

## Seminarios

# Control ambiental en el asma ocupacional

A. Armentia Medina

*Hospital Universitario Pío del Río Hortega. Valladolid*

Los aeroalergenos ocupacionales pueden provocar graves problemas respiratorios. No afectan a todas las personas expuestas, pero las sensibles a los mismos pueden presentar asma con muy bajas concentraciones de estos agentes, aunque el contacto sea de forma intermitente. Además, estos síntomas pueden persistir aunque la exposición haya cesado. Desafortunadamente, cambiar el trabajo o el puesto que se ocupa en el mismo no es siempre posible, y no se ha demostrado que el tratamiento farmacológico mejore la evolución natural de la enfermedad. La inmunoterapia específica está muy poco estudiada en el asma ocupacional, pero no así las posibles medidas de control ambiental que se pueden aplicar en estos casos.

El desarrollo de la sensibilización y el comienzo de la enfermedad se caracteriza por la exposición a elevadas concentraciones del alérgeno. Por ello, el muestreo del aire en el lugar de trabajo y el análisis inmunoquímico son requisitos para comprender la extensión y dispersión del alérgeno y el planteamiento de las medidas de control ambiental. Desgraciadamente, estas medidas de prevención suelen tomarse cuando se han desarrollado casos de asma. Sin embargo, una vez que el problema se reconoce, la monitorización ambiental de los posibles aeroalergenos puede mejorar la eficacia de las medidas de prevención y contribuir a mejorar la calidad de vida de los trabajadores<sup>1</sup>.

Vamos a tratar de discutir, basándonos en algunos ejemplos prácticos, los métodos actuales para el control del asma laboral:

## ¿Qué métodos de control ambiental pueden utilizarse en el asma ocupacional?

En general, podemos hablar de medidas de Control ambiental directo (que comprende las de «Higiene de campo» o muestreo del aire y la «Higiene analítica» o análisis del producto sospechoso) y las medidas consistentes en un Cambio del proceso industrial con las premisas más difíciles de obtener un producto final semejante o de más calidad (Tabla I).

Desde el punto de vista del quehacer del alergólogo, vamos a tratar, mediante ejemplos prácticos de explicar tres técnicas de control ambiental:

- Muestreo del aire
- Técnicas de inmunoensayo
- Visualización microscópica

**Tabla I.** Métodos de control ambiental en el asma laboral

1. Control ambiental directo:
1.1. Higiene de campo (muestreo del aire)
Sistemas activos: Filtros (Impactadores de cascada)
Absorbentes líquidos: Impingers
Absorbentes sólidos: carbón activo
Bolsas Inertes (gases)
Sistemas pasivos: Muestreadores pasivos por depósito
1.2. Higiene analítica (análisis de la muestra)
Inmunoensayo
Visualización microscópica
Espectrofotometría fotoacústica
HPLC
Cromatografía en fase gaseosa
Espectrometría de absorción
2. Cambio del proceso industrial

## Muestreo del aire

El propósito del muestreo del aire es la confirmación de un índice de exposición que pueda causar enfermedad. La sospecha de asma ocupacional se suele seguir de la realización de un cuestionario clínico a los trabajadores, que incluye pruebas de función respiratoria, prick con los posibles aeroalergenos y determinación de IgE específica a los mismos<sup>2</sup>. En casos individuales la provocación inhalativa puede ayudar a confirmar esta sospecha, pero el conocimiento de la concentración de alérgeno en el trabajo permite correlacionar la respuesta obtenida en el laboratorio con la que se puede producir en el trabajo. En una fase preliminar se puede muestrear varios sitios de la planta de trabajo, ya que la dispersión del alérgeno es evidente, y a veces trasciende a la población circundante, como fueron los casos del asma epidémico por soja en Barcelona<sup>3</sup>. Durante esos días se muestrearon elevadas concentraciones de esteroides y de glicopéptido de bajo PM procedente de las vainas de soja en toda la atmósfera de la ciudad. En otros casos es mejor centrarse en la situación de determinados trabajadores para diseñar medidas de control más efectivas.

El propósito del muestreo de alérgenos ocupacionales es el de establecer niveles de riesgo<sup>4</sup>. El nivel máximo tolerado (TLV) o valor umbral límite puede ser determinado por que la toxicidad de

una sustancia suele ser uniforme entre los trabajadores expuestos. Sin embargo, hay dos niveles que son muy importantes de establecer: el nivel que sensibiliza inicialmente y el nivel que produce síntomas. Como puede suponerse, el primero suele ser dos órdenes de magnitud mayor que el segundo. Por ejemplo, la mínima concentración de aeroalérgeno necesaria para sensibilizar puede ser de 100-1000 ng/m<sup>3</sup> y para provocar síntomas 10 ng/m<sup>3</sup> o menor. Lo que ocurre es que la concentración de aeroalérgeno que provoca asma en pacientes sensibilizados varía mucho y aún estamos muy lejos de poder determinar el TLV para cada alérgeno (Tabla II). Por ello, con fines prácticos es más fácil monitorizar los niveles permisibles de exposición (PEL) para la eliminación de los síntomas.

### Equipamientos de muestreo del aire

Como veíamos en la Tabla I, los métodos de muestreo del aire utilizados en la higiene de campo pueden ser activos (necesitan bombas y soporte de captación) y pasivos (sin bombas, por depósito de aire, cambios de presión...).

Dependiendo de la concentración del posible aeroalérgeno, el volumen de aire suficiente para permitir el análisis del mismo puede variar desde 0,5 m<sup>3</sup> a 1.000 m<sup>3</sup>. Los dispositivos que realizan

**Tabla II.** Concentraciones máximas de aeroalérgenos y sus localizaciones

Agente	Concentración µg/m <sup>3</sup>	Localización
<i>Micropolispora faeni</i>	2700	Polvo de granja
<i>Termaactinomicetes v.</i>	187	Polvo de granja
<i>Aspergillus fumigatus</i>	1,2	Polvo invernal de granja
<i>Lolium perenne</i>	0,085	Granero en invierno
<i>Lepidoglyphus destructor</i>	12	Granero en invierno
<i>Mus musculus</i> (orina)	0,06	Establos
<i>Rattus norvegicus</i> (orina)	1,2	Establos
Cobaya (orina)	17	Jaulas
<i>Bos domesticos</i> (epitelio)	16	Polvo invernal de granja
Albúmina de huevo	360	Procesadora de huevos
Papaína	5	Procesadora de carnes
Esperasa	0,18	Procesadora de detergente
Limo de humidificador	15	Procesadora de tejidos
<i>Der p 1/g</i> de polvo	2	Polvo
<i>Blatella germanica</i>	1	Polvo
<i>Fel d 1/g</i> de polvo	8	Polvo

(Environmental Monitoring of protein aeroallergens<sup>4</sup>.)

una recolección durante un largo período de tiempo tienen la desventaja de no correlacionar los cambios temporales en la concentración con actividades específicas durante la exposición general. Es fundamental una buena selección de filtros y una baja resistencia al flujo aéreo para la retención de partículas respirables. Estos filtros deben de permitir altos rendimientos de recuperación de alérgenos y permitir su extracción en pequeños volúmenes (1 ml o menos). Los filtros bilaminados de politetrafluoro etileno (PTFE) o teflón son los más indicados. Existen muestreadores automatizados con dispositivos para el cambio de los filtros para evitar su atascamiento. Hay que tener en cuenta que sólo la mitad de las partículas de 5 µm y menores puede llegar a las vías aéreas. Las partículas con diámetro aerodinámico menor de 19 µm son consideradas como «respirables». El depósito de partículas no sólo depende de su tamaño o densidad, ya que hay polvos profesionales formados por formas fibrosas y agregados irregulares.

Se debe de evaluar a las personas con más alto riesgo de exposición para tomar las medidas necesarias de ventilación y filtración del aire. Para ello existen equipos personales para detectar qué ocupaciones son más peligrosas. Sin embargo, contactos esporádicos y ligeros con el alérgeno pueden ser suficientes y no tienen el mismo significado biológico que la exposición a toxinas. Los filtros expuestos pueden ser conservados durante varios meses a -20°C sin pérdida significativa de alérgeno. Una vez extraídos los alérgenos, lo mejor es conservarlo en un buffer al 50% de glicerina y almacenarlo a -20°C.

### Técnicas de inmunoensayo

Requieren como componentes fundamentales alérgenos de referencia estándar, una fuente de anticuerpos y un buen diseño del ensayo. Por ejemplo, una única proteína alérgica como la papaína puede ser utilizada en su forma purificada y expresada en unidades masa, pero lo más frecuente es que la exposición involucre la mezcla de varias moléculas alérgicas, como sedimentos de humidificadores, orina de animales o como es el caso del asma del panadero, del que tengo más experiencia y voy a tomar como modelo de estas técnicas.

**Tabla III.** Alérgenos ocupacionales para los que se ha desarrollado inmunoanálisis

Aire acondicionado	Limo de humidificador Plantas de manufactura textil Oficinas
Insectos	Abeja: Apicultores Mariposas: Trabajadores de la seda Cucarachas
Ácaros	Ácaros de almacenamiento: agricultores Polvo de granja
Animales	Ratas, ratones, cobayas: laboratorios Vacas: granjeros Periquitos y loros: cuidadores Proteína de huevo: procesadores
Microorganismos	<i>Aspergillus fumigatus</i> : granjeros Actinomicetos termofílicos: granjeros.
Enzimas	Esperasa: fábrica de detergentes Papaína: empaquetadores de carne Bromelina: laboratorios clínicos
Plantas	Ragweed: granjas Pólenes de gramíneas Soja, polvo de grano Polen de tomate: invernaderos

### ¿Cómo detectar y purificar los diferentes alérgenos involucrados en un asma profesional?

Los trabajadores cerealistas (agricultores, molineros, empaquetadores de piensos) y los que trabajan en el ambiente panadero están sometidos a multitud de estímulos antigénicos. En la mayoría de los casos trabajan en pequeñas factorías familiares o en silos y graneros con pésimas condiciones de aireación. Aunque conocen la utilidad de las máscaras faciales, no las suelen usar por la molestia que provocan en un ambiente donde han de soportar grandes temperaturas y esfuerzos. En el caso de los mejorantes como la α-amilasa se están utilizando cada vez más los preparados sólidos en vez de en polvo, que provocan una menor dispersión de partículas. Pero en el caso de las harinas esto no es posible. Debido a la importante prevalencia de este problema en nuestra región (el 25 % de los pacientes expuestos padecen asma profesional), llevamos años tratando de purificar los alérgenos principales causantes de este asma en la búsqueda de un posible control ambiental y terapéutico de los mismos<sup>5-7</sup>.

Un pool de 35 sueros de RAST clase 4 a harina de trigo y cebada de pacientes con asma del panadero se utilizó para analizar la reacción con las diferentes proteínas de trigo y cebada. Nuestros primeros resultados nos permitieron constatar que se trataba de proteínas de PM entre 12-15 KD y que tenían actividad inhibitoria enzimática contra  $\alpha$ -amilasa y tripsinas heterólogas<sup>5</sup>. Todas ellas pertenecen a una misma familia de proteínas que está presente en muchos cereales y que son utilizados como defensa biológica de la parasitación del grano por insectos que utilizan enzimas digestivas como mecanismo de infestación. Así, el alérgeno mayor de la cebada era capaz de inhibir la  $\alpha$ -amilasa del *Tenebrio molitor*, parásito habitual de este cereal<sup>8</sup>. Muchos miembros de esta familia inhibidora fueron reconocidos por la IgE específica de nuestros pacientes, sin embargo tenían muy diferente capacidad alérgica. Así, había pacientes cerealistas o panaderos que reaccionaban al menos a una proteína purificada de cebada o trigo, siendo la prueba cutánea con extracto comercial de trigo y el RAST negativos. Sin embargo, la provocación inhalativa con esta proteína purificada era positiva, lo que demostraba su importancia como agente etiológico de asma ocupacional<sup>9</sup>. Recientemente hemos demostrado que los glicanos complejos de otros invertebrados y plantas tienen epitopos similares<sup>7</sup>. De esta forma los anticuerpos IgE de nuestros panaderos eran capaces de reconocer glicoproteínas de coleópteros, leguminosas y curiosamente de veneno de abeja.

En resumen, la concentración de cualquier alérgeno puede ser medida en el aire siempre que poseamos un estándar de alérgeno y un antisuero para el inmunoensayo. Si sólo nos interesa un componente, dos anticuerpos monoclonales de alta afinidad dirigidos a diferentes epitopos de la molécula alérgica es lo más útil. Uno de los anticuerpos servirá como anticuerpo de captura y el otro como detector. En algunas aplicaciones es mejor utilizar antiIgE humana. Un elevado título de antisuero policlonal animal o humano puede usarse para ensayos de inhibición. Una ventaja de la utilización de IgG humana o animal sobre la IgE humana es que el suero puede diluirse hasta 1/1000. Si se utiliza un sistema con IgE humana se debe contar con al menos 500 ml de 5-10 donantes, para asegurar que haya suficiente anticuerpo. La Tabla III muestra los aeroalérgenos

ocupacionales para los que hay desarrollado un inmunoensayo.

Otra forma de estudio de los posibles alérgenos implicados en el asma ocupacional es la visualización microscópica del producto, que puede ser encontrado en el ambiente como fase previa de un estudio alergológico en la búsqueda del agente etiológico causante de la afectación alérgica. En el caso de los ácaros Puerta y Fernández Caldas<sup>10</sup> recomiendan utilizar la siguiente técnica: 50 mg de polvo colado se suspende en 5 cc de suero salino saturado en una placa de Petri, que se examina por microscopio. Los ácaros se recogen con una aguja fina y se cuentan y clasifican morfológicamente. Los resultados se expresan como ácaros por gramo de polvo. Este método nos ha sido de utilidad en casos de asma ocupacional por parásitos de cereales<sup>11</sup> y leguminosas, asma en factorías queseras, en manipuladores de jamones y otros productos de charcutería y también de ajos<sup>12, 13</sup>. En todos estos casos ha sido posible visualizar y aislar el agente etiológico y demostrar su papel en la etiopatogenia de la enfermedad con pruebas inmunológicas y de provocación. Cuando como en estos casos no se dispone del alérgeno estandarizado se ha de recurrir a la realización de un extracto «casero» mensurable en P/V o en concentración proteica por diferentes métodos.

En otros casos, el alérgeno causal no es tan claramente evidenciable, al estar mezclado, pulverizado o enmascarado en otro producto causante de asma ocupacional. Así, hemos podido recientemente demostrar que la harina de centeno, utilizada como agente aglutinador en los tableros de aglomerados era capaz de producir asma en los carpinteros y otros procesadores de la madera que lo manejaban<sup>14</sup>, y hemos aislado además el alérgeno principal, Sec cl, que curiosamente no era una glicoproteína, como sus homólogos de trigo y cebada<sup>15</sup>. Otro estudio consistió en la demostración de un parásito que todos conocen, el *Anisakis simplex*, como causa de asma ocupacional en un medio en el que no se sospechaba, que es la industria avícola. Los piensos utilizados para cebar pollos y gallinas contiene harina de pescado que era la fuente de este alérgeno. Su aerosolización no sólo provocaba asma en manipuladores de estos piensos. También demostramos que podría provocar asma en pescadores, al eviscerar los pescados<sup>16</sup>.

De todas formas, se conocen más de 220 agentes causantes de asma laboral con «período de latencia» que pueden clasificarse en compuestos de alto y bajo PM. El problema es en que los de bajo PM sólo en un 15-18 % de los casos se puede demostrar mecanismo IgE, ya que actúan como haptenos y precisan conjugarse con proteínas humanas para producir una respuesta inmune. El único método de diagnóstico en estos casos es la exposición bronquial en laboratorio con mediciones serias de flujos espiratorios lo que es complicado y arriesgado, y además existe más posibilidad de reacciones tardías. Existe también otra entidad, el síndrome RADS (Reactive airways dysfunction syndrome) que se presenta en personas sin antecedentes asmáticos tras una o contadas exposiciones a altas concentraciones de sustancias tóxicas (amoníaco, ácidos, humos, SO<sub>2</sub>, cloro) y que se diferencia del asma por criterios histológicos (engrosamiento de la membrana basal y ausencia de eosinófilos), a pesar de que presentan HRBI, pero con menor reversibilidad a los broncodilatadores que el asma ocupacional. Al ser sustancias de nivel fácilmente detectable, es posible prevenir este síndrome con medias de control ambiental.

### ¿Qué medidas de control de la exposición se pueden tomar en los diferentes casos?

Existen cuatro medidas más importantes de control:

1. Eliminar el alérgeno o sustituir el producto de la producción por otro no sensibilizante.
2. Prevenir la aerosolización del alérgeno.
3. Incrementar la ventilación y filtración del aire.
4. Utilizar buenos equipos de protección personal.

El fin del control de la exposición es reducir la concentración de alérgeno en el aire por debajo del nivel que causa los síntomas. Aunque en medicina laboral se han establecido diversas concentraciones umbral permitidas para cada contaminante en las enfermedades alérgicas respiratorias, el concepto de nivel tolerable o no tolerable posee menor utilidad. El umbral de sensibilización puede estar muy por debajo del recomendado y puede causar crisis de asma graves e inclu-

so anafilaxia con cantidades mínimas de alérgeno.

Una buena ventilación es absolutamente necesaria, así como la rotación en puntos de riesgo y el uso de guantes, mascarillas y otras prendas protectoras, aunque suelen ser mal toleradas por los trabajadores. Pero vamos a ver casos concretos:

### ¿Qué ocurre cuando el agente sensibilizante es un contaminante?

A veces la fuente del alérgeno es algún contaminante que puede ser eliminado. Por ejemplo, la neumonitis por hipersensibilidad que se produce por los sistemas de refrigeración y humidificación. La mayoría de los trabajadores desarrollan anticuerpos a los antígenos del limo que crece en los reservorios de agua<sup>17</sup>. La provocación inhalativa con preparaciones de antígeno purificadas con cromatografía de afinidad provoca un episodio agudo de la enfermedad<sup>18</sup>. La cloración del agua y una serie de medidas higiénicas pueden erradicar el limo. La erradicación de la fuente de alérgeno es posible porque el antígeno no es necesario para el propósito de la planta de producción.

Sin embargo, el problema más común es que la causa del asma sea la inhalación del polvo del lugar de trabajo. El polvo es la mayor fuente de alérgenos que incluye ácaros, esporas, pólenes, bacterias, insectos, antígenos animales y sobre todo ácaros y sus heces. Existen métodos estandarizados de detección de los alérgenos mayores de estos contaminantes, y se han determinado los niveles de riesgo para la provocación de asma en ácaros (2µg o más de *Der p 1*/g de polvo)<sup>19</sup> y gato (8 µg de *Fel d 1*/g). En el caso de las cucarachas se consideran peligrosos niveles de 1 µg y en el caso de hongos aún no está establecido, aunque es posible métodos de medición de colonias. Las medidas ideales de control ambiental para controlar a los ácaros, son difíciles de realizar en el medio laboral aunque el uso de insecticidas para controlar el crecimiento de cucarachas, y la disminución de la humedad absoluta por debajo de 7 g/Kg o disminuir la humedad relativa por debajo del 50%, así como incrementar la temperatura o congelar las fuentes de contaminación puede ser de utilidad en el caso de los ácaros<sup>10</sup>.

### **¿Qué se puede hacer cuándo el alérgeno es el producto del trabajo?**

A veces es posible sustituir la sustancia por otra no alérgica o menos volátil: por ejemplo, sustituir el MDI por TDI en el procesamiento del poliuretano, o utilizar aditivos de panadería sólidos. En el caso de las enzimas del *Bacillus subtilis* en la industria de detergentes<sup>20</sup>, la eliminación del alérgeno no es una opción, y deben de ser tomadas otras medidas. Por ejemplo, se puede reducir la concentración del enzima y utilizar el enzima encapsulado en forma granular, para disminuir la aerosolización de polvo. Aunque no es posible así eliminar el alérgeno del aire en su totalidad, se puede disminuir su concentración<sup>21</sup>. En este caso concreto, a pesar de la gran reducción de alérgeno lograda hubo trabajadores que siguieron muy afectados, lo que ilustra la gran dificultad de determinar los niveles máximos permisibles de un alérgeno, por la gran reactividad individual. En el estudio de este tipo de trabajadores los test cutáneos son más sensibles que el RAST y los niveles de IgG específica pueden ser usados como índices de exposición.

### **¿Qué se puede hacer si el alérgeno es un residuo del producto?**

Este es el caso de las proteínas de látex que se aerosolizan cuando se examinan los guantes. En esta situación la fuente del alérgeno puede ser eliminada o modificada. La concentración en 10 centros médicos donde se trabajaba con guantes variaba entre 13-121 ng/m<sup>3</sup> y en áreas donde nunca se usaban entre 0,3-1,8 ng/m<sup>3</sup>. La concentración en quirófanos era de 53-208 ng/m<sup>3</sup>. Las partículas eran generalmente mayores de 7 micras. La concentración en nueve salas de odontología era de 2-52 ng/m<sup>3</sup>. Aunque la mayoría del alérgeno era portado por partículas grandes, las partículas pequeñas son suficientes para provocar asma. El uso de guantes sin polvo de látex elimina mucho la exposición. También el utilizar guantes de otros materiales<sup>22</sup>.

### **¿Qué se puede hacer si la fuente que genera el alérgeno no puede ser controlada?**

Un ejemplo de ello es el de los trabajadores con animales. En esta ocupación, las técnicas de ven-

tilación y filtración son los únicos métodos de control posibles<sup>23</sup>. Los niveles de alérgeno urinario producidos por animal en ratones, ratas y cobayas son de 2,20 y 200 ng/min/animal respectivamente, unas concentraciones muy altas. En una habitación con sólo 30 animales y relativamente bajas concentraciones de alérgeno es útil el recambio de aire mediante un captador de partículas de alta eficacia (HEPA). Pero si la habitación tiene 300 roedores, la producción de alérgeno es de 6 µg/min, lo que es una concentración muy alta por lo que estos filtros tienen poca efectividad. La reducción del alérgeno requiere un filtro HEPA de flujo laminar capaz de realizar 172 cambios de aire por hora. Esto equivale a 100 veces más del recambio del aire en la mayoría de los centros.

Otro problema son los ácaros que contaminan los piensos almacenados, principalmente ácaros de almacenamiento<sup>11</sup>, de los que ya hemos hablado. Peor solución tiene la contaminación de alimentos como embutidos, jamones y quesos que requieren una atmósfera adecuada para su curación que no debe de ser alterada, permitiendo la infestación de estos productos con ácaros de almacenamiento. Estos alimentos no pueden ser tratados con acaricidas al destinarse al consumo humano. En casos concretos de trabajadores sensibilizados a estos ácaros hemos obtenido buena respuesta con inmunoterapia específica<sup>24</sup>.

Dos ejemplos adicionales sirven para ilustrar otros puntos. La exposición a papaína provoca síntomas debido a una única y relativamente pura proteína. Para su detección existe comercializado un anticuerpo de conejo específico para papaína. Este anticuerpo policlonal se absorbe sobre la superficie de los pocillos de microtitulación y se usa como anticuerpo de captura. Los anticuerpos específicos se aíslan por cromatografía de afinidad y marcados para la detección de papaína en un ensayo sandwich. El procedimiento es un ensayo muy sensible y capaz de medir cantidades de picogramos del enzima y permite reconocer las ocupaciones de más riesgo. Curiosamente, una de las medidas de control de la exposición más eficaz fue el frecuente cambio de ropas<sup>25</sup>.

El segundo ejemplo de difícil solución es el de las personas que trabajan en el procesado de huevos. Existen plantas que procesan más de 1.5 millones de huevos diariamente, en un proceso que conlleva la separación de las claras de las yemas, para un hor-

neado posterior con el fin de obtener un polvo seco de huevo. Los trabajadores están expuestos a aerosolizaciones de huevo con elevadas concentraciones de proteínas ovalbúmina, ovomucoide y lisozima<sup>26</sup>.

Se encontraron concentraciones de 50 ng/m<sup>3</sup> de ovoalbúmina en la atmósfera del dormitorio, ya que se transportaba el alérgeno en las ropas. Se han instalado filtros para mantener presiones positivas de aire, pero no se consiguen niveles aceptables de este potente alérgeno. Los trabajadores pueden utilizar equipos de protección individual consistentes en máscaras de flujo laminar pero no es una medida muy práctica.

### CONSECUENCIAS FINALES

La selección laboral previa a la contratación, mediante test cutáneos con aeroalérgenos, detectaría a los sujetos atópicos, y mediante test de meta-colina, a los trabajadores asintomáticos con riesgo asmático. Sin embargo, esto puede ser costoso para pequeñas empresas y además los criterios de exclusión cambian para cada alérgeno; por ejemplo, los atópicos no tienen un riesgo elevado ante la exposición a isocianatos o resinas sintéticas y todo lo contrario con sales de platino, enzimas o maderas. También, la frecuencia de sensibilización puede variar dependiendo del antígeno. El tabaquismo también puede favorecer la sensibilización, como en las sales del platino. Tras la incorporación al empleo, el control periódico de los trabajadores mediante espirometrías, test de hiperreactividad bronquial y pruebas cutáneas resultaría eficaz y económico de cara a un diagnóstico precoz. Si una vez instaurada la sensibilización el uso de prendas protectoras, mascarillas, ventilación..., es insuficiente, puede ser necesario retirar al trabajador del lugar donde está expuesto. Si esto no es posible, sería necesario intentar técnicas de hiposensibilización.

### AGRADECIMIENTOS

Al Dr. E. Alday, por la lectura crítica del manuscrito y por toda su ayuda. A todos los miembros de las Secciones de Alergia y Bioquímica del Hospital Universitario Río Hortega, por su colaboración.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Swanson MC. Measurement of occupational aeroallergens: Toward determination of permissible exposure limits. AAAAI International Conference, March 18, 1996, New Orleans, LA.
2. Chan-Yeng M, Malo JL. Natural history of occupational asthma. In *Asthma in the work place*. Bernstein IL, Chan Yeung M, Malo J L. and Bernstein DI (Eds.). New York 1993.
3. Antó JM, Sunyer J. Asthma collaborative group of Barcelona. A point-source asthma outbreak. *Lancet* 1989; 900-903.
4. Lesage J, Perrault G. Environmental monitoring of chemical agents. In *Asthma in the work place*. Bernstein IL, Chang Yeung M, Malo JL and Bernstein DI (Eds.). New York 1993.
5. Armentia A, Sánchez Monge R, Gómez L, Barber D, Salcedo G. In vivo allergenic activities of eleven purified members of a major allergen family from wheat and barley flour. *Clinical and Experimental Allergy* 1993; 23: 410-415.
6. Sánchez M, Gómez L, Barber D, López J, Armentia A, Salcedo G. Wheat and barley allergens associated with baker's asthma glycosylated subunits of the  $\alpha$ -amylase enhanced IgE binding capacity. *Biochem J* 1992; 20281: 401-405.
7. Wheat flour peroxidase is a prominent allergen associated with baker's asthma. *Clinical and Experimental Allergy* 1997; 27: 1130-1137.
8. Barber D, Sánchez R, Gómez L, Carpizo J, Armentia A, López A, López C, Juan F, Salcedo G. A barley inhibitor of insect  $\alpha$ -amylase is a major allergen associated with baker's asthma. *FEBS Lett* 1989; 248: 119-122.
9. Armentia A. Usefulness of specific bronchial challenge in monitoring immunotherapy in occupational asthma. *Allergology and Clinical Immunology* 1997; 7: 325-326.
10. Puerta L, Fernández Caldas E, Lockey RF. Indoor allergens: detection and environmental control measures. En *Indoor air pollution and health*. Bardane EI, Montanaro A (Eds.). Marcel Dekker, Inc, New York 1997.
11. Armentia A, Castrodeza J, Martínez A, et al. Occupational allergic disease in cereal workers by stored grain pests. *J Asthma* 1997; 34: 369-378.
12. Armentia A, Fernández A, Pérez C, De la Fuente R, Sánchez P, Sanchís E, Méndez J, Stolle R. Occupational allergy to mites in salty ham, chorizo and cheese. *Allergol et Immunopathol* 1994; 22: 152-154.
13. Armentia A, Vega JM. Can inhalation of garlic dust cause asthma? *Allergy* 1996; 52: 5-6.

14. Armentia A, García Casado G, Vega J, Sánchez Monge R, Méndes J, Salcedo G. Occupational allergy to rye flour in carpenters. *Allergy* 52: 1151-1152.
15. García C G, Armentia A, Sánchez MR, Malpica JM, Salcedo G. Rye flour allergens associated with baker's asthma. Correlation between in vivo and in vitro activities and comparison with their wheat and barley homologues. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 428-35.
16. Armentia A, Lombardero M, Martín Gil JF, Arranz M, Bañuelos C, Vega J. Occupational asthma by Anisakis simplex. *J Allergy Clin Immunol* 1998; En prensa.
17. Stricker WE, Layton JE, Homburger HA, Katzman JA, Swanson MC, Hyatt RE, Reed CE. Immunologic response to aerosols of affinity purified antigen in hypersensitivity pneumonitis. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 411-416.
18. Reed CE, Swanson MC, López M, Ford AM, Major J, Witmer WD, Valdes TB. Measurement of IgG antibody and airborne antigen to control an industrial outbreak of hypersensitivity pneumonitis. *J Occup Med* 1983; 207-210.
19. International Workshop Report. Dust mite allergen and asthma. A worldwide problem. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 2: 251-246.
20. Agarwal MK, Ingram JW, Dunnette S, Gleich GF. Immunochemical quantitation of an airborne proteolytic enzyme, Esperase, in a consumer products factory. *Am Ind Hyg Assoc J* 1986; 47: 136-143.
21. Liss GM, Kominstry JR, Gallagher JS, Melius J, Brooks SM, Bernstein IL. Failure of enzyme encapsulation to prevent sensitization of workers in the dry bleach industry. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73: 348-355.
22. Yunginger JW, Jones RT, Fransway AF, et al. Extractable latex allergens and proteins in disposable medical gloves and other rubber products. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 836-842.
23. Swanson MC, Boiano JM, Galson SK, Grauvogel LW, Reed CE. Immunochemical quantification and particle size distribution of airborne papain in a meat proteining facility. *J Am Ind Hyg Assoc* 1992; 53: 1-5.
24. Armentia A, Fernández A, Pérez C, De la Fuente R, Sánchez P, Sanchís E, Méndez J, Stolle R. Occupational allergy to mite in salty ham, chorizo and cheese. *Allergol et Immunopathol* 1994; 22: 152-154.
25. Swanson MC, Boiano JM, Galson SK, Grauvogel LW, Reed CE. Immunochemical quantification and particle size distribution of airborne papain in a meat proteining facility. *J Am Ind Hyg Assoc* 1992; 53: 1-5.
26. Bernstein DI, Smith AB, Moller DR, Gallagher JS, Tar-Ching AW. London M, Kopp S, Carson GA. Occupational asthma from inhaled egg protein. *Am J Ind Med* 1987; 12: 295-218.

## Terapia sustitutiva en inmunodeficiencias

M.<sup>a</sup> C. García Rodríguez

*Unidad de Inmunología. Hospital La Paz. Madrid*

Las inmunodeficiencias primarias se clasifican en defectos de la inmunidad celular (célula T), en inmunidad humoral (célula B), inmunodeficiencias combinadas (células T y B), defectos en células fagocíticas y en el sistema de complemento<sup>1</sup>. En el tratamiento de estas enfermedades, además de la gammaglobulina intravenosa utilizada para corregir los defectos humorales, existen otras tera-

pias alternativas en función de la inmunodeficiencia de que se trate.

El trasplante de médula ósea es el tratamiento de elección en las diferentes formas de inmunodeficiencia combinada severa, en el síndrome de Wiskott-Aldrich, en el síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X (enfermedad de Purtilo), en la deficiencia de moléculas de adhesión, en la



deficiencia de antígenos de histocompatibilidad y en la enfermedad granulomatosa crónica<sup>2</sup>. En la inmunodeficiencia combinada severa cuando se dispone de un donante HLA idéntico se consiguen supervivencias en el 90 % de los casos y dado que estos pacientes son inmunoincompetentes, no es preciso generalmente hacer acondicionamiento previo. A las pocas semanas se consigue el injerto de células T, mientras que la reconstitución B puede tardar en aparecer entre 6-12 meses o incluso en algunos casos no llega a tener lugar<sup>3</sup>. Con donante HLA idéntico, la probabilidad de que aparezca una reacción injerto contra huésped es muy escasa, por lo que no suele hacerse profilaxis de la misma<sup>4</sup>. En las otras inmunodeficiencias mencionadas, aunque el trasplante se lleve a cabo entre idénticos, es necesario inmunosuprimir al receptor para facilitar el injerto y hacer profilaxis de la reacción injerto contra huésped<sup>5</sup>. En la actualidad se emplea sangre de cordón o periférica como fuente alternativa a la médula ósea, para la obtención de célula madre<sup>6,7</sup>.

Teniendo en cuenta que para menos del 25 % de los pacientes se encuentra donante histocompatible familiar, es necesario recurrir a los trasplantes haploidénticos utilizando la médula de uno de los progenitores. En estos casos es necesario deplecionar la médula de linfocitos T y hacer una selección positiva de célula madre (CD34<sup>+</sup>) mediante la utilización de anticuerpos monoclonales y bolas magnéticas. Con este procedimiento será necesario hacer acondicionamiento previo y profilaxis de la reacción injerto contra huésped, por lo que las posibilidades de éxito disminuyen.

Como alternativa al trasplante de médula ósea postnatal, hoy se está llevando a cabo en estas inmunodeficiencias el *trasplante intraútero*, inyectando en la cavidad peritoneal del feto hacia la 20 semana de gestación células madre procedente de médula ósea o de cordón umbilical. La reconstitución es similar a la obtenida en el período postnatal y puede ofrecer la ventaja de que el feto, al ser inmunológicamente inmaduro, sea más tolerante a los antígenos de histocompatibilidad<sup>8,9</sup>.

En algunas enfermedades como en la deficiencia de adenosín-deaminasa (ADA) se ha llevado a cabo terapia sustitutiva con *ADA tratado con polietilenglicol*<sup>10</sup>. Tiene el inconveniente de que el

tratamiento reconstituye las células T del enfermo de manera temporal, por lo que se requiere su administración de manera crónica y además su precio es muy elevado.

Durante la última década se está trabajando en la *terapia génica* como tratamiento alternativo al trasplante de médula ósea. Esto ha sido posible a medida que se han ido conociendo las anomalías genéticas responsables de las inmunodeficiencias y fue precisamente el conocimiento del gen del ADA lo que llevó a que fuera esta inmunodeficiencia la primera en que se intentó este tipo de tratamiento<sup>11</sup>. La terapia génica se basa en la introducción en el organismo de un gen normal para corregir la anomalía genética del paciente. Suele hacerse mediante un autotrasplante de las células del enfermo a las que previamente en el laboratorio se les ha introducido el gen normal. Para transferir los genes en humanos se utilizan dos procedimientos: por medio de vectores víricos (adenovirus, retrovirus, etc.) y los métodos químicos, menos utilizados. El uso de retrovirus como vector tiene la ventaja de que el DNA se integra fácilmente en el genoma de la célula que se quiere corregir. Es necesario aislar las células diana del paciente (linfocitos, célula madre), transferir el gen in vitro e inyectar las células ya modificadas en el organismo, teniendo en cuenta que será necesario utilizar como vectores, virus que se integren en las células diana de manera estable y duradera<sup>12</sup>.

Desde que en 1990 se intentara por primera vez la terapia génica en la deficiencia de ADA, son varios los protocolos que se han puesto en marcha para transferir el gen y el conocimiento de los defectos genéticos que subyacen a la mayoría de las inmunodeficiencias facilitará en el futuro su corrección genética. En general todas las inmunodeficiencias susceptibles de ser tratadas con trasplante de médula son candidatas a terapia génica y transferir el gen a la célula madre parece la estrategia más lógica en estas enfermedades<sup>13</sup>.

La enfermedad granulomatosa crónica, aunque grave, no es lo suficientemente severa como para someter indiscriminadamente a estos pacientes a trasplante de médula por los riesgos que esta terapia conlleva. Debido a que padecen infecciones graves por estafilococo *aureus*, *Aspergillus* y bacilos gram negativos, debe hacerse en ellos profila-

xis continua con trimetoprim sulfametoxazol e itraconazol<sup>14</sup> o con interferón  $\gamma$ <sup>15, 16</sup>. Las infecciones serán tratadas de forma agresiva con fármacos activos a nivel intracelular y con drenaje o extirpación quirúrgica de los tejidos infectados. Sin embargo, el tratamiento definitivo en estos pacientes es el trasplante de médula ósea, aunque únicamente debe llevarse a cabo si se dispone de donante HLA idéntico y se realizará tan pronto como se haga el diagnóstico de la enfermedad<sup>17</sup>. Si no se dispone de donante genotípicamente idéntico es mejor hacer el tratamiento convencional y profilaxis continua a la espera de que la morbilidad en el trasplante de médula disminuya. En un futuro se podrá considerar también la terapia génica.

Otra inmunodeficiencia que precisa de tratamiento sustitutivo es la deficiencia en C1 inhibidor que da lugar al edema angioneurótico familiar. La profilaxis en adultos es efectiva con danazol, no pudiendo llevarse a cabo en niños por su efecto virilizante. Como tratamiento en los episodios agudos se utiliza el inhibidor de C1 purificado.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Report of a WHO scientific group. Primary immunodeficiency diseases. *Clin Exp Immunol* 1997; 190 (Suppl): 1-28.
2. Friedrich W. Bone marrow transplantation in immunodeficiency diseases. *Ann Med* 1996; 28: 115-119.
3. Van Leeuwen JEM, van Tol MJD, Joosten AM, et al. Relationship between patterns of engraftment in peripheral blood and immune reconstitution after allogeneic bone marrow transplantation for severe combined immunodeficiency. *Blood* 1994; 84: 3936-3947.
4. Godthelp BC, van Tol MJD, Vossen JM, et al. Long term T cell immune reconstitution in 2 SCID patients after BMT. *Hum Immunol* 1998; 59: 225-238.
5. Thomas C, Le Deist F, Cavazzana-Calvo M, et al. Results of allogeneic bone marrow transplantation in patients with leukocyte adhesion deficiency. *Blood* 1995; 86: 1629-1635.
6. Sary J, Bartunkova J, Kobylka P, et al. Successful HLA identical sibling cord blood transplantation in a 6 year old boy with leukocyte adhesion deficiency syndrome. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18: 249-252.
7. Martín Hernández MP, Arrieta R, Martínez A, et al. Haploidentical peripheral blood stem cell transplantation with a combination of CD34 selection and T cell depletion as graft versus host disease prophylaxis in a patient with severe combined. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20: 797-799.
8. Flake AW, Roncarolo MG, Puck JM, et al. Treatment of X linked severe combined immunodeficiency by in utero transplantation of paternal bone marrow. *N Eng J Med* 1996; 335: 1806-1810.
9. Flake AW, Zanjani DE. In utero hematopoietic stem cell transplantation. *JAMA* 1997; 278: 932-937.
10. Hershfield MS, Buckley RH, Greenberg ML, et al. Treatment of adenosine deaminase deficiency with polyethylene glycol modified adenosine deaminase. *N Eng J Med* 1987; 316: 589-596.
11. Blaese RM. The ADA human gene therapy clinical protocol. *Hum Gene Ther* 1990; 1: 327-332.
12. Weinberg KI, Kohn DB. Gene therapy for congenital immunodeficiency diseases. *Immunol and Allergy Clin North Am* 1996; 16: 453-476.
13. Candotti F, Blaese RM. Gene therapy of primary immunodeficiencies. *Springer Semin Immunopathol* 1998; 19: 493-508.
14. Mouy R, Veber F, Blanche S, et al. Long-term itraconazole prophylaxis against *Aspergillus* infections in thirty-two patients with chronic granulomatous disease. *J Pediatr* 1994; 125: 998-1003.
15. Bemiller LS, Roberts DH, Starko KM, Curnutte JT. Safety and effectiveness of longterm interferon gamma therapy in patients with chronic granulomatous disease. *Blood Cells, Mol and Diseases* 1995; 21: 239-247.
16. Weening RS, Leitz GJ, Seger RA. Recombinant human interferon gamma in patients with chronic granulomatous disease. European follow up study. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 295-298.
17. Calviño MC, Maldonado MS, Otheo E, et al. Bone marrow transplantation in chronic granulomatous disease. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 877-879.

## Terapéutica sustitutiva en las inmunodeficiencias: gammaglobulinoterapia

M. A. Martín Mateos

Sección de Inmunoalergia. Unidad Integrada. Hospital Clínico-Hospital San Juan de Dios. Barcelona

El uso de gammaglobulina como tratamiento substitutivo de las inmunodeficiencias se inicia en 1952, cuando Bruton demostró su utilidad en las inmunodeficiencias que lleva su nombre. Los primeros preparados comerciales eran exclusivamente para uso intramuscular, el uso endovenoso causaba con frecuencia graves reacciones debido a la activación de la cascada del complemento, por la existencia de agregados de inmunoglobulinas, por lo que se siguió investigando para conseguir preparados EV más idóneos.

La OMS en el año 1982, publicó las características indispensables que debe poseer la GG para uso endovenoso:

1. Grupo de donantes > 1000.
2. Correcto cribaje de los donantes (hepatitis A, B, C, HIV...).
3. Esterilidad, ausencia de pirógenos, y de sustancias vasoactivas (kininas, precalicreina).
4. Distribución normal de las subclases de IgG.
5. Fracciones F(ab)<sub>2</sub> y Fc intactas.
6. IgG monomérica intacta > 90%.
7. Agregados de IgG < 3%.

### CARACTERÍSTICAS DE LA GGEV

El contenido proteico de los preparados actuales de GGEV es en su mayoría IgG, pero el contenido de anticuerpos puede diferir, y estas diferencias se atribuyen a las diferencias de edad y procedencia geográfica de los donantes. Los niveles de anticuerpos pueden variar respecto a su capacidad de protección, ya que según los métodos de medición no siempre los títulos de anticuerpos se correlacionan con su actividad.

Tras la administración endovenosa de la GG el pico plasmático aumenta rápidamente, luego comienza a equilibrarse en el espacio extravascu-

lar y la IgG inutilizada o agregada se elimina. Esta fase de equilibrio se denomina fase  $\alpha$  y dura unos 5 días, luego se inicia una fase de declinación lenta de los niveles séricos que se denomina fase  $\beta$ , con una pendiente proporcional a la vida media de la IgG (Fig. 1).

En la población normal la vida media de la IgG está entre 17 y 20 días, pero varía según la concentración previa en plasma, puede prolongarse por encima de la media, sobre todo si el paciente tiene valores basales muy bajos.

Las subclases de IgG tienen una vida media entre 31-36 días, menos la de la IgG<sub>3</sub> que es de 22-24 días. El mantenimiento de los niveles plasmáticos de GGE, está sujeto a variaciones individuales, factores que aceleran su catabolismo como la infección y las pérdidas proteicas gastrointestinales.

La seguridad es muy alta, ya que la selección de los donantes es muy estricta y los controles serológicos a que se someten aseguran la ausencia de partículas virales activas y en los casos en que podrían existir transmisores seronegativos como en la hepatitis C, los métodos de fabricación garantizan la inactivación viral.

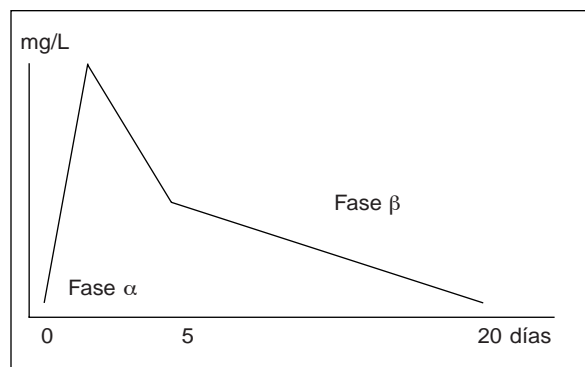


Fig. 1

## DOSIFICACIÓN

Si los niveles séricos de IgG son normales, se ajustará según la respuesta clínica. En los casos con cifras bajas de IgG, la respuesta óptima se consigue con niveles séricos de 500 mg/dl y las dosis necesarias para obtenerlos oscilan entre 200-600 mg/Kg/dosis/cada 3-4 semanas, aunque existen variaciones individuales en la respuesta de cada paciente.

Los pacientes sometidos a tratamientos con GGEV deben ser controlados, según pauta expuesta en la Tabla I. Y si se observa inefectividad del tratamiento pensar en las causas posibles expuestas en la Tabla II.

**Tabla I.** Exámenes complementarios

- 
- Niveles de IgG previos a cada dosis, hasta que se mantengan estables, durante 6 meses.
  - Monitorizar niveles si: aumento de peso, embarazo, diarreas o enfermedades renales.

- Control periódico de la función hepática
- Control radiológico de tórax y senos
- Control de la Proteína C. Reactiva

(la VSG está influenciada por los niveles de IgG)

---

**Tabla II.** Causas del fracaso terapéutico

---

Factores locales: Obstrucción meato sinusal  
 Infecciones por patógenos intracelulares: Micobacterias  
 Dosificación insuficiente  
 Grandes pérdidas de IgG por vía digestiva: Mala absorción intestinal

---

Los posibles, aunque raros efectos adversos, pueden ser tipo anafilactoide secundarios a los agregados de IgG o la formación de inmunocomplejos entre los anticuerpos administrados y los antígenos infecciosos existentes en el paciente. Responden a pretratamiento con AAS, antihistamínicos y corticoides. Las reacciones anafilácticas de mayor riesgo, se asocian a la existencia de anticuerpos de tipo IgE anti-IgA, y se han descrito en pacientes con déficit de IgA y en pacientes afectados de inmunodeficiencia variable común. También se han descrito reacciones tipo enfermedad del suero y meningitis asépticas.

Las indicaciones terapéuticas de las GGEV están bien establecidas. La principal es el tratamiento sustitutivo en las inmunodeficiencias por deficiencia de anticuerpos: cuantitativas, funcionales, primarias y secundarias.

## INDICACIONES DE ADMINISTRACIÓN DE GAMMAGLOBULINA ENDOVENOSA

### Inmunodeficiencias primarias

#### Deficiencias de anticuerpos con cifras bajas de IgG (indicado siempre)

Agammaglobulinemia ligada a X (E. de Bruton)

Inmunodeficiencia variable común

Agammaglobulinemia ligada a X con Hiper-IgM

#### Deficiencias de Ac con cifras normales de IgG (indicación ocasional)

Deficiencia de subclases de IgG

Deficiencia de Ac específicos con IgG normal (dependerá de la capacidad de respuesta a la estimulación antigénica)

#### Inmunodeficiencias combinadas con IgG normal o baja (indicación temporal)

Inmunodeficiencia combinada grave

S. de Wiscott-Aldrich

Ataxia-Telangiectasia

S. linfoproliferativo ligado a X

S. de Hiper-IgE

### Inmunodeficiencias secundarias

Para establecer un tratamiento con GGEV, se debe valorar el tipo de anomalía de la célula B (número, función y niveles de IgS), la duración de estas anomalías, la existencia de otras disfunciones inmunes, gravedad y frecuencia de las infecciones, y la susceptibilidad del paciente a infecciones asociadas con inmunodeficiencias secundarias a déficit de anticuerpos.

Está indicado su uso en el sida en edad pediátrica con disfunción inmunitaria evidente. Se administra a dosis de 400 mg/Kg/mes. Está establecido su uso en algunas inmunodeficien-

cias secundarias a trastornos linfoproliferativos: leucemia mieloide crónica. Existe indicación en tratamiento inmunosupresor como el necesario para el trasplante de médula ósea. No hay resultados concluyentes en cuanto a su uso en la prematuridad y en la sepsis neonatal. En los déficits inmunológicos que se presentan como secundarios a grandes quemaduras, o traumatismos, y a procedimientos quirúrgicos de alto riesgo, el uso de GGEV disminuye la incidencia de infecciones en los pacientes de cirugía de alto riesgo.

## BIBLIOGRAFÍA

- Rich R R. y cols. Clinical Immunology. Cap. 120, 121, 122. Ed. Mosby, Sant Louis, Missouri 1996.
- CAV (Comité asesor de vacunas de la AEP): Manual de vacunas en Pediatría. Ed. EDAGRAF, S.A. Madrid 1996.
- NIH Consensus Development Conference on Intravenous Immunoglobulin: Prevention and treatment of disease. May 21-23. 1990, Bethesda, Maryland.
- Heras Navarro J. La terapia con inmunoglobulinas de administración endovenosa. Medicina Integral 1992; 19 (1).

## Técnicas diagnósticas en alergia a alimentos

E. Alonso Lebrero, M. A. Rico Díaz\*

*Sección de Alergia. Hospital Niño Jesús. Madrid*

*\* Sección de Alergia. Complejo Hospitalario Juan Canalejo. La Coruña*

Las opiniones expresadas en este seminario intentan ser el resumen de las consensuadas a través del trabajo del Comité de Reacciones Adversas a Alimentos. Este Comité ha elaborado sobre este mismo tema un documento más amplio, que con el título «Metodología Diagnóstica en Alergia a Alimentos», esperamos sea publicado en breve.

Como cuestión previa debemos plantearnos si el abordaje diagnóstico de la alergia a alimentos necesita una tecnología distinta de la empleada en otras patologías que tratamos habitualmente, como son la respiratoria, la reacciones adversas a fármacos, etc. La respuesta es negativa. Los procedimientos diagnósticos son los ya conocidos y la única diferencia radica en que en este terreno, más que en cualquier otro, la experiencia clínica del alergólogo e interpretación que realiza de los estudios alérgicos va a condicionar un diagnóstico sobre el que muchas veces existen opiniones controvertidas.

En estos momentos, la alergia a alimentos, que durante años ha sido un problema poco estudiado<sup>1</sup> salvo en la edad pediátrica, está siendo objeto de creciente atención tanto por los profesionales

como por los propios pacientes y la demanda asistencial va en aumento. A pesar de ello, se echa de menos la existencia de protocolos diagnósticos normalizados. Esta falta de criterios claros se pone de manifiesto al revisar las cifras de prevalencia de alergia a alimentos con porcentajes que oscilan entre el 0,3% y 7,5% en niños y el 1,2 y 2,4% en adultos<sup>2,3</sup>.

De todas las reacciones adversas a alimentos aquí vamos a ceñirnos a aquellas producidas por mecanismo inmunológico mediadas por IgE según la clasificación del Subcomité de Reacciones Adversas a Alimentos de la Academia Europea de Alergología<sup>4</sup>.

El diagnóstico de alergia a alimentos se desarrolla en tres etapas:

En la primera, la historia clínica nos va a orientar sobre qué pruebas debemos realizar y nos permite establecer un diagnóstico de presunción. En la segunda etapa se intenta identificar si existe IgE específica para el o los alimentos sospechosos. En la tercera, se intenta averiguar si este alimento es el responsable de la clínica del paciente. Aquí, la provocación puede ser el elemento definitivo.

## HISTORIA CLÍNICA

El diagnóstico de alergia a alimentos no puede establecerse sin una historia clínica previa. Cualquier exploración complementaria, pruebas cutáneas, IgE específica, etc., carece de valor considerable aisladamente. La dificultad surge porque no existe una sintomatología patognomónica de alergia a alimentos y el paciente puede presentar un amplio abanico de síntomas que abarcan desde el eritema perioral a la anafilaxia<sup>5</sup>.

Los datos fundamentales a recoger en la historia clínica son:

### Referentes a los síntomas

— Descripción de la sintomatología que debe ser compatible con la clínica alérgica habitual (prurito, urticaria, afectación respiratoria, afectación multisistémica, ...).

— Gravedad de la sintomatología.

— Tiempo de aparición. La relación inmediata o en tiempo menor de una hora entre la ingesta del alimento y la sintomatología es sugestiva de sensibilización.

— Frecuencia: la frecuencia de los episodios y su distribución en el tiempo ofrecen información sobre gravedad y pueden orientar la investigación hacia determinados alimentos.

— Tiempo transcurrido desde el último episodio.

### Referente al alimento

— Identificación. El alimento puede ser directamente señalado por el paciente o hacer necesario un interrogatorio dirigido hacia alimentos sospechosos. En algunos casos puede ser necesario un diario dietético.

— Cantidad ingerida.

— Tolerancia previa y/o posterior.

— Presentación del alimento (crudo, cocinado, consumido completo o solo parte de él, ...).

— Valoración de alimentos ocultos o contaminantes (otros alimentos, aditivos, sustancias tóxicas, parásitos, alergen no alimentarios, proteínas trasgénicas, ...).

— Reacciones cruzadas (entre alimentos o entre inhalantes y alimentos).

### Circunstancias acompañantes

Estado de salud previo, tratamiento para farmacológico anterior, ejercicio físico, estado emocional, antecedentes familiares, existencia de otras enfermedades atópicas.

### Extractos alergénicos a emplear

Los alergenos alimentarios no están en general bien estudiados y suelen expresarse en unidades p/V sin guardar relación alguna con su actividad biológica. Debemos plantearnos como objetivo conseguir buenos extractos estandarizados.

## PRUEBAS CUTÁNEAS

**Prick.** La prueba cutánea en prick es el método de elección para demostrar una sensibilización mediada por IgE<sup>4</sup>. Para su realización se siguen las normas aceptadas internacionalmente<sup>6</sup>. El valor predictivo de un prick positivo realizado con extractos bien caracterizados es inferior al 50% y su valor predictivo negativo superior al 95%<sup>7-9</sup>. Es decir, una prueba negativa en prick con el alergen adecuado es un buen método para descartar sensibilización alérgica a un determinado alimento. Una prueba en prick positiva debe interpretarse según los datos de la historia clínica y puede necesitar complementarse con una provocación oral. Excepcionalmente, un prick positivo con un alimento que ingerido aisladamente ha dado lugar a una reacción anafiláctica grave reciente puede considerarse diagnóstico.

**Prick-prick.** Esta técnica se realiza con el alimento propiamente dicho en lugar de con un extracto elaborado. Se punciona con la lanceta el alimento y a continuación la piel del paciente.

Resulta inútil sobre todo en alimentos que contienen antígenos lábiles<sup>10, 11</sup> y cuando no se dispone de un buen extracto estandarizado<sup>12</sup>.

**Pruebas intradérmicas.** La prueba cutánea intradérmica no ofrece ventajas sobre la prueba en prick. Es poco específica y tiene el riesgo de producir reacciones sistémicas en pacientes muy sensibilizados<sup>6, 8</sup>.

**Pruebas cutáneas en escarificación.** No se recomiendan por su baja especificidad<sup>6</sup>.

**Pruebas epicutáneas.** Aunque habitualmente no se emplean, algunos autores las utilizan puntualmente en el diagnóstico de dermatitis atópica<sup>13</sup>.

En conjunto, las pruebas cutáneas resultan muy útiles por la amplia variedad de alérgenos disponibles (total si consideramos prick-prick), bajo precio y disponibilidad inmediata de resultados.

### ESTUDIOS «IN VITRO»

La determinación de IgE total informa sobre la constitución atópica, pero no aporta datos concretos.

#### IgE sérica específica

Existen diversas técnicas para su determinación que poseen buena correlación y similar eficacia. La determinación de IgE sérica específica tiene una sensibilidad similar o inferior al prick<sup>14, 15</sup>. Al igual que con el prick el valor predictivo negativo es alto pero no ocurre así con la especificidad y el valor predictivo positivo<sup>16</sup>. En cualquier caso los resultados varían ampliamente dependiendo de cada alimento y el punto de corte para detectar alergia sintomática es diferente con cada alimento<sup>17-19</sup>.

La IgE específica como alternativa a pruebas cutáneas está indicada cuando existe afectación cutánea que impida la realización correcta de éstas, cuando el paciente no puede suspender la medicación antihistamínica o existe riesgo de desencadenar una reacción anafiláctica. Entre sus ventajas están las de permitir múltiples estudios con una sola extracción. Por otra parte, resulta cara y necesita personal, tiempo y tecnología específica, aunque esta última se ha simplificado extraordinariamente en los últimos años.

#### Liberación de histamina

Es un método indirecto de detectar IgE específica por estímulo *in vitro* de los basófilos. Su sensibilidad y especificidad varían según los alimen-

tos<sup>20</sup>. Mantiene buena correlación con prick<sup>17</sup>. Ofrece otra alternativa de documentar IgE específica pero tiene como inconvenientes que necesita realizarse en células viables, precisa mayor volumen de extracción que otras técnicas, sólo se puede hacer una determinación con cada muestra y consume personal y tiempo. Es una tecnología que no es fácilmente accesible a la mayoría de los clínicos.

#### Otras técnicas inmunológicas

— Determinación de histamina plasmática y metil-histamina urinaria: es una técnica sensible pero poco específica<sup>21</sup>.

— Determinación de triptasa: resulta muy específica pero poco sensible<sup>22</sup>.

— Determinación de proteína catiónica del eosinófilo: está poco documentada en alergia alimentaria y resulta poco más útil que la determinación de eosinófilos en sangre periférica<sup>23</sup>.

En la clínica diaria la determinación *in vitro* más útil es la IgE sérica específica. El resto de las determinaciones son caras, laboriosas y se emplean sobre todo en investigación y/o monitorización de provocaciones controladas.

### PRUEBAS DE PROVOCACIÓN

El diagnóstico de alergia alimentaria basado únicamente en la historia clínica y las pruebas cutáneas y/o IgE específica sólo se acepta en el caso de reacciones anafilácticas. Aún en estos casos, si el episodio ha ocurrido en la edad infantil y dada la frecuente evolución a tolerancia, debe realizarse una provocación controlada para confirmar o descartar el diagnóstico<sup>24, 25</sup>. Esto es especialmente importante en el caso de alimentos básicos o muy comunes en nuestra alimentación y por tanto difíciles de evitar.

La provocación (o exposición controlada) es el único test que permite diagnosticar con certeza una reacción adversa a alimentos. Asimismo, una vez establecido el diagnóstico puede utilizarse en el seguimiento del paciente cuando existan indicios clínicos según el estudio alérgico de que ha podido establecerse tolerancia al alimento.

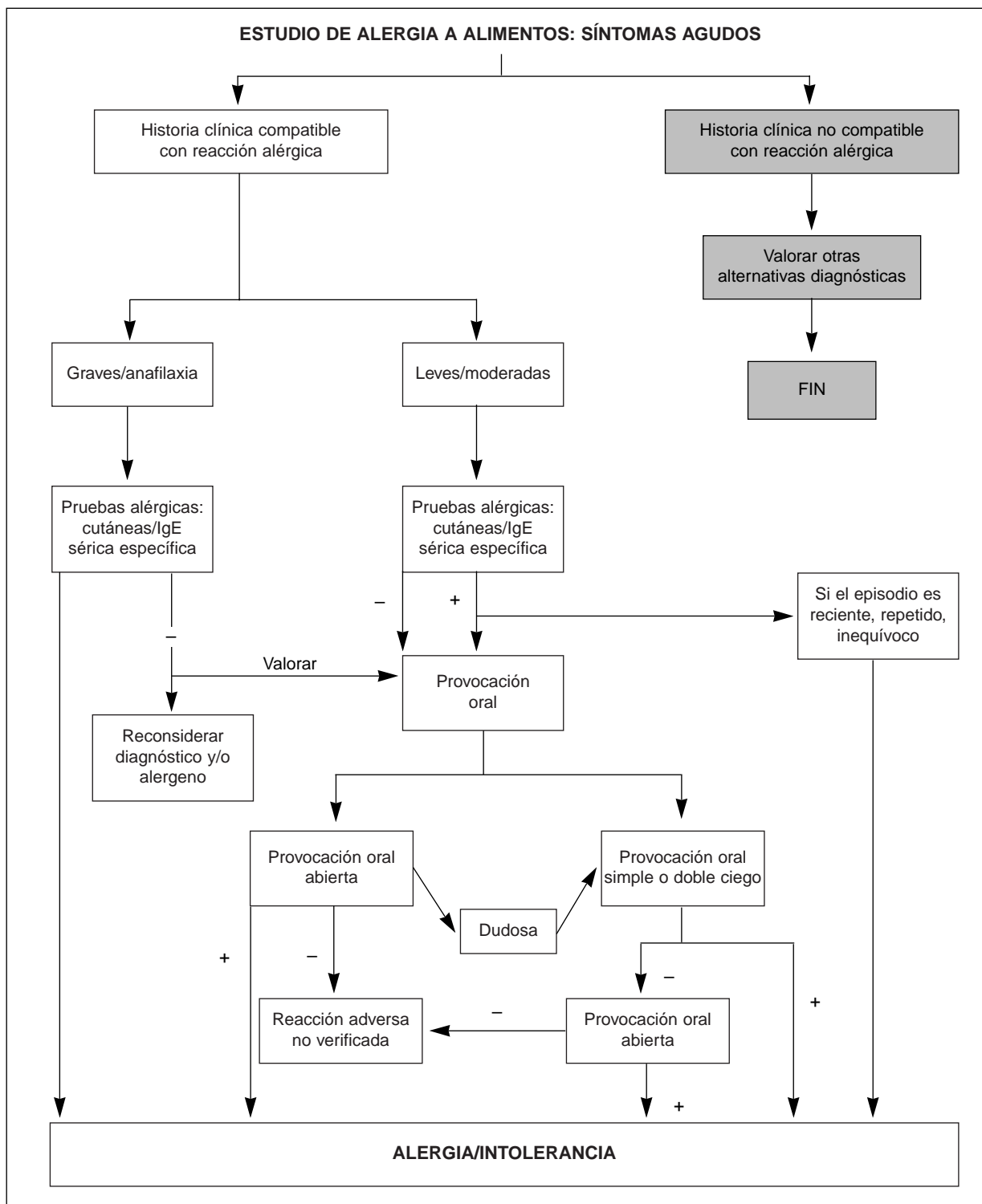


Fig. 1. Estudio de alergia a alimentos: síntomas agudos.



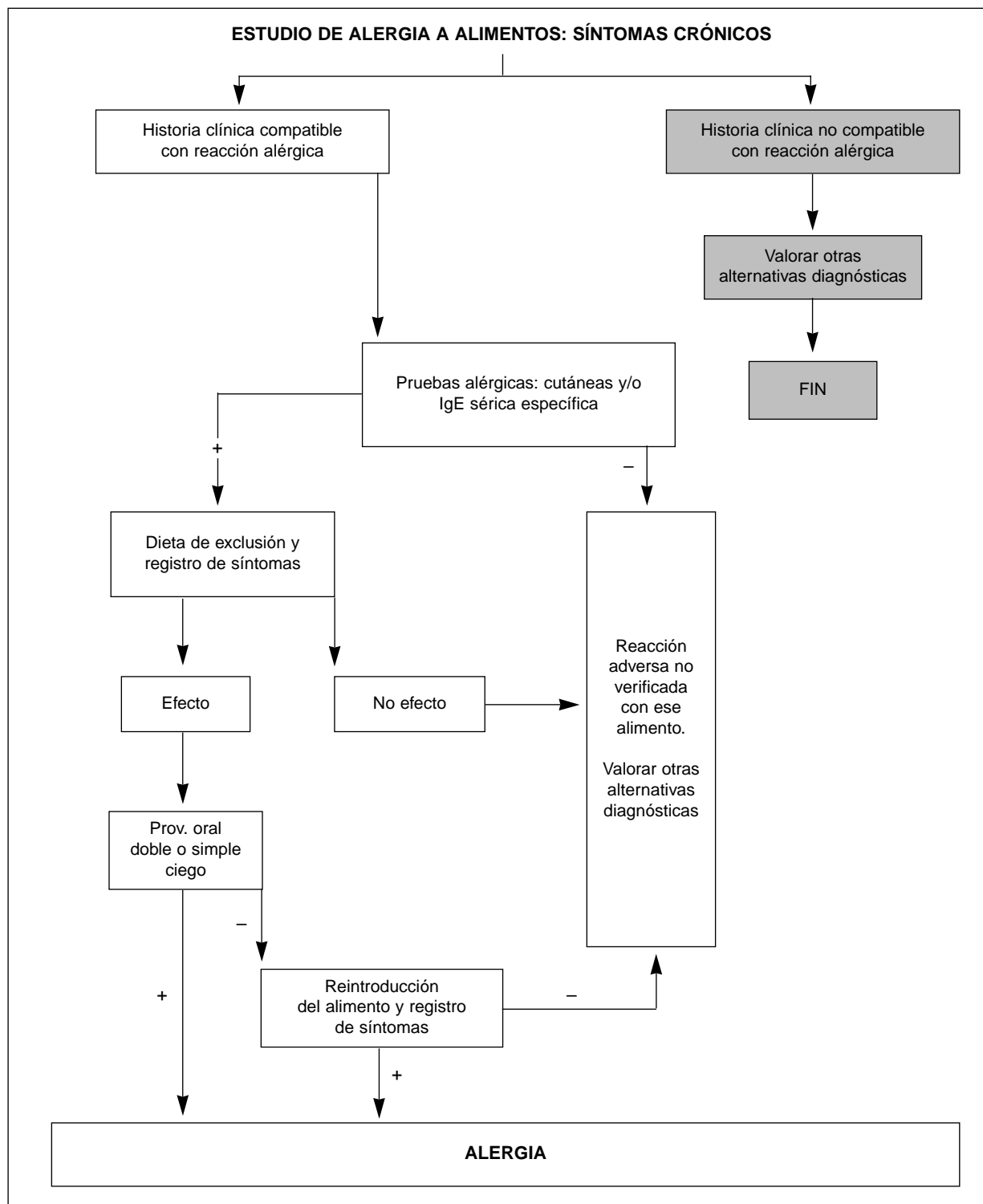


Fig. 2. Estudio de alergia a alimentos: síntomas crónicos.

### Técnica de provocación

— Se recomienda solicitar consentimiento informado.

— Se comenzará siempre por el alimento sospechoso de provocar reacciones más leves.

— Se realizará en ayuno de al menos 4 horas.

— Se iniciará con cantidades pequeñas, aumentando lentamente y dejando entre las tomas intervalos superiores al período de latencia con que se produjo la clínica.

— Debe alcanzarse finalmente la cantidad adecuada a la edad del paciente.

— Las provocaciones con distintos alimentos se realizará en días diferentes.

— Las provocaciones positivas se tratarán precozmente.

### MODALIDADES DE PROVOCACIÓN

#### *Provocación oral:*

*Provocación oral abierta.* Aunque en la literatura se reconoce como única evidencia concluyente la provocación oral doble ciego controlada con placebo, en la práctica clínica diaria la utilidad de la provocación abierta es incuestionable<sup>6, 8, 25</sup>.

Tiene la ventaja del bajo gasto sanitario y social, es bien aceptada por los pacientes y su negatividad no necesita confirmación. Es de elección cuando el contacto del alimento con la mucosa oral es indispensable. Su mayor inconveniente es que la ansiedad del paciente puede influir en los resultados.

*Provocación oral simple ciego controlada con placebo.* En este caso, el alimento se enmascara para modificar consistencia, olor y sabor. El paciente puede recibir el alimento problema o placebo siempre respetando el tiempo de latencia. Resulta útil en la práctica diaria si se temen reacciones subjetivas y requiere menos infraestructura que la provocación oral doble ciego con placebo<sup>25</sup>.

*Provocación oral doble ciego controlada con placebo.* Es la técnica indicada para realizar trabajos de investigación. Requiere personal, cierta infraestructura, consume tiempo y su negatividad debe ser confirmada mediante una provocación abierta. A pesar de sus inconvenientes es la prue-

ba definitiva en reacciones subjetivas, en pacientes con condicionamientos psicológicos y en provocaciones abiertas dudosas<sup>4, 5, 8, 16, 25</sup>.

### Consideraciones especiales

Algunos pacientes presentan síntomas desencadenados por exposición a alérgenos volátiles o por manipulación de los alimentos. La provocación se realizará reproduciendo la situación o mediante provocación inhalativa<sup>26</sup>.

En los casos de historia sugestiva de anafilaxia inducida por ejercicio y dependiente de alimentos la provocación oral debe seguirse de la realización de un ejercicio similar al que provocó la reacción. Sin embargo, la experiencia clínica apunta a que esta situación es raramente reproducible en el ambiente de la consulta por lo que el diagnóstico en muchos casos no puede confirmarse.

### CONCLUSIONES

El diagnóstico de alergia a alimentos se basa en una historia clínica detallada y rigurosa, se apoya en la detección de IgE específica y se confirma mediante provocación oral controlada. En estos momentos no disponemos de una técnica diagnóstica que permita discriminar entre los individuos con sensibilización a alimentos con expresividad clínica y los tolerantes y que nos permita obviar la prueba de provocación.

En los algoritmos 1 y 2 podemos ver un esquema de la metodología diagnóstica.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Alergia a alimentos. En *Alergología*. Sociedad Española de Alergología e Inmunología. Clínica y Alergia e Inmunología Abelló 1995; 165-83.
2. Young E, Stoneham MD, Petrukevitch A, Barton J, Rona R. A population study of food intolerance. *Lancet* 1994; 343: 1127-1129.
3. Niestijl Jansen JJ, Kardinaal AFM, Huijbers G., Vlieg-Boerstra BJ, Martens BMP, Ockhuizen T. Prevalence of food allergy and intolerance in the adult Dutch population. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 446-456.

4. Bruijnzeel-Koomen C, Ortolani C, Aas K, Bindslev-Jensen C, Bjorkstén B, Moneret-Vautrin D, Wüthrich B. Adverse reaction to food. Position paper. *Allergy* 1995; 50: 623-635.
5. Sampson H. Adverse reactions to foods. En Middleton EJ, et al. (Eds.). *Allergy: Principles and practice*. Vol 11 (Fourth Edition). Mosby-Year Book, Inc 1993. St. Louis. 166 1-874.
6. Mallings HJ. Methods of skin testing. In: Dreborg S, Frew A (Eds.). *Allergen standardization and skin tests*. Position paper. *Allergy* 1993; 48 (Suppl. 14): 55-56.
7. Pastorello EA. Skin tests for diagnosis of IgE-mediated allergy. In: Dreborg S, Frew A (Eds.). *Allergen standardization and skin tests*. Position paper. *Allergy* 1993; 48 (Supl. 14): 57-62.
8. Bock SA. In vivo diagnosis skin testing and oral challenge procedures. In Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA. *Food Allergy: Adverse Reaction to foods and food additives 2 td edition*. Cambridge, Massachusetts. Blackwell Science, Inc 1997: 151-166.
9. Sampson HA. Food allergy. In: Kay AE (Ed.). *Allergy, and allergic diseases*. Oxford: Blackwell Science 1997; 1517-1549.
10. Ortolani C, Ispano M, Pastorello EA, Ansaloni R, Magri GC. Comparison of results of skin prick tests (with fresh foods and commercial food extracts) and RAST in 100 patients with oral allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 683-690.
11. Dreborg S, Foucard T. Allergy to apple, carrot and potato in children with birch-pollen allergy. *Allergy* 1983; 8: 167-17J.
12. Rosen JP, Selcow JE, Mendelson LM, Grodofsky MP, Fartor JM, Sampson HA. Skin testing with natural foods in patients suspected of having food allergies: is it a necessity? *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 1098-1007.
13. 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.
14. Bock SA, Sampson HA, Atkins FM, Zeiger RS, Lehrer S, Sach M, Bush RK, Metcalfe DL. Double-blind, placebo-controlled food challenge (DBPCFC) as an office procedure: A manual. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 986-997.
15. Caffareli C, Cavagni G, Giordano S, Stapane Y, Rossy C. Relationship between oral challenge with previously ungested egg and egg-specific IgE antibodies and skin prick tests in infants with food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 1215-1220.
16. Sampson HA, Albergo R. Comparison of results of skin tests, RAST, and double placebo-controlled food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74: 26-33.
17. Hansen TK, Bindslev-Jensen C, Staffl Skov P, Poulsen LK. Codfish aller in adults. Specific tests for IgE and histamine release vs double-blind, placebo-controlled challenges. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 1276-1285.
18. Fernández Crespo J, Pascual C, Ferrer A, Burks A, Diaz Pena JM, Martín Esteban M. Egg white-specific IgE level as tolerance marker in the follow up of egg allergy. *Allergy Proc* 1994; 15: 73-76.
19. Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 444-451.
20. Norgaard A, Skov PS, Bindslev-Jensen C. Egg and milk allergy in adults. Comparison between fresh foods and commercial allergen extracts in skin prick test and histamine release from basophils. *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 940-947.
21. Beyer K, Niggeman B, Schulze S, Wahn U. Serum tryptase and urinary 1-methylhistamine as parameters for monitoring oral food challenges in children. In *Arch Allergy Immunol* 1994; 104:348-351.
22. Wahn U, Niggeman B, Kleinau Y, Beyer K. Monitoring of inflammation during challenge test in children. *Allergy* 1993; 48-53.
23. Niggeman B., Beyer K, Eahn U. The role of eosinophils and eosinophil cationic protein in monitoring oral challenge test in children with food-sensitive atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1994; p4: 96j-971.
24. Ibáñez MD, Martínez M, Muñoz MC., Rosales MJ, Alonso E, Laso MT. Valoración de las pruebas diagnósticas en alergia a alimentos. *Allergol et Immunopat* 1996; 24: 6-17.
25. Bousquet J, Metcalfe DD, Wamer JO. Food Allergy Position Paper of the Codez Alimentarius. *ACI International*, 1997; 9/1 10-21.
26. Quirce S, Díez Gómez ML, Hinojosa M, Cuevas M, Ureña V, Fernández-Rivas M, Puyana J, Cuesta J, Losada E. Housewives with raw potato induced bronchial asthma. *Allergy* 1989; 44: 532-526.

## Manejo diagnóstico de antígenos de contacto

Luis Fernández de Corres, Susana Echechipía Madoz\*

*Servicio de Alergia. Hospital Santiago Apóstol. Vitoria-Gasteiz*

*\* Servicio de Alergia. Hospital Virgen del Camino. Pamplona*

La búsqueda de la etiología del eczema alérgico de contacto (DAC) se inicia con la anamnesis pudiendo aportar la exploración clínica datos relevantes. Las pruebas epicutáneas con las que se culmina el estudio y tratan de confirmar la etiología.

El descubrimiento de la verdadera causa de la DAC en la anamnesis puede ser evidente o al menos, sugerente, pero en ocasiones resulta engañosa e incluso insólita. En la exploración pueden darnos pistas la morfología de las lesiones y sobre todo su distribución topográfica.

Al considerar las pruebas epicutáneas hay que destacar la importancia del *screening* que se lleva a cabo con las **series estándar**. El riesgo de sensibilización activa es mínimo y la relación riesgo/beneficio es sumamente favorable. Se considera que el resultado de las pruebas epicutáneas estándar supone el hallazgo de más de un 50 % de sensibilizaciones que no se deducían de la anamnesis y que el 60 % de ellas están relacionadas con el proceso en estudio.

En la diferenciación entre una prueba de parche irritativa y alérgica, tenemos como datos a considerar la morfología: oligomorfa en el irritativo y polimorfa en el alérgico; el límite: neto e invasivo, respectivamente; la evolución limitada o progresiva y los síntomas subjetivos, escozor en la

irritativa y prurito en la alérgica. La diferenciación objetiva entre ambos tipos de resultados se obtiene mediante las disoluciones que serán negativas en el caso del parche irritativo y positivas en el alérgico.

La valoración del resultado de las pruebas epicutáneas a veces puede ser conflictivo, como ocurre en las siguientes circunstancias:

— **Reacciones foliculares** (en el orificio del folículo piloso). Se pueden distinguir lesiones meramente porales (eritema, pápulas, petequias) y pustulares. Estas últimas, según muchos autores corresponden a reacciones irritativas, sobre todo en el caso de metales, no siendo reproducibles más que en un 20 % de los casos.

— **Efecto en el borde** (edge/ring effect). Se producen sobre todo cuando se parchea con vehículos líquidos y también en el caso de los corticoides por su acción antiinflamatoria. Para Lachapelle la mayoría son alérgicas.

Tanto los resultados falsos positivos como falsos negativos pueden deberse a **factores técnicos**, dependientes del contactante, vehículo, material de parcheo o lectura de resultados. También pueden influir **factores individuales**, en relación con cambios en la reactividad cutánea de carácter general o local, en el sentido de hiper o hiporespuesta.