, cuando en los estudios se incluyen controles atópicos, los parches positivos se obtienen en un 3 ó 15% de pacientes según se realicen sobre piel intacta o abrasionada, respectivamente.

- *Localización cutánea*

La mayoría de trabajos realizan las pruebas epicutáneas sobre la espalda. Langeveld y cols.²⁹ no encuentran diferencias en los resultados obtenidos al aplicar los parches en la espalda o en la fosa antecubital.

- *Tiempo de lectura de la prueba*

En la mayoría de estudios se realiza una primera lectura a las 48 horas y otra a las 72. Una lectura única a las 48 horas disminuye la especificidad de la prueba²⁷ ya que pueden existir respuestas débiles consideradas falsos positivos, que desaparecen al tercer día. Por otro lado pueden perderse hasta un 27,5% de parches positivos (falsos negativos) no objetivables a las 48 horas y sí a las 72²⁸.

Patrón de distribución de la dermatitis en relación con la prueba epicutánea

Imayama²⁵ diferenció 4 tipos de pacientes según los resultados de la prueba epicutánea, detección de IgE específica y patrón de distribución de la dermatitis.

- Parche positivo sin detección o con niveles bajos de IgE específica: lesiones discretas papulovesiculares o costras localizadas fundamentalmente en párpados, cuello, área del pezón, muñecas o áreas de flexión poplíteas o antecubital.

- Parche negativo con niveles altos de IgE específica: lesiones difusas eritematosas o edematosas.

- Parche positivo con niveles altos de IgE específica: placas eritematosas extensas en su distribución con áreas de liquenificación. La localización más constante era el rostro y áreas de flexión poplíteas y antecubital. Podría considerarse una mezcla de los dos patrones anteriores.

- Parche negativo con niveles bajos o indetectables de IgE específica: sin distribución definida.

Ring³⁷ diferencia 2 grupos de pacientes:

- Grupo I: pacientes con distribución de lesiones en áreas descubiertas, con parches positivos en un 69% de casos.

- Grupo II: pacientes sin distribución definida de lesiones, con un 39% de parches positivos.

Además la respuesta epicutánea en el grupo I ocurría a concentraciones menores de alérgeno que en el grupo II.

Valor de las pruebas epicutáneas en el diagnóstico

La prueba epicutánea positiva con aeroalergenos resulta ser *específica* para pacientes con dermatitis atópica ya que prácticamente no aparece en controles sanos o atópicos con patología respiratoria sin dermatitis en los distintos trabajos publicados. Aunque en casi todos los estudios existe un mayor porcentaje de parches con aeroalergenos positivos en aquellos pacientes con dermatitis atópica en los que se detecta IgE específica frente a dichos alergenosen, la *concordancia* entre prueba epicutánea y prick o IgE específica sérica no es completa.

Imayama²⁵ obtuvo parches positivos con Dpt en un 14,6% de pacientes en los que no se detectó IgE específica y en un 24,6% de los que tenían IgE específica elevada (RAST \geq clase 3).

En el estudio de Wistokat-Wülfing³⁴, menos de un 50% de pacientes con IgE específica (prick positivo o RAST \geq clase 2) tenían parche positivo. Sin embargo, más de un 90% en los que no se detectó IgE específica tenían parche negativo.

Langeveld-Wildschut²⁹ determinan niveles de IgE específica frente a ácaros y pólenes de gramíneas significativamente mayores en pacientes con parche positivo que en aquellos con parche negativo. Sin embargo, Darsow³⁰ cuando estudia la concordancia entre prick y parche determina que es de un 0,53 para Dpt, 0,5 para gato y 0,39 para polen de gramíneas. La concordancia entre parche y IgE específica sérica (RAST o CAP \geq clase 2) fue de 0,69 para Dpt, 0,67 para gato y 0,42 para polen de gramíneas.

Las técnicas de prick y RAST son más sensibles, pero menos específicas que el parche. Para valorar la *especificidad* de la prueba epicutánea con aeroalergenos se han evaluado las historias clínicas de los pacientes determinando si existía una clara relación entre exposición al alergeno en cuestión y exacerbación de la dermatitis.

Ring³⁷ evalúa 79 pacientes con DA, 12 con exacerbación de la dermatitis en estación polínica y 57 pacientes sin exacerbación estacional de la dermatitis, obteniendo un 25% de parches positivos con polen de gramíneas. Al comparar prick, CAP y parche con polen de gramíneas y *Dactylis glomerata* purificado obtiene que la sensibilidad del prick fue del 100% pero su especificidad del 33%, la sensibilidad del CAP del 92% con especificidad del 33%, mientras que la sensibilidad del parche con gramíneas fue menor (75%) pero la especificidad mucho mayor (84% con gramíneas y 90% con *Dactylis glomerata*).

Wistokat-Wülfing³⁴ obtuvo una especificidad para la prueba epicutánea del 82% en el caso de Dpt, 95% con gato y 76% con gramíneas, mientras que la especificidad del prick fue de 58%, 43% y 27%, y la del RAST (\geq clase 2) del 54,5%, 62% y 32%, respectivamente.

Darsow³⁶ encuentra asociación significativa entre la positividad del parche y una historia de exacerbación del eczema tras exposición al alergeno correspondiente y evaluó para cada alergeno la sensibilidad y la especificidad de los distintos métodos diagnósticos, según se refleja en la tabla II.

La prueba cutánea en prick y los diferentes métodos de detección de IgE específica sérica habitualmente utilizados son técnicas estandarizadas con una buena *reproductibilidad*. Se ha realizado un estudio para valorar la reproductibilidad del

TABLA II						
	<i>D pteronyssinus</i>		Gato		Polen de gramíneas	
Test	Sens.	Espec.	Sens.	Espec.	Sens.	Espec.
RAST	65%	54%	86%	64%	94%	42%
Prick	69%	52%	80%	53%	82%	44%
Epicutánea	56%	69%	42%	94%	46%	88%

parche con ácaros en pacientes con dermatitis atópica, pacientes atópicos sin eczema y controles sanos repitiendo la prueba en un periodo entre 15 días y 18 meses después. La reproducibilidad fue valorada mediante el cálculo de k, que resultó de 0,83 para dermatitis atópica, 0,63 para atópicos sin eczema y de 1 para controles sanos³⁸.

En definitiva, la prueba epicutánea con aeroalergenos parece útil en el diagnóstico de la dermatitis atópica extrínseca y, aunque no mejora la sensibilidad diagnóstica de las técnicas utilizadas en rutina como el prick o la determinación de IgE específica sérica, sí que mejora la especificidad de ambas técnicas. No obstante, antes de ser incluida en el protocolo diagnóstico, debe ser estandarizada de forma adecuada.

Pruebas epicutáneas con alimentos

Cuando se evalúan los alimentos como causa de exacerbaciones de dermatitis atópica en niños, el protocolo diagnóstico incluye la realización de pruebas cutáneas en prick y determinación de IgE específica sérica frente a los alimentos sospechosos. Sampson³⁹, analizando de forma retrospectiva a pacientes diagnosticados de dermatitis atópica y alergia alimentaria, define puntos de corte para la IgE específica sérica (Farmacia CAP System FEIA) que predicen con una certeza del 95% la reactividad clínica a dicho alimento. Este mismo autor⁴⁰ de forma prospectiva estudió a 100 niños y adolescentes de forma consecutiva y, basándose en los puntos de corte de IgE específica previamente establecidos en el anterior trabajo, identificó de forma correcta más del 95% de pacientes diagnosticados de alergia alimentaria con provocación oral o historia clínica. No obstante, la prueba diagnóstica por excelencia considerada como patrón oro en el diagnóstico es la provocación oral con alimentos doble ciego controlada con placebo, que es laboriosa, consume mucho tiempo y tiene el riesgo de poder desencadenar reacciones anafilácticas graves.

Como ya se ha comentado, nos centraremos en las pruebas epicutáneas con alimentos, que aunque menos estudiadas que las pruebas epicutáneas con aeroalergenos y lejos de estar bien estandarizadas, a la vista de las últimas publicaciones podrían ayudar al diagnóstico de niños con dermatitis atópica y alergia alimentaria e incluso, según algunos trabajos, podrían obviar la provocación oral con alimentos en el diagnóstico de estos pacientes, que será tratada con posterioridad en este mismo capítulo.

Metodología

La metodología del grupo de Tampere en Finlandia⁴¹⁻⁴⁴ consiste en realizar mezclas de 300 mg de leche de vaca en polvo, 40 mg de huevo en polvo, 200 mg de harina de trigo, 200 mg de harina de cebada, 200 mg de harina de centeno, 200 mg de harina de avena y 200 mg de harina de soja con 0,2 ml de suero salino isotónico cada una de ellas. Se colocan 20 mg de cada mezcla en papel de filtro y se aplican mediante Finn Chamber en la piel intacta no afecta durante 48 horas, realizando lecturas a las 48 y 72 horas.

En otros trabajos^{45, 46} las pruebas epicutáneas se realizaron dispensando 50 µl de leche de vaca en fresco, huevo batido, polvo de trigo disuelto en agua (100 mg/ml) o leche de soja sobre papel de filtro que se colocó sobre Finn Chamber durante 48 horas, realizándose una primera lectura a las 48 horas y una segunda a las 72 horas.

Principales estudios y valor diagnóstico de las pruebas epicutáneas con alimentos

Isolauri y cols⁴¹ evaluaron la sensibilidad y especificidad de los parches con proteínas de leche de vaca tomando como prueba diagnóstica de referencia la provocación oral en 183 niños menores de 3 años diagnosticados de dermatitis atópica. Obtuvieron un 54% de provocaciones orales positivas con leche de vaca, la mitad presentando síntomas inmediatos y la otra mitad respuestas tardías eczematosas. El prick test fue positivo en un 67% de respuestas inmediatas a la provocación (sensibilidad mayor que el parche). Sin embargo, la prueba epicutánea fue mucho más sensible que el prick en las respuestas tardías de la provocación (89% parches positivos). La concordancia de ambas técnicas fue muy baja (k de Cohen 0,03). Hubo un 14% de prick que resultaron falsos positivos y un 19% de parches falsos positivos. Globalmente, teniendo en cuenta todas las respuestas a la provocación, inmediatas y tardías, la sensibilidad del prick en este trabajo fue muy baja (48%) y era mayor en la prueba epicutánea (61%) y aumentaba al combinar ambas técnicas al 86%. La especificidad del prick fue del 86% y la del parche del 81%.

El mismo grupo de trabajo corrobora los resultados anteriores también en niños con dermatitis atópica menores de 2 años, asociando las respuestas tardías a la provocación con leche de vaca a parches positivos y las inmediatas a prick positivos⁴². En conjunto, el 26% de los niños alérgicos a leche de vaca (confirmada con provocación oral) fueron detectados exclusivamente mediante prueba epicutánea.

En otro trabajo publicado⁴³ con 143 niños menores de 2 años con sospecha de alergia a proteínas de leche de vaca, y síntomas cutáneos (la mayoría pero no exclusivamente eczema) y/o gastrointestinales, se evaluaron de nuevo la sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo (VPP y VPN) del RAST, prick y parche (tabla III).

Con la misma metodología, estos autores evalúan el valor diagnóstico de la prueba epicutánea con harina de trigo y de otros cereales⁴⁴ en 39 niños menores de 2 años, 36 de ellos con dermatitis atópica. Un 56% de provocaciones orales con trigo fueron positivas, el 77% con respuesta tardía. De nuevo se valoran sensibili-

dad, especificidad, VPP y VPN de las distintas técnicas en la alergia a trigo (tabla IV).

Niggemann y cols.⁴⁵ estudiaron 69 niños con dermatitis atópica y edad entre 4 meses y 12 años. Realizaron provocaciones orales doble ciego controladas con placebo con leche, huevo, trigo y soja, obteniendo un 58% de respuestas positivas con alimentos (principalmente huevo y leche de vaca) y un 2% con placebo. La mitad de las respuestas fueron inmediatas, una cuarta parte tardías, todas eczematosas y el resto duales. Llevaron a cabo parches con alimentos así como prick y RAST, y valoraron la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de las pruebas para las respuestas inmediatas y tardías (tablas V y VI).

Recientemente Roehr y cols.⁴⁶ evalúan la sensibilidad, especificidad, valores predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) de pruebas epicutáneas con alimentos comparándolas con prick y IgE específica sérica, tomando como patrón oro en el diagnóstico la provocación oral con alimentos doble ciego y controlada con placebo en 98 niños de 2 meses a 11 años con dermatitis atópica y sospecha de alergia a alimentos (tabla VII).

En todos los casos, salvo para la soja, el mayor VPP fue para la prueba de parche, y cuando se evaluó el VPP de la combinación parche-prick o parche-IgE en el caso de la leche fue del 100%, mientras que la asociación con otras técnicas no

TABLA III				
Test	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
RAST	0,26	0,94	0,82	0,54
Prick	0,14	0,98	0,91	0,51
Parche	0,44	0,71	0,63	0,52

TABLA IV				
Test	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
RAST	0,20	0,93	0,80	0,45
Prick	0,23	1,00	1,00	0,50
Parche	0,86	0,35	0,63	0,67

TABLA V				
Valor diagnóstico de las diferentes pruebas en respuestas inmediatas				
Test	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
RAST	0,95	0,29	0,62	0,59
Prick	0,95	0,70	0,69	0,95
Parche	0,33	0,95	0,81	0,67

TABLA VI
Valor diagnóstico de las diferentes pruebas en respuestas tardías

Test	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
RAST	0,71	0,29	0,37	0,72
Prick	0,58	0,70	0,41	0,81
Parche	0,76	0,95	0,81	0,93

TABLA VII

	Leche N = 71			Huevo N = 42			Trigo N = 35			Soja N = 25		
	IgE	Pr	Pe	IgE	Pr	Pe	IgE	Pr	Pe	IgE	Pr	Pe
Sens.	84	78	47	96	89	57	67	67	89	75	50	75
Espec.	38	69	96	36	57	93	47	53	94	52	90	86
VPP	70	81	95	75	81	94	57	60	94	23	50	50
VPN	59	64	51	83	73	52	57	60	89	92	90	95

Pr: Prick. Pe: Prueba epicutánea.

mejoró el VPP del parche con huevo o trigo. Estos autores concluyen que en el caso de la leche de vaca y el huevo, la combinación de parches positivos con niveles definidos de IgE específica ($\geq 0,35$ KU/L para leche de vaca y $\geq 17,5$ KU/l para huevo) hacen la provocación oral con estos alimentos superflua en esta subpoblación de pacientes.

En definitiva, en la evaluación de niños con dermatitis atópica y sospecha de alergia alimentaria, las pruebas epicutáneas con alimentos tienen mayor capacidad de detección de las respuestas tardías a la provocación que el prick o la IgE específica sérica, por lo que parece más que recomendable incluirlas en la rutina diagnóstica. En lo que se refiere a respuestas inmediatas, si bien el prick o la IgE específica sérica son mucho más sensibles, también existe un pequeño porcentaje de niños con sólo parche positivo, por lo que el incluir la prueba epicutánea puede disminuir los falsos negativos, sobre todo en niños pequeños.

Pruebas de provocación con alimentos

La finalidad de las pruebas de provocación orales es detectar y eludir alimentos específicos y demostrar que ese alimento específico no es responsable de los síntomas, evitando dietas innecesarias. Desde 1995, año en que la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI) publicó su primer artículo de

opinión sobre el tema, se ha venido trabajando tanto en la academia como en los diversos grupos de trabajo sobre alergia a alimentos en establecer unas normas para un correcto diagnóstico, necesarias en opinión de Bindslev-Jensen⁴⁷ "por dos razones: a) por seguridad de los pacientes realizando un diagnóstico correcto, b) por interés científico, porque debido a las diferentes metodologías empleadas no se pueden hacer comparaciones entre los datos obtenidos por los diferentes autores".

Aunque las pruebas de provocación pueden hacerse mediante varias técnicas, clásicamente se viene considerando como "prueba reina" la provocación doble ciego controlado con placebo (PDCCP). La mayor parte de los autores emplean previamente a ella una dieta de exclusión del alimento, eliminando durante este periodo los tratamientos con antihistamínicos o corticoides sistémicos y permitiendo el uso restringido de corticoides tópicos, y valorando previamente y después de la prueba la intensidad y extensión de la dermatitis mediante scores clínicos.

Dietas de eliminación

Son importantes en la DA en la medida que se puede obtener una mejora a corto o medio plazo. Se indican previa a las pruebas de provocación en tiempo variable dependiendo de la metodología utilizada.

La eliminación del alimento impone un equilibrio dietético y reemplazamiento eventual por algún sustituto, como en el caso particular de la alergia a proteínas de leche de vaca en los niños lactantes, en los que como sustitutivos pueden emplearse fórmulas a base de hidrolizados de caseína, fórmulas elementales o preparados de soja. En los niños mayores y en el adulto hay autores⁴⁸ que, además del alimento implicado, aconsejan evitar alimentos histamino-liberadores, equilibrar la toma de féculas o leguminosas que favorecen la aparición de síntomas digestivos y evitar aquellos alimentos que provoquen irritación de la mucosa digestiva como especias, alcohol, AINES, así como los medicamentos betabloqueantes y los IECA que pueden agravar las reacciones alérgicas alimentarias. Metcalfe⁴⁹ aconseja la realización de un diario de alimentos 1 ó 2 semanas antes de iniciar la dieta, en el que se anota lo ingerido, así como la cantidad y los posibles síntomas que puedan desencadenar.

Cuando se implica un solo alimento como sospechoso no suele haber ningún trastorno alimenticio; el problema surge en dietas de eliminación severas que si se mantienen durante tiempo pueden provocar desnutrición, sobre todo en niños, requiriendo en estos casos la colaboración de un dietista.

Hay que ser cuidadoso a la hora de instruir a los pacientes, ya que pueden darse falsos positivos por ingestión de pequeñas cantidades del alimento problema enmascarado en otros, o a través de la leche materna pasar determinados alimentos a los bebés o bien por reactividades cruzadas no identificadas.

Este tipo de dietas a veces son difíciles de llevar a cabo y fracasan por una mala comprensión por parte del paciente, o por las costumbres actuales por las que

comemos frecuentemente fuera de casa, siendo difícil controlar así los alimentos ingeridos.

Diversidad metodológica

No hay una uniformidad de actuación en cómo realizar este tipo de pruebas; cada autor introduce sus criterios o modificaciones sobre la experiencia de otros autores.

Guillet⁵⁰ propone un método para el diagnóstico basado en un diario de alimentación, con dos pruebas de provocación (una abierta y otra cerrada), seguido por un periodo de eliminación de tres meses (tabla VIII).

Niggemann⁵¹ aconseja otro tipo de procedimiento basado en una dieta de eliminación previa entre 5/7 días cuando se sospecha de un alimento específico y entre 14 a 30 días si no hay sospecha de un alimento determinado, llevando una dieta restrictiva amplia. Realiza provocaciones abiertas en niños pequeños y doble ciego con placebo en mayores y adultos. Valora las reacciones inmediatas y tardías y finaliza el estudio, en el caso de provocación negativa, con una provocación abierta para descartar sensibilización. Recomienda la utilización de alimentos frescos o encapsulados. La mezcla entre placebo y alimento es 1/1 administrándolo en periodos de 15 a 30 minutos en los líquidos y cada 30 ó 60 si se utilizan cápsulas. Utiliza cantidades hasta 100 ml de alimentos o si es deshidratado 10 g disueltos en 100 ml (tabla IX).

Burks⁵² emplea una dieta de eliminación de 2 ó 3 semanas. La provocación la realiza con el alimento deshidratado, dando dos tomas a intervalos de una hora. Una de las tomas es del alimento sospechoso y la otra del placebo. La misma metodología es empleada por Sampson⁵⁴ utilizando alimento deshidratado o en cápsulas en cantidades de 10 g.

Eigenmann⁵³ estudia pacientes diagnosticados de DA teniendo en cuenta los niveles de IgE específica. Cuando el CAP está en valores del 95% del VPN considera no probable la alergia al alimento en cuestión y cuando está en valores del 95% del VPP realiza los test de provocación. Utiliza una dieta previa de 3 ó 4 semanas y en los pacientes que blanquean las lesiones emplea una prueba de provocación abierta y en los pacientes en los que persisten las lesiones una prueba de provocación doble ciego con placebo. Para la provocación emplea alimento deshidratado, dando porciones gradualmente hasta un total de 10 g. que administra cada 60/80 minutos. Propone el protocolo que se recoge en la tabla X.

Como se recoge en estos trabajos, los procedimientos empleados por estos autores son diferentes y lo mismo sucede con otras publicaciones; por ello, Bindslev-Jensen⁴⁷ propone unos ítem que pueden ser divididos en parámetros, unos en relación con el paciente (naturaleza de la reacción, edad del paciente, alimento implicado) y otros en relación con la provocación (fuente del alimento, dosis de provocación, tiempos de intervalos, dosis final, número de placebo o principio activo y evaluación estadística de las reacciones). Hace un análisis de estas variables reseñando los problemas que plantean haciendo propuestas para unificar

TABLA VIII
Protocolo de actuación. Tomado de Guillet⁵⁰

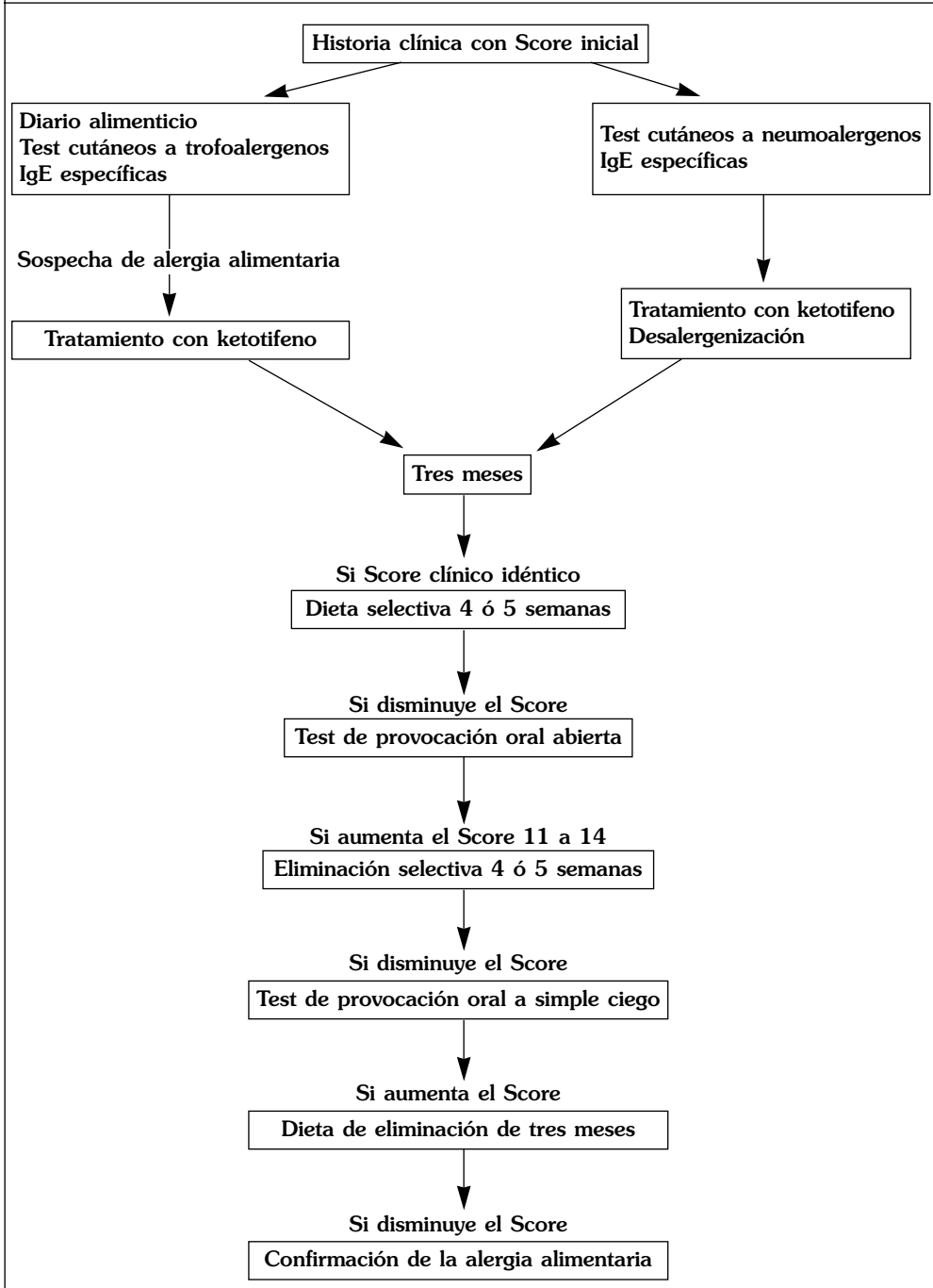


TABLA IX
Protocolo de actuación. Tomado de Niggemann⁵¹

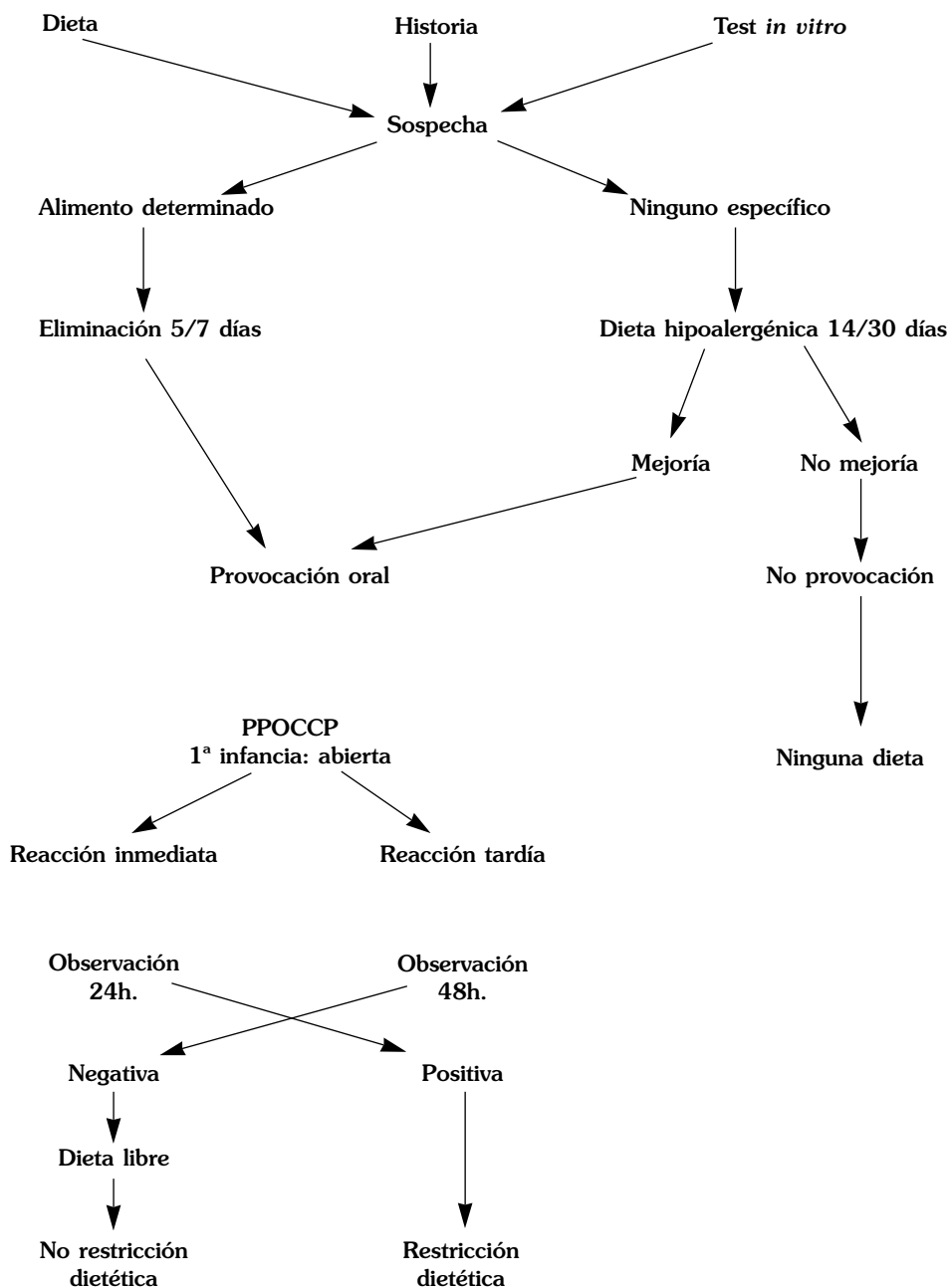
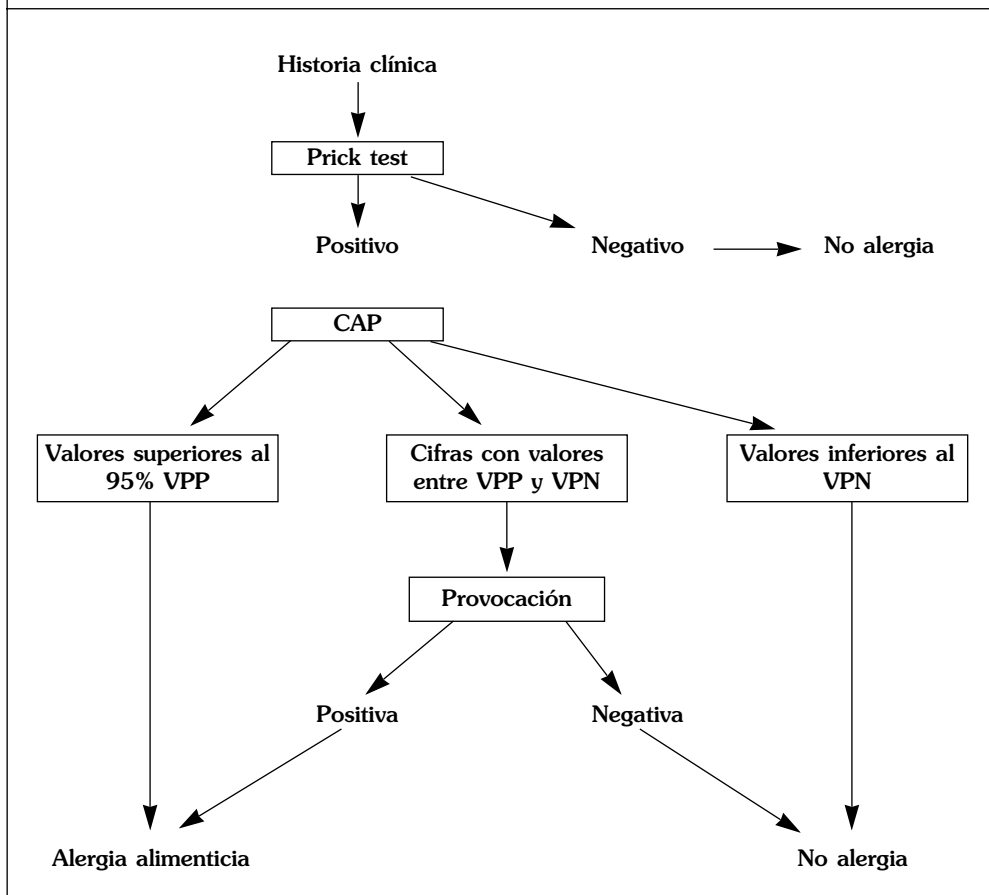


TABLA X
Protocolo de actuación. Tomado de Eigenmann⁵³



estos criterios y demandando una normativa a la EAAIC para los test de provocación.

Resultados

Es clásico el estudio de Sampson⁵⁴ en 160 pacientes, con edades comprendidas entre 3 meses y 24 años, con una edad media de 5,3 años, que padecían DA. Les realizaron PPDCCP con alimentos, excepto a 25 niños que tenían historia de anafilaxia. Realizó un total de 514 provocaciones considerando positivas 180 (35%). A todos los que tuvieron una provocación negativa se les sometió a una provocación oral abierta siendo positiva en cuatro niños. Presentaron reacciones cutáneas el 79% de las provocaciones positivas (prurito, eritema, máculas o erupción

morbiliforme), síntomas exclusivamente cutáneos en el 29% de las reacciones, gastrointestinales en un 43% y respiratorios en un 28%. Todas las reacciones se produjeron en las 3 horas siguientes a iniciar la provocación. Algunos pacientes con reacciones inmediatas tuvieron máculas, prurito y exantema entre las 6 y 8 horas de iniciada la reacción, aconsejando en aquel momento la realización de este tipo de prueba para llegar a un correcto diagnóstico.

Niggemann⁵¹ obtiene un 58% de provocaciones positivas y de ellas un 51% son inmediatas, un 27% tardías y un 22% combinadas. Un 49% fueron síntomas cutáneos (urticaria, empeoramiento del eczema y prurito), un 33% síntomas cutáneos y gastrointestinales y un 8% síntomas respiratorios. En las reacciones tardías y combinadas hubo un empeoramiento de la dermatitis. Roehr⁴⁶ realiza esta prueba a 98 niños con eczema y de 173 provocaciones obtiene una positividad en el 55% de ellas. Define las reacciones inmediatas como aquellas que ocurren en el trascurso de los 120 minutos siguientes a dar el alimento y reacciones tardías si sucedían después de las 2 horas. Obtuvo un 49% de reacciones inmediatas (urticarias, síntomas intestinales asociados o aislados y síntomas respiratorios), un 26% de reacciones tardías consistentes en un empeoramiento de la dermatitis, y un 25% de reacciones fueron combinadas con sintomatología digestiva y de eczema.

La PDCCP tiene un valor predictivo negativo y positivo que excede el 95%⁴⁰, pero este tipo de pruebas no está exento de riesgo ya que pueden producirse reacciones sistémicas, que potencialmente ponen en peligro la vida del paciente, razón por lo que siempre se recomienda realizar este tipo de exploración en un centro hospitalario y nunca por los pacientes en su domicilio. Por otra parte son difíciles de realizar en la práctica diaria, ya que se requiere una infraestructura adecuada y muchas visitas del paciente al hospital. Por este motivo se han efectuado estudios relacionando las pruebas cutáneas, la determinación de IgE o las pruebas en parche con la PDCCP, para intentar reducir el número de ellas.

Los trabajos de Sampson y colaboradores^{39, 40} han llegado a monitorizar los niveles de IgE y establecer unos puntos de corte para determinados alimentos (huevo, leche, cacahuete) estableciendo unos valores predictivos del 95% positivos y negativos, de tal manera que el uso de este parámetro reduciría las provocaciones con estos alimentos en un 40 al 50%⁴⁰, si bien se requiere ampliar estudios en grupos mayores de pacientes y establecer puntos de corte para otros alimentos.

Hill⁵⁵ establece el tamaño de la pápula del prick para leche, huevo y cacahuete en pacientes con reacciones a estos alimentos, "prick 100% de diagnóstico". En estudios posteriores compara este 100% de diagnóstico con los niveles de IgE basados en los puntos de corte ya establecidos y encuentra diferencias entre el comportamiento *in vivo* e *in vitro*, pero a su criterio un 23% de las provocaciones necesarias con la monitorización de la IgE podría detectarse con el prick 100% de diagnóstico.

Las pruebas del parche con alimentos, que se han tratado extensamente en párrafos anteriores, son capaces de detectar respuestas tardías en la provocación, y combinadas con el prick y niveles de IgE pueden evitar la provocación.

Así pues en el momento actual parece que la tendencia es a la reducción de este tipo de pruebas por el riesgo al que se le somete al paciente y las dificultades que presentan, guiándonos de parámetros *in vivo* e *in vitro*.

Bibliografia

1. HANIFIN JM, RAJKA G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1980; 92: 44-7.
2. BOCK SA, LEE WY, REMIGIO LK, MAY CD. Studies of hypersensitivity reactions to foods in infants and children. *J Allergy Clin Immunol* 1978; 62: 327-34.
3. JONES SM, SAMPSON HA. The role of allergens in atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy* 1993; 11: 471-90.
4. SAMPSON HA, SCANLON SM. Natural history of food hypersensitivity in children with atopic dermatitis. *J Pediatr* 1989; 115: 23-7.
5. SAMPSON HA, MCCASKILL CC. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: evaluation of 113 patients. *J Pediatr* 1985; 109: 669-75.
6. SAMPSON HA, METCALFE DD. Food allergies. *JAMA* 1992; 268: 2840-4.
7. EIGENMANN PA, SICHERER SH, BORKOWSKI TA, COHEN BA, SAMPSON HA. Prevalence of IgE-mediated food allergy in children with atopic dermatitis. *Pediatrics* 1998; 101: e8.
8. NIGGEMANN B, SIELAFF B, BEYER K, BINDER C, WAHN U. Outcome of double-blind, placebo-controlled, food challenge tests in 107 children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 91-6.
9. TUPKER RA, DE MONCHY JG, COENRAADS PJ, HOMAN A, VAN DER MEER JB. Induction of atopic dermatitis by inhalation of house dust mite. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 1064-70.
10. TAN BB, WEALD D, STRICKLAND I, FRIEDMANN PS. Double-blind controlled trial of effect of housedust-mite allergen avoidance on atopic dermatitis. *Lancet* 1996; 347 (8993): 15-8.
11. MAEDA K, YAMAMOTO K, TANAKA Y, ANAN S, YOSHIDA H. House dust mite (HDM) antigen in naturally occurring lesions of atopic dermatitis (AD): the relationship between HDM antigen in the skin and HDM antigen-specific IgE antibody. *J Dermatol Sci* 1992; 3: 73-77.
12. RILEY G, SIEBERS R, RAINS N, CRANE J, FITZHARRIS P. Der p 1 on human skin: time to wash more than the sheets? (abstract). *Allergy* 1998; 53 (Suppl. 43): 58.
13. LANGEVELD EG, THEPEN T, BIHARI I et al. Evaluation of the atopy patch test and the cutaneous late phase reaction as relevant models for the study of the allergic inflammation in patients with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 1019-27.
14. LEUNG DYM. Pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: S99-108.
15. TAÏEB A, DUCOMBS G. Aeroallergen contact dermatitis. *Clin Rev Allergy* 1996; 14: 209-23.
16. DE BRUIN-WELLER MS, KNOL EF, BRUIJNZEEL-KOOMEN CAFM. Atopy patch testing - a diagnostic tool?. *Allergy* 1999; 54: 784-91.
17. MITCHELL EB, CROW J, CHAPMAN MD, JOUHAL SS, POPE FM, PLATTS-MILLS TAE. Basophils in allergen-induced patch test sites in atopic dermatitis. *Lancet* 1982; 1: 127-30.
18. REITAMO S, VISA K, KAHONEN K, KAYHKO K, STUBB S, SALO OP. Eczematous reactions in atopic patients caused by epicutaneous testing with inhalant allergens. *Br J Dermatol* 1986; 114: 303-9.
19. NORRIS PG, SCHOFIELD O, CAMP RD. A study of the role of house dust mite in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1988; 118: 435-40.
20. BRUIJNZEEL-KOOMEN CA, VAN WICHEN DF, SPRY CJ, VENGE P, BRUIJNZEEL PL. Active participation of eosinophils in patch test reactions to inhalant allergens in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1988; 118: 229-38.
21. CLARK RA, ADINOFF AB. Aeroallergen contact can exacerbate atopic dermatitis: patch tests as a diagnostic tool. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 863-9.

22. LANGELAND T, BRAATHEN LB, BORCH M. Studies of atopic patch tests. *Acta Derm Venereol* 1989; 114 (suppl): 105-9.
23. TANAKA Y, ANAN S, YOSHIDA H. Immunohistochemical studies in mite antigen-induced patch test sites in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 1990; 1: 361-8.
24. VAN VOORST VADER PC, LIER JG, WOEST TE, COENRAADS PJ, NATER JP. Patch tests with house dust mite antigens in atopic dermatitis patients: methodological problems. *Acta Derm Venereol* 1991; 71: 301-5.
25. IMAYAMA S, HASHIZUME T, MIYAHARA H et al. Combination of patch test and IgE for dust mite antigens differentiates 130 patients with atopic dermatitis into four groups. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 531-8.
26. SEIDENARI S, MANZINI BM, DANESE P. *Contact Dermatitis* 1992; 27: 125-6.
27. CASTELAIN M, BIRNBAUM J, CASTELAIN PY et al. Patch test reactions to mite antigens: a GERDA multicentre study. *Contact dermatitis* 1993; 29: 246-50.
28. CASTELAIN M. Atopic dermatitis and delayed hypersensitivity to dust mites. *Clin Rev Allergy Immunol* 1995; 13: 161-71.
29. LANGEVELD-WILDSHUT EG, VAN MARION AWW, THEPEN T, MUDDÉ GC, BRUINJZEEL PLB, BRUINJZEEL-KOOMEN CAFM. Evaluation of variables influencing the outcome of the atopy patch test. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 66-73.
30. DARSOW U, VIELUF D, RING J. Atopy patch test with different vehicles and allergen concentrations: An approach to standardization. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 677-84.
31. MANZINI BM, MOTOLESE A, DONINI M, SEIDENARI S. Contact allergy to *Dermatophagoides* in atopic dermatitis patients and healthy subjects. *Contact Dermatitis* 1995; 33: 243-6.
32. CABON N, DUCOMBS G, MORTUREUX P, PERROMAT M, TAIEB A. Contact allergy to aeroallergens in children with atopic dermatitis: comparison with allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 1996; 35: 27-32.
33. DARSOW U, BEHRENDT H, RING J. Gramineae pollen as trigger factors of atopic eczema: evaluation of diagnostic measures using the atopic patch test. *Br J Dermatol* 1997; 137: 201-7.
34. WISTOKAT-WÜLFING A, SCHMIDT P, DARSOW U, RING J, KAPP A, WERFEL T. Atopy patch test reactions are associated with T lymphocyte-mediated allergen-specific immune responses in atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 513-21.
35. HOLM L, VAN HAGE-HAMSTEN M, ÖHMAN S, SCHEYNIUS A. Sensitization to allergens of house-dust mite in adults with atopic dermatitis in a cold temperate region. *Allergy* 1999; 54: 708-15.
36. DARSOW U, VIELUF D, RING J. Evaluating the relevance of aeroallergen sensitization in atopic eczema with the atopy patch test: a randomized, double-blind multicenter study. Atopy Patch Test Study Group. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40 (2 Pt 1): 187-93.
37. RING J, DARSOW U, GFESSER M, VIELUF D. The atopy patch test in evaluating the role of aeroallergens in atopic eczema. *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 113: 379-83.
38. INGORDO V, D'ANDRIA G, CANATA AT. Reproducibility of the atopy patch test with whole house dust mite bodies in atopic dermatitis. *Contact Dermatitis* 2000; 42: 174-5.
39. SAMPSON H. Relationship between food-specific IgE concentration and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 444-51.
40. SAMPSON HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 891-6.
41. ISOLAURI E, TURJANMAA K. Combined skin prick and patch testing enhances identification of food allergy in infants with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 9-15.

42. KEKKI OM, TURJANMAA K, ISOLAURI E. Differences in skin-prick and patch-test reactivity are related to the heterogeneity of atopic eczema in infants. *Allergy* 1997; 52: 755-9.
43. MAJAMAA H, MOISIO P, HOLM K, KAUTAINEN H, TURJANMAA K. Cow's milk allergy: diagnostic accuracy of skin prick and patch tests and specific IgE. *Allergy* 1999; 54: 346-51.
44. MAJAMAA H, MOISIO P, HOLM K, TURJANMAA K. Wheat allergy: diagnostic accuracy of skin prick and patch tests and specific IgE. *Allergy* 1999; 54: 851-6.
45. 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.
46. ROEHR CC, REIBEL S, ZIEGERT M, SOMMERFELD C, WAHN U, NIGGEMANN B. Atopy patch tests, together with determination of specific IgE levels, reduce the need for oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 548-53.
47. BINDSLEV-JENSEN C. Standardization of double-blind, placebo-controlled food. *Allergy* 2001; 56: Supl.67: 75-77.
48. MONERET-VAUTRIN DA., KANNY G., SERGEANT P. La diététique thérapeutique des allergies alimentaires. *Rev Fr Allergol* 1999; 38: 325-338.
49. METCALFE DD. Food hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73: 749-62.
50. GUILLET MH, GUILLET G, SASSOLAS B, MENARD N. Intérêt de la thérapeutique D'éviction sur une série de 86 dermatitis atopiques graves: valeur prédictive et intérêt de la découverte d'une allergie alimentaire chez le moins de deux ans. *Rev Fr Allergol* 1991;31:137-44.
51. NIGGEMANN B, WAHN U, SAMPSON HA. Proposal for standardization of oral food challenge test in infants and children. *Pediatric Allergy Immunology* 1994; 5: 11-3.
52. BURKS AW, JAMES JM, HIEGEL A, WILSON G et al. Atopic dermatitis and food hypersensitivity reaction. *J Pediatric* 1998;132:132-6.
53. SAMPSON HA. The role of food allergy and mediator release in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1988;635-43.
54. EIGENMANN PA, CALZA AM. Diagnosis of IgE-mediated food allergy among Swiss children with atopic dermatitis. *Pediatric Allergy Immunol* 2000; 11: 95-100.
55. HILL DJ, HOSKING CS, REYES-BENITO V. Reducing the need for food allergen challenges in young children: a comparison of in vitro with in vivo tests. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1031-5.