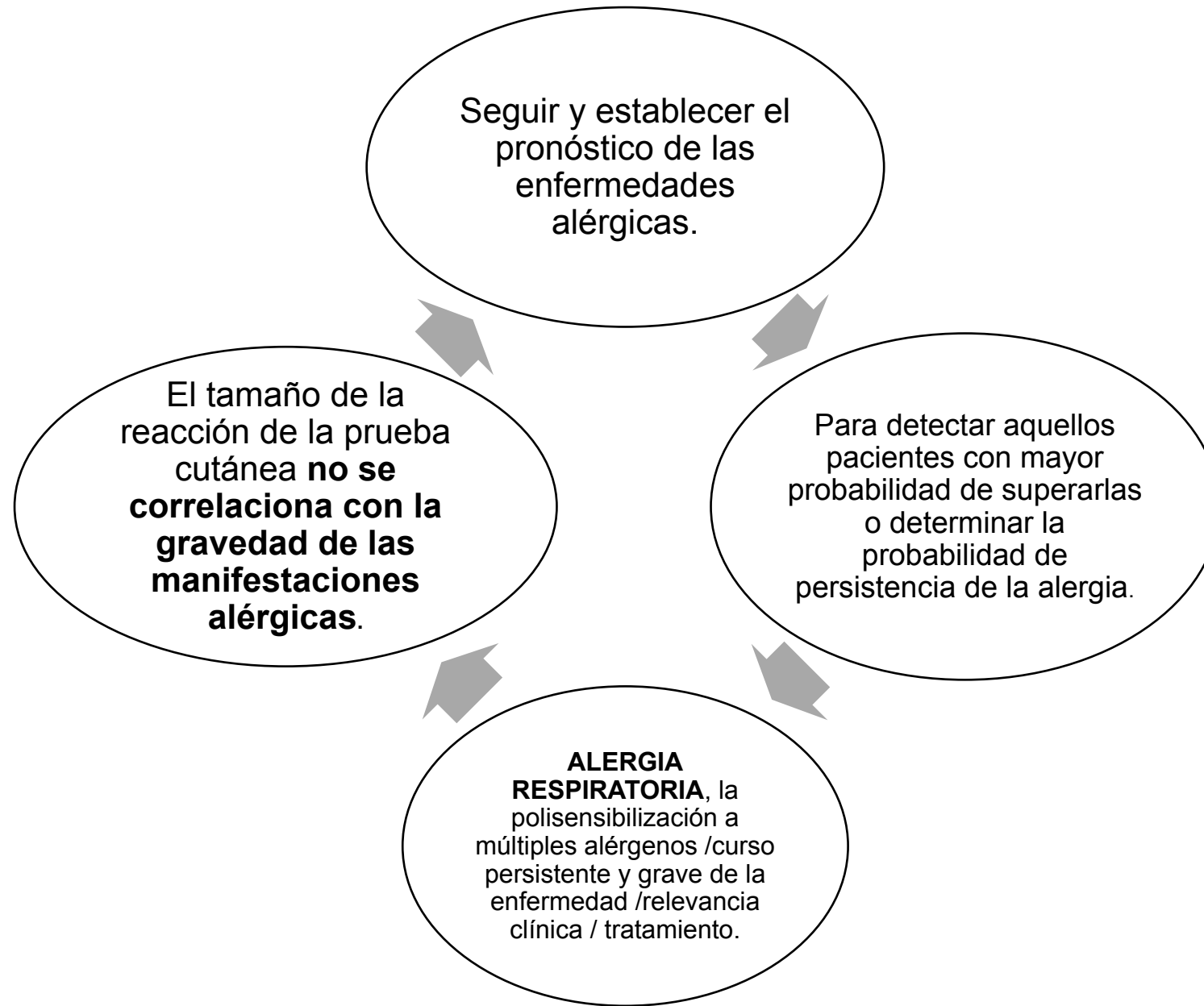


TEST *IN VIVO*: PRUEBAS CUTÁNEAS



PRUEBAS CUTANEAS



PRUEBAS CUTÁNEAS DE LECTURA INMEDIATA

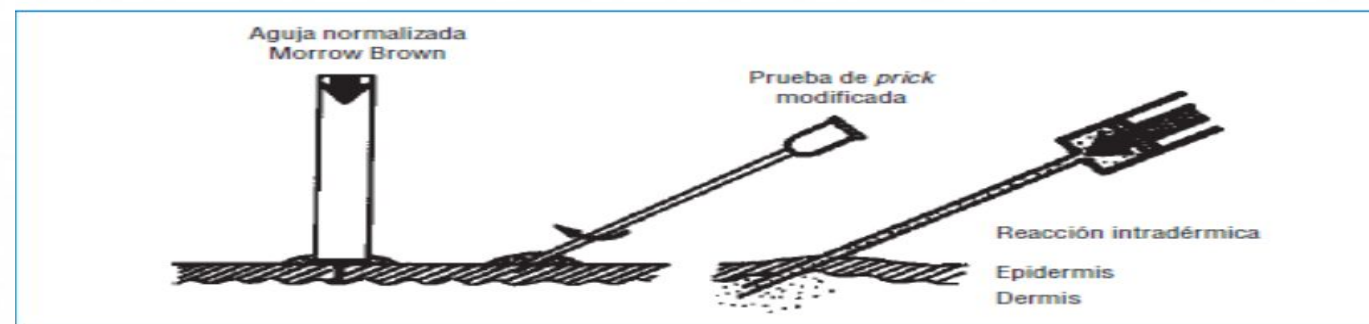
- En pacientes con sospecha de una reacción inmediata (30-120 minutos desde la exposición al alérgeno) HS TIPO I
- Detecta IgE.
- La IgE produce liberación masiva de sustancias vasoactivas (histamina, triptasa, prostaglandinas y leucotrienos) por su unión a basófilos y mastocitos/ síntomas alérgicos.

PRUEBAS CUTANEAS

- ❖ Prick-test

- ❖ Prueba intradérmica (intradermorreacción) de lectura inmediata y tardía

- ❖ Pruebas epicutáneas (parches).



PRICK-TEST

Es la prueba alérgica más utilizada.

Se utiliza para investigar las reacciones de hipersensibilidad inmediata mediadas por IgE.

Se seleccionan los alérgenos en relación al entorno, hábitos alimentarios y los síntomas.

Constituyen el método mas sencillo, sensible y específico para corroborar una historia de alergia

Tabla 2. ATOPIC PRICK	
Ácaros del polvo	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> <i>Dermatophagoides farinae</i>
Mohos	<i>Alternaria alternata</i> <i>Cladosporium album</i>
Animales	Gato (<i>Felis domesticus</i>) (<i>Canis familiaris</i>) Perro
Pólenes	Árboles: <i>olea (olea europea)</i> , ciprés (<i>cupressus sempervirens</i>), platano (<i>Platanus occidentalis</i>), Abedul (<i>Betula verrucosa</i>) Gramíneas: <i>Phleum pratensis</i> , o mezcla de gramíneas Malezas: <i>Parietaria (P. officinalis)</i> , <i>Artemisia (A. vulgaris)</i> <i>Ambrosia eliator</i> (*)
Insectos	Cucaracha (<i>Blattella sp</i>)
Ocupacionales	Látex
Panalérgenos	LTP, Profilina
Alimentos	Leche, huevo, frutos secos, trigo, frutas frescas, marisco, pescado, anisakis, etc

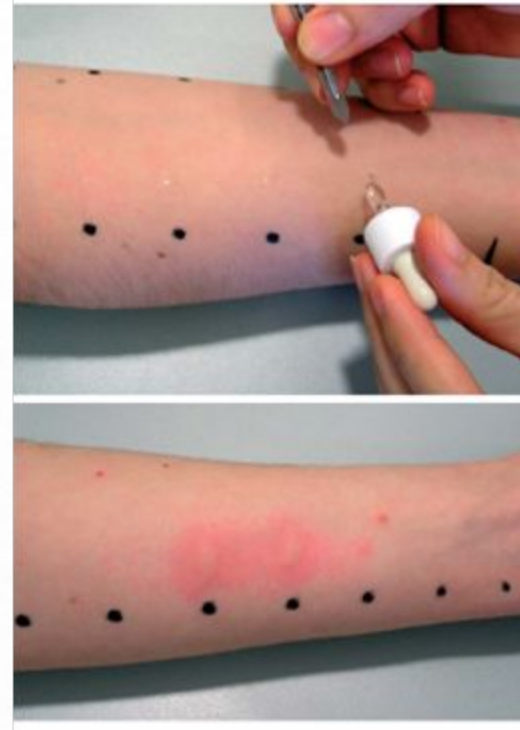
PRICK TEST

Consiste en la colocación en la piel, generalmente en la superficie flexora del antebrazo o en la espalda, de varias gotas que contienen los extractos alérgicos a estudiar, manteniendo al menos 2 cm de distancia entre ellas.

A continuación se punciona ligeramente la piel a través de las gotas con una lanceta.

Si no existe sensibilización, no aparecerá la reacción.

Se puede realizar con una variedad de extractos: aeroalérgenos, alérgenos ocupacionales, alimentos, medicamentos, insectos, etc.



CK-TEST



Figura 5. Procedimiento de Prick.



PRICK-TEST



Figura 9. Lectura de prick. Método cuantitativo.



Figura 10. Dermografismo en Prick.

PRICK TEST

El **control positivo** (histamina) compara con el resto de positividades y detectar la supresión de reactividad en pacientes que toman antihistamínicos

El **control negativo** (suero fisiológico o conservante de las soluciones para extractos alérgicos) valora la reactividad no específica de la piel.

Al cabo de 15-20 min se mide la reacción con una regla milimetrada y se registran el diámetro mayor y el transversal de la pápula y el eritema.

Prueba es positiva cuando el tamaño de la pápula es igual o superior a 3 mm.

PRICK-TEST

Tabla 5.
Medicamentos que pueden interferir en el resultado

Medicamento	Evitar antes de la prueba Inhibición de la respuesta cutánea
Antihistamínico H1 oral Cetirizina, Levocetirizina, Loratadina, Desloratadina Ebastina, Rupatadina Bilastina, Terfenadina, Hidroxicina, otros	De 2 a 7 días ++++
Antidepresivos tricíclicos Imipramina Doxepina	De 10 a 21 días ++++
Neurolépticos Fenotiazina Clorpromazina	Hasta 10 días + a ++
β-adrenérgicos oral/parenteral Corticoides tópicos cutáneos	Retirar 6 a 72 horas antes De 7 a 21 días + a ++
Corticoides sistémicos	No es necesario suspenderlos

Dosis bajas (<10 mg/día) o hasta dosis equivalentes a 30 mg de prednisona/día durante 7 días

Inhibición respuesta cutáneas: máxima (++++), leve o moderada (+ a ++)

PRICK TEST

Fármacos que alteran las pruebas cutáneas

Antihistamínicos de primera generación	Intensidad	Duración (días)
Clorfeniramina	++	1-4
Difenhidramina	+	1-3
Hidroxicina	+++	1-10
Ketotifeno	+++	5-15
Antihistamínicos de segunda generación	Intensidad	Duración (días)
Astemizol	++++	7-45
Cetiricina	+++	3-10
Ebastina	+++	3-10
Loratadina	+++	3-10
Mequitacina	+++	3-10
Terfenadina	+++	3-10
Otros fármacos	Intensidad	Duración (días)
Antihistamínicos H2	-/+	
Corticoides (<1 semana)	- (+++ tardía)	
Corticoides (>1 semana)	Posible	
Corticoides tópicos (<1 semana)	Local	
Ciproheptadina	+	1-3
Inmunosupresores tópicos (-crolimus)	-/+	
Cromonas	-	
Antileucotrienos	-	
Teofilinas	-	
β agonistas inhalados	-	
β agonistas orales	-/+	

PRICK-TEST



Figura 4. Controles de Prick.

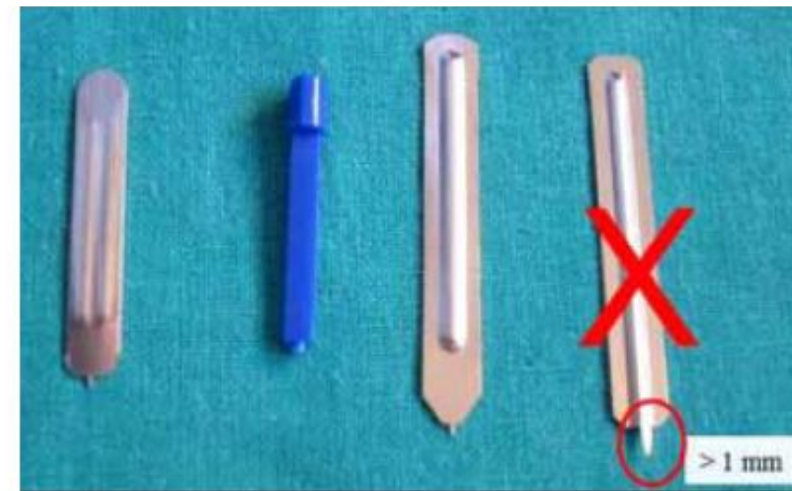


Figura 3. Tipos de lancetas.

PRICK-TEST

Tabla 1. Factores que modifican la respuesta cutánea

Localización de la punción: espalda, más reactiva que el antebrazo

Edad: menor reactividad en lactantes

Ritmo circadiano: menor reactividad por la mañana

Variaciones estacionales: mayor reactividad tras la estación polínica

Ingesta de fármacos: antihistamínicos, antidepresivos tricíclicos

Inmunoterapia específica: menor reactividad cutánea

Otros: habilidad del técnico, tipo de extracto, profundidad de la punción

Tabla 3. Comparación de las ventajas de las pruebas cutáneas y de la inmunoglobulina E (IgE) sérica específica

Pruebas cutáneas	IgE sérica específica
Mayor sensibilidad	No hay riesgo de reacción alérgica
Mayor selección de alérgenos	No hay influencia por fármacos
Resultados inmediatos	No hay influencia por enfermedad de la piel
Más rápida y barata	Más fácil de controlar la calidad

PRICK-TEST

Tabla 2. Circunstancias en que puede ser preferible la determinación de inmunoglobulina E sérica específica a las pruebas cutáneas

Paciente con dermatofismo importante o eccema generalizado

Cuando no se puede suspender la medicación que altera la lectura de las pruebas cutáneas

Paciente no colaborador con alteraciones físicas o mentales

Estudio de la reactividad cruzada entre veneno de insectos

Cuando la historia clínica indica un riesgo alto de anafilaxis si se realizan pruebas cutáneas

Cuando un alérgeno no está disponible como extracto para prueba cutánea

PRICK-TEST



Figura 2. Material de Prick.

PRICK TEST

Se deben utilizar extractos estandarizados que contengan todos los alérgenos relevantes con una potencia estable.

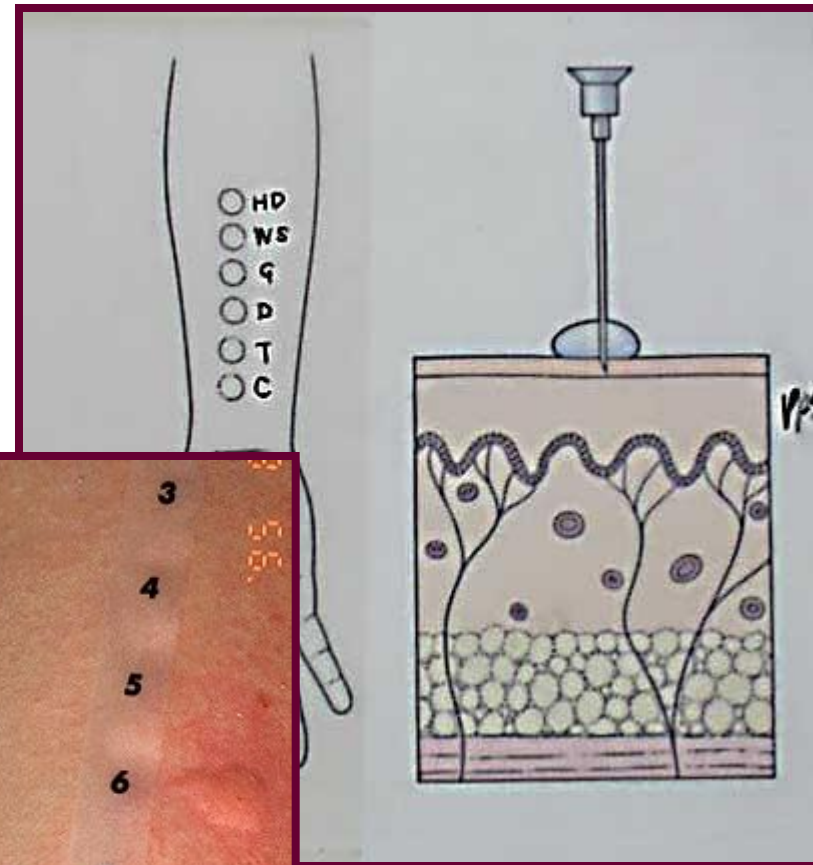
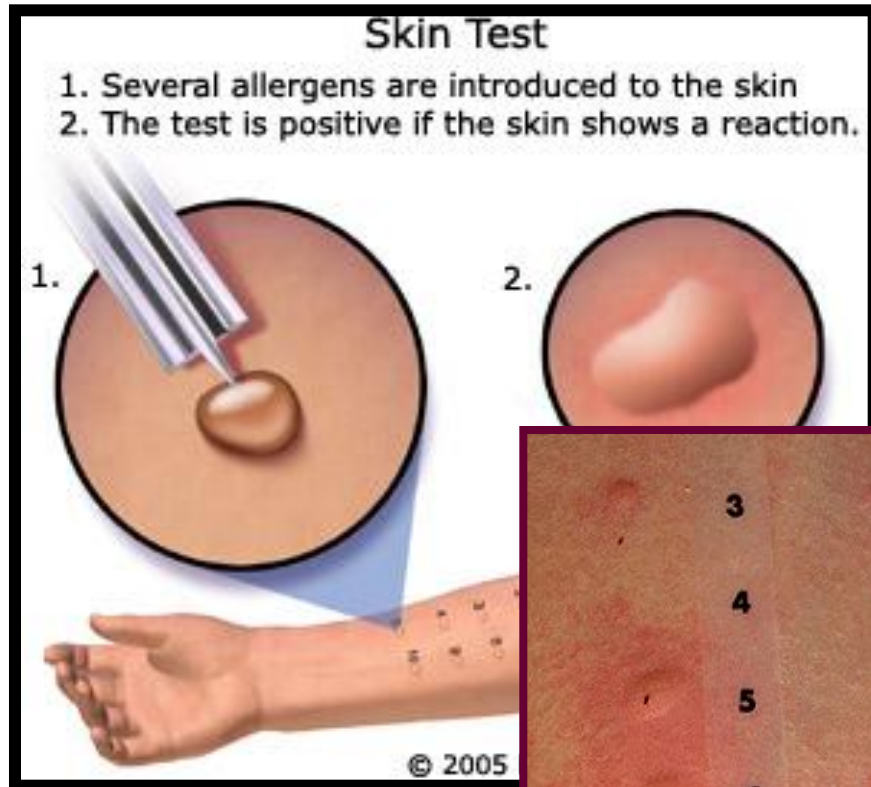
Permitir la evaluación de múltiples alérgenos en una sesión.

Hay una buena correlación con los resultados de los retos in vivo (es decir retos conjuntivales, nasales, bronquiales) aunque pueden ocurrir de vez en cuando tanto resultados falsos positivos y falsos negativos.

PRICK TEST

s-IgE y PC : rinitis alérgica, el asma, la alergia alimentaria, alergia a la picadura de insectos ,alergia a medicamentos (β -lactámicos) y alergia a anestésicos

Pruebas de laboratorio: test de Prick





PRICK by PRICK

- Se utilizan con **productos naturales** (frutas y verdura) que pueden provocar falsos negativos en el prick-test. Se deben probar la piel y la pulpa por separado.
- Elección cuando en el proceso de elaboración del extracto ,se inactivan proteínas alergénicas por ser más lábiles o pueden perder epítomos importantes .
- Se coloca un pequeño fragmento del alimento natural y con una lanceta se pincha el alimento y luego la piel.

PRICK-BY-PRICK

En casos de sospecha de alergia alimentaria, tiene alta sensibilidad, pero también está más relacionado a efectos adversos graves, incluyendo shock anafiláctico

INTRADERMOREACCIÓN



Inyección intradérmica extracto alérgico , en solución salina en una concentración de 1000 a 10 000 veces menor que para *Prick*) con una aguja hipodérmica

La piel del antebrazo se estira introduciendo la aguja en un ángulo de 30° y mientras se tira levemente de la piel hacia arriba con la aguja se baja la jeringa hasta que esté paralela al brazo, introduciendo suavemente el volumen de extracto hasta provocar un pequeño habón de 3 mm de diámetro

Técnica **más sensible pero menos específica** que PRICK TEST, con mayor proporción de falsos positivos.

PRUEBAS INTRADERMICAS

- Se realizan en algunos casos en los que el **prick-test es negativo.**
- En algunos casos requieren varias diluciones para optimizar la sensibilidad y evitar provocar reacciones alérgicas en el paciente.
- No se utilizan con alimentos ni con la mayoría de inhalantes.

PRUEBAS INTRADÉRMORREACCION DE LECTURA INMEDIATA

Lectura a los 15-20 minutos, y se considera positiva una pápula igual o mayor a 5 mm de diámetro mayor.

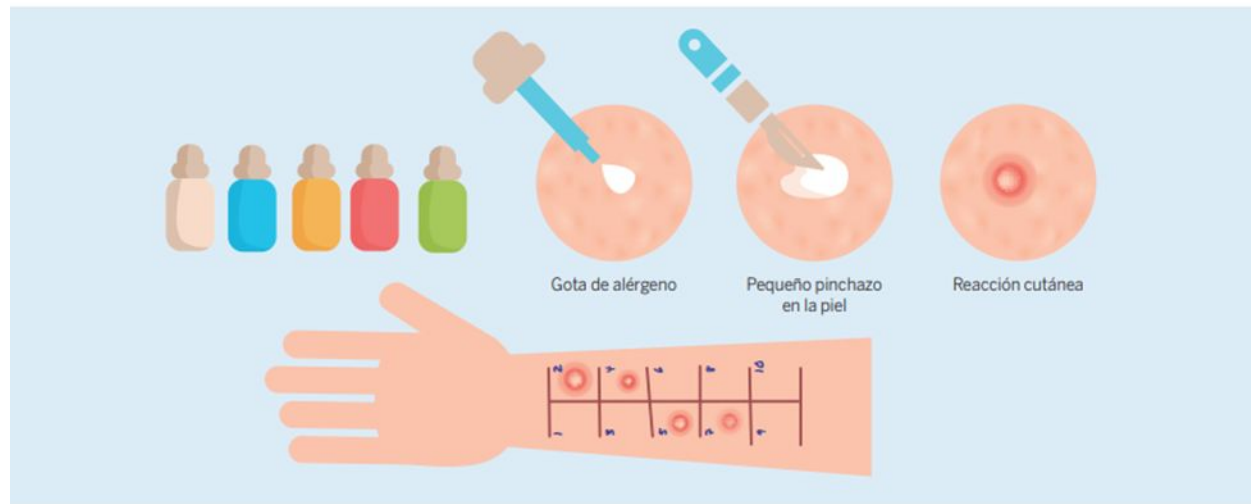


Figura 1. Realización del *prick*-test

INTRADERMOREACCIÓN LECTURA INMEDIATA

Son comúnmente usadas en el diagnóstico de picadura de insecto (ejemplo: la avispa) y alergia a medicamentos

Un resultado positivo con un resultado negativo de prick correlaciona pobremente con sensibilidad clínica

INTRADERMOREACCION DE LECTURA TARDIA

- La técnica es la misma descrita para la lectura inmediata, con la diferencia que se realiza la lectura a partir de las 24 horas .
- La lectura puede hacerse también a las 48 e incluso 96 horas.
- Se suele utilizar esta prueba ante la sospecha de alergia tardía por medicamentos.

Reacción de hipersensibilidad tipo IV, cuyas manifestaciones se inician horas e incluso días después de la exposición

En esta reacción no intervienen anticuerpos, sino linfocitos T

INTRADERMOREACCION



Las pruebas intradérmicas, inmediatas, entrañan también un riesgo reducido, pero algo mayor que el prick-test, por lo que se recomienda realizar siempre un prick-test antes de la misma.

INTRADERMOREACCIÓN

Comparación entre pruebas precutáneas en intradermoreacciones.

	Percutáneas	Intradermoreacción
Simplicidad	+++	++
Velocidad	++++	++
Interpretación de reacciones positivas y negativas	++++	++
Disconfort	+	+++
Falsos positivos	Raros	Posibles
Falsos negativos	Posibles	Raras
Reproducibilidad	+++	++++
Sensibilidad	+++	++++
Especificidad	++++	+++
Detección de anticuerpos IgE	Si	Si
Seguridad	++++	++
Tolerabilidad en niños	Si	Muy molesto

PRUEBAS EPICUTÁNEAS/PRUEBA DE PARCHE



Consisten en la aplicación sobre una superficie cutánea, sin punzar, de las sustancias sospechosas, para confirmar una **reacción alérgica tardía**

Se mantiene el alérgeno en la piel, tapado con una tira adhesiva (parche), que se retirará a las 48 horas.

Diagnóstico de **dermatitis de contacto y reacciones tardías frente a medicamentos.**

PRUEBA EPICUTÁNEA O PRUEBA DEL PARCHE

Los resultados se registran, según el grado de lesión provocada en la piel, que puede variar desde **eritema** (un área roja) sin vesículas hasta un intenso **edema** (hinchazón) con vesículas y ulceración.

- El es el gold estándar para la identificación de **la dermatitis de contacto**.
- Los parches son aplicados directamente sobre la piel.
- Se debe asegurar que cada alérgeno se encuentre en contacto con la piel.
- La lectura se realiza a las 48 horas y 72 horas o 96 horas.

Recomendada para las dermatitis alérgica de contacto o reacciones a fármacos

HIPERSENSIBILIDAD
DE TIPO V
RETARDADA

Utilizan las concentraciones estandarizadas, generalmente disueltas en vaselina y con apósitos.



PRUEBAS EPICUTÁNEAS/PRUEBA DE PARCHE

- Pueden dar **falsos negativos** cuando se coloca mal el parche, se lee la reacción antes de 48 horas, o se tomen previamente medicamentos como los corticoides.
- Las circunstancias que pueden dar lugar a un **falso positivo** son la colocación del parche sobre una piel erosionada, que el extracto sea irritante o que la cinta adhesiva altere la piel

FOTOPARCHE

- En casos especiales, se necesita la exposición solar para que el alérgeno provoque la reacción
- Esto consiste en aplicar la sustancia o sustancias sospechosa, en dos partes diferentes y a las 24-48 horas se aplicará la luz artificial, solo en una de ellas.
- Si se desarrolla una reacción solo en a la zona del parche que se ha expuesto a la luz artificial, se considera una reacción positiva provocada por un fotoalérgeno.

PRUEBAS CUTANEAS

No deben ser solicitadas o interpretadas fuera del contexto de la historia clínica y examen físico.

Las pruebas positivas confirman objetivamente sensibilidad de IgE, la cual debe ser apoyada en la historia de los síntomas con la exposición a alérgenos relevantes.

Un resultado negativo hace que la sospecha de alergia a un alérgeno sea menos probable.

FARMACOS QUE INTERFIEREN EN LAS PRUEBAS CUTANEAS

Tabla 1. Fármacos que interfieren con la respuesta de las pruebas cutáneas inmediatas

Fármacos	Tiempo mínimo (días) para retirada	Fármacos	Tiempo mínimo (días) para retirada
Antihistamínicos		Fármacos biológicos	
Primera generación:		• Omalizumab	Las pruebas de punción se pueden realizar después de 6 semanas, pero pueden producirse falsos negativos hasta 6-12 meses después del tratamiento
• Hidroxicina	5-8	Receptores antagonistas de leucotrienos	
• Clorfeniramina	2-6	• Zafirlukast	No inhibe pruebas cutáneas
• Dexclorfeniramina	4	• Montelukast	No inhibe pruebas cutáneas
• Clemastina	5-10	Neurolepticos	
• Criptoheptadina	9-11	• Clorpromazina, clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina...	> 14
• Difenhidramina	2-5	Glucocorticoides	
• Prometazina	3-5	• Sistémicos:	
• Trifenilamina	3-7	Ciclo corto: Prednisona 30 mg día 7 días	No inhibe pruebas cutáneas
Segunda generación:		Ciclo largo	Posible supresión
• Cetirizina	3-10	• Inhalados o intranasales	No inhibe pruebas cutáneas
• Levocetirizina	3-10	• Tópicos durante más de una semana	7-21 días (Puede suprimir parcialmente la respuesta)
• Loratadina	7-10	Otros fármacos	
• Desloratadina	3-10	• Descongestionantes	No inhibe pruebas cutáneas
• Fexofenadina	2	• Beta ₂ -agonistas inhalados	No inhibe pruebas cutáneas
• Ebastina	3-10	• Cromoglicato	No inhibe pruebas cutáneas
• Bilastina	4-5	• Ciclosporina A	No inhibe pruebas cutáneas
• Rupatadina	3-7	• Teofilina	No inhibe pruebas cutáneas
• Azelastina nasal	3-10	• Inhibidores de la calcineurina tópicos	7 (Datos limitados y contradictorios)
• Levocabastina nasal	No inhibe pruebas cutáneas		
• Levocabastina oftálmica	No inhibe pruebas cutáneas		
Antihistamínicos H2			
• Ranitidina	1-2		
• Cimetidina	1-2		
Antidepresivos			
• Desipramina	2		
• Imipramina	> 10		
• Doxepina	6-11		
• Doxepina tópica	11		

PRUEBAS CUTANEAS

Factores que determinan la respuesta cutánea

Dependientes del paciente

- Edad
- Reactividad cutánea (dermografismo, dermatitis atópica)

Dependientes del extracto

- Estandarización
- Cantidad y concentración del extracto
- Alimentos (*Prick-Prick*)

Dependientes de la técnica

- Error de aplicación
- Error de lectura o interpretación

Otros factores

- Fármacos
- Estacionalidad y hora del día
- Inmunoterapia

VARIABLES QUE PUEDEN AFECTAR LA REACTIVIDAD DE LAS PRUEBAS CUTÁNEAS

Edad (la reactividad disminuye con la edad, picos al final de la adolescencia y al principio de los 20s, luego disminuye con el tiempo).

Sensibilidad de la histamina (la sensibilidad innata inherente puede aumentar o disminuir la reactividad de la prueba cutánea)

Localización en el cuerpo (cual localización [superior versus inferior de la espalda y espalda versus brazo] puede variar con el dispositivo)

Cronobiología (ritmo circadiano y variabilidad anual)

Otras enfermedades (cáncer de piel puede suprimir la reactividad de la prueba cutánea)

VARIABLES QUE PUEDEN AFECTAR LA REACTIVIDAD DE LAS PRUEBAS CUTÁNEAS

Daño causado por el sol en la piel (afecta el número de células cebadas y puede explicar la pérdida de la reactividad de la prueba cutánea con el envejecimiento y la disminución de IgE con la edad)

Inmunoterapia con alérgenos (la inmunoterapia efectiva disminuye la reactividad de la prueba cutánea a los alérgenos tratados)

Calidad del extracto del alérgeno (extractos débiles pueden producir resultados falsos negativos)

Proximidad del control positivo a otros alérgenos (cuando se coloca un extracto de alérgeno cerca de otro extracto de alérgeno fuertemente positivo puede producir resultados falsos positivos)

Medicamentos (algunos pueden incrementar, por ejemplo, los β -bloqueadores y otros pueden disminuir la reactividad de la prueba cutánea, por ejemplo, antihistamínicos, antidepresivos tricíclicos)

TEST IN VIVO vs TEST IN VITRO



Prick test en piel	Test in vitro
Detecta IgE alérgeno específica unida a mastocitos en tejidos	Detecta IgE alérgeno específica circulante → Puede detectar epítopes no accesibles en prick test
Interferencia por drogas (24h a 3 semanas): (Antihistamínicos, corticosteroides, antidepresivos tricíclicos...) → Resultados falsos negativos!	Esas drogas no interfieren con la detección de IgE!
Falsos positivos: Condiciones de la piel, histamina natural en algunos extractos de alérgenos, reacciones cruzadas	Falsos positivos: reacciones cruzadas
Limitación: Alergia alimentaria (Procesamiento)	



- Resultados son relativamente comparables
- Ambos sistemas contribuyen en igual medida a la comprensión diagnóstica

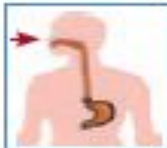
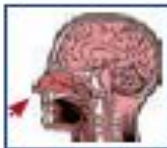
TEST DE PROVOCACION

Son ampliamente usadas.

Es el gold estándar para todas las reacciones alérgicas

Son métodos muy sensibles pero presentan inconvenientes con las reacciones adversas que pueden aparecer en los pacientes (diarrea, vómitos, mareos, reacción anafiláctica).

TEST DE PROVOCAACION

Provocación oral		VENTAJAS	LIMITACIONES
		Estándar de oro (confiable)	Riesgo de reacción severa
		Usado en pacientes con síntomas extra bronquiales	Demanda Tiempo
Provocación Bronquial		Corta duración (< 4 h)	Sólo en pacientes con síntomas Nasales/ Bronquiales
		Reacción fácilmente reversible	Requiere equipamiento especial (dosificador)
Provocación nasal		Seguro en pacientes con asma severa/inestable	Sólo en pacientes con Síntomas nasales / bronquiales
			No es posible en pacientes con obstrucción nasal

CUÁNDO RECURRIR A LOS ESTUDIOS DE LABORATORIO?

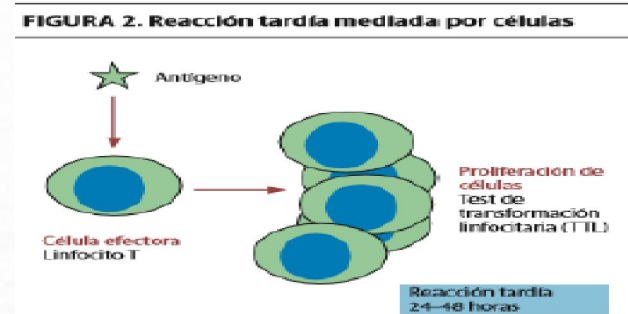
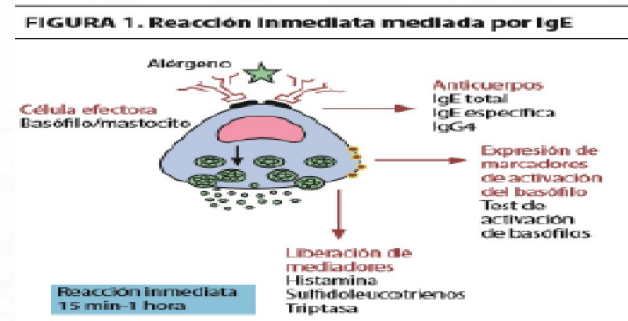
- 1. Cuando las pruebas cutáneas están contraindicadas:**
lactantes, dermatitis generalizada, dermatografismo y urticaria.
- 2. Pacientes donde las pruebas cutáneas pueden ser peligrosas** por la elevada sensibilización, especialmente a fármacos como la Penicilina.
- 3. Para apoyar el diagnóstico etiológicos ante pruebas cutáneas dudosas o de difícil interpretación.**
- 4. En algunos tipos de enfermedades alérgicas donde la detección de IgE específica en suero constituye uno de los criterios diagnósticos** (ej. Alergia a veneno de himenópteros).

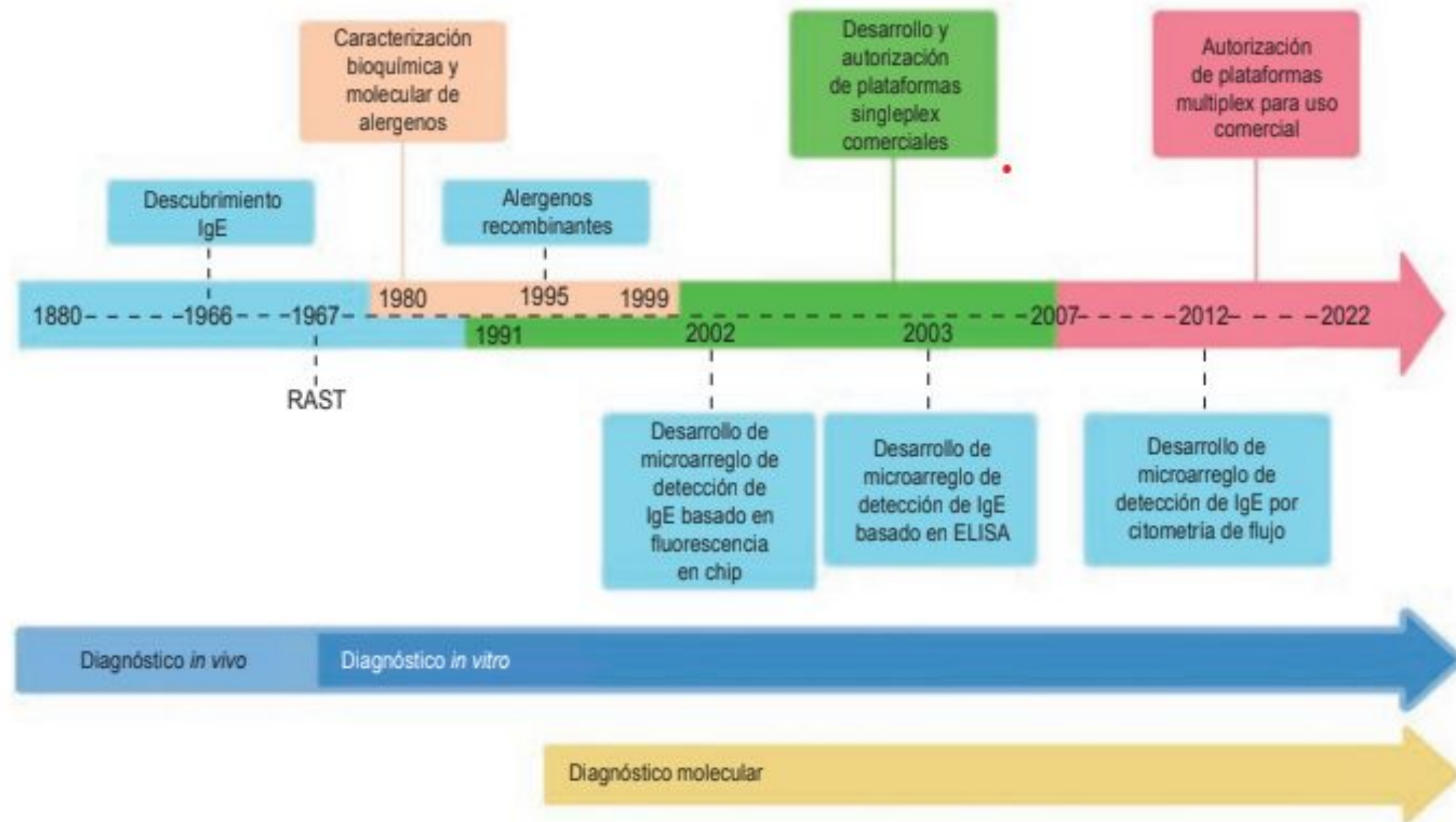
CUÁNDO RECURRIR A LOS ESTUDIOS DE LABORATORIO?

5. **Para el estudio de sensibilización a alérgenos** que no pueden ser vehiculizados en los extractos que se preparan convencionalmente como son sustancias insolubles en agua, tóxicos, sensibilizantes potentes.
6. **Cuando el paciente está siendo tratado con fármacos que atenúan las pruebas cutáneas** (antihistamínicos o corticoides) y que no pueden suspenderse.
7. Cuando no existe infraestructura adecuada donde conservar los extractos o no contamos con personal capacitado disponible para realizar las pruebas cutáneas.

TÉCNICAS DE LABORATORIO EN EL DIAGNOSTICO DE ALERGIAS

- Identificar el alérgeno responsable de los síntomas del paciente.
- Determinar el mecanismo inmunológico de la Reacción: inmediata o tardía.
- Identificar huésped sensible (Atopía).





ROL DEL LABORATORIO

Técnicas serológicas

Determinación de mediadores de la respuesta alérgica	• Triptasa • Histamina • Factores y enzimas reguladores del complemento
Determinación de inmunoglobulinas (anticuerpos) que desencadenan la reacción alérgica	• IgE específica: técnicas de determinación única o técnicas de detección múltiple (matrices de alérgenos) • IgE total • IgG4 específica • IgG • Inmunoprecipitinas

Técnicas celulares

Evaluación de la respuesta celular a determinados alérgenos	• Test de liberación de histamina (TLH) • Test de activación de basófilos (TAB) • Test de transformación linfocitaria (TTL)
---	--

Los análisis de sangre tratan, por una parte, de **confirmar la existencia de una reacción alérgica**, cuantificando los mediadores liberados en ésta y evaluando el tipo de anticuerpos; y, por otra, de identificar el alérgeno causante de la reacción, para así poder establecer una relación causa-efecto.

IGE TOTAL

Los métodos tradicionales que se utilizan para la determinación de otras inmunoglobulinas no son aplicables a la IgE por su muy baja concentración plasmática (ng/ml).

Usualmente, la concentración sérica de IgE en individuos sanos se encuentra por debajo de 1 $\mu\text{g/mL}$

Suelen expresarse en Unidades Internacionales (UI) por mililitro, o en su equivalente kilounidades (KU) por litro (en lugar de miligramos por decilitro o gramos por litro como se expresan las otras inmunoglobulinas).

Cada Unidad Internacional equivale a 2,4 nanogramos (es decir, 1 UI/mL = 1 kUI/L = 2,4 ng/mL = 2,4 $\mu\text{g/L}$). La IgE circula en la sangre como un monómero.

IGE TOTAL

Los **métodos** son el Quimioluminiscencia, Electroquimioluminiscencia y el Enzimoinmunoensayo (ELISA).

Se emplea un anticuerpo anti-IgE humana inmovilizado en una fase sólida que fija la IgE presente en el suero del paciente

El inmunocomplejo resultante se detecta por diversas técnicas, que son las que definen los tipos de análisis

La sensibilidad analítica de la mayoría de los métodos de determinación de la IgE total está entre 1,2 y 2,4 UI/mL

IGE TOTAL

Son sintetizados y secretados por **células B** que expresan IgE, y que se han diferenciado hacia células plasmáticas secretoras de IgE.

La IgE se une a los mastocitos y a las células presentadoras de antígeno que portan el receptor de alta afinidad de IgE, FcεRI, si son células sensibilizadas para la activación alérgica.

Los mastocitos activados por alérgenos liberan fisiológicamente potentes moléculas que causan los síntomas de la alergia.

Las células presentadoras de antígenos activadas, estimulan las células T ayudadoras tipo 2 (Th2), las cuales a su vez inducen la producción de más anticuerpos alérgeno específicos, en un sistema de retroalimentación positivo inducido por alérgenos.

IGE TOTAL

Puede ser producida por mecanismos T independientes.

Diversas sustancias pueden actuar como adyuvantes y estimulantes de la producción policlonal de IgE.

Un ejemplo son las **enterotoxinas de Staphylococcus aureus**/ superantígenos , capaces de estimular la inflamación eosinofílica y también de unirse a las inmunoglobulinas a través de la región constante, fuera del sitio de unión convencional.

No se conoce el mecanismo exacto de por qué aumenta solo la producción de IgE, (más de un tercio de la población presenta en la mucosa nasal colonización por S. aureus que junto con ácaros y otros alérgenos) en pacientes con rinitis pueden desencadenar, a través de los superantígenos, **una respuesta IgE en la vía aérea.**

Otros ejemplos son el humo de cigarrillo, la infección por Citomegalovirus (CMV) y la enfermedad injerto contra huésped (EICH).

IGE TOTAL

Los niveles totales y la regulación de la producción de IgE en suero están fuertemente influidos por factores genéticos.

Los estudios del genoma completo han identificado varios loci que pueden ser importantes para la regulación de la IgE; sin embargo, muy pocos se han asociado de manera consistente con los niveles de IgE total.

La susceptibilidad genética de la respuesta IgE mediada probablemente sea causada por un patrón de polimorfismos en múltiples genes que regulan la respuesta inmunológica.

Estudios familiares de casos y controles indicaron que los niveles de la IgE sérica total están determinados en gran medida por factores genéticos que son independientes de la respuesta de IgE específica y que se encuentra bajo un control genético más estricto que la enfermedad atópica en sí

IGE TOTAL

La síntesis de IgE parece estar confinada a la mucosa, con niveles bajos en circulación, aumentando aproximadamente 10 veces su concentración en individuos alérgicos.

Su vida media en plasma es corta, pero unido a los mastocitos, ella puede prolongarse cerca de **dos semanas** debido a la alta afinidad de esta interacción .

Esto justifica la existencia de mecanismos que regulan la distribución anatómica de la IgE para un funcionamiento óptimo y para conservar la salud del individuo), por la supresión de su potencial como un mediador de la anafilaxia sistémica

IGE TOTAL

Se la ha relacionado con la **defensa antitumoral** y con el desarrollo de **enfermedades autoinmunes**.

No se la considera fundamental para la defensa contra microorganismos bacterianos, carece de capacidad para activar el complemento y en la opsonización

Dado que tanto la IgE como los mastocitos se concentran en la mucosa de diferentes órganos, la activación del complejo IgE-FCεRI en los diferentes órganos diana provoca signos y síntomas clínicos característicos: en la piel, dermatitis atópica o eccema; en la nariz, rinitis; en los ojos, prurito e inflamación conjuntival; en los pulmones, broncoconstricción, asma; y en el tracto gastrointestinal, gastroenterocolitis, etc.

IGE TOTAL

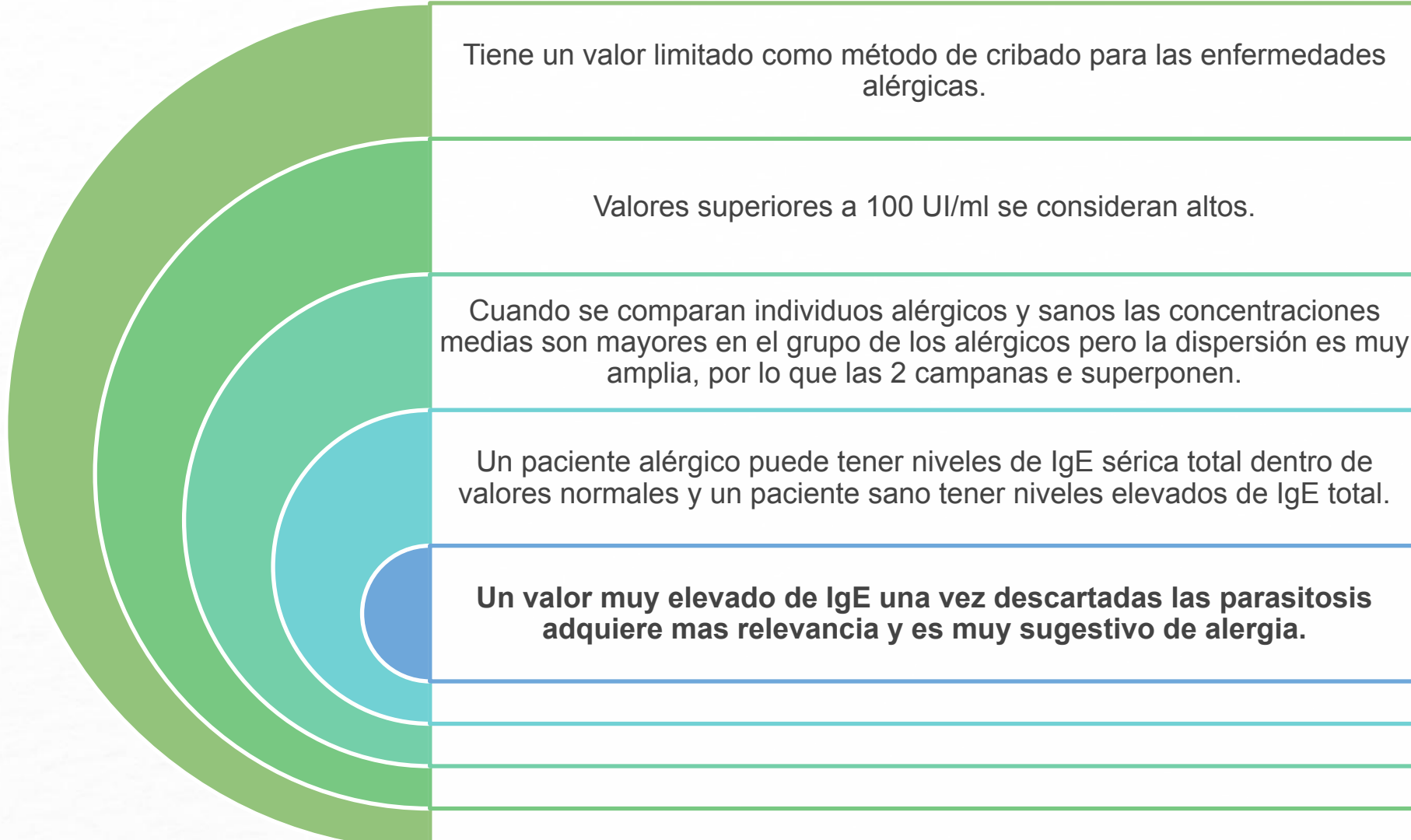
La IgE no atraviesa la placenta, por lo que la sensibilidad a alérgenos de una mujer sensibilizada no se transmite directamente a su descendencia por vía transplacentaria.

Los alérgenos sí pueden pasar por la placenta y pueden producir en el feto IgE específica / la sensibilización puede ser generada intraútero a partir de la semana 11 de gestación, /hígado fetal /producir su propia IgE

IGE TOTAL

Factores que se asocian con el aumento de IgE total:
sexo masculino/raza afroamericana/pobreza/exposición al humo del cigarrillo /obesidad.

IGE TOTAL



IGE TOTAL

Los pacientes con niveles séricos dentro de parámetros normales de IgE aún podrían tener la producción local de IgE alérgeno-específica en los tejidos y padecer una enfermedad alérgica.

Debido a que las elevaciones en la IgE sérica total se asocian fuertemente con la enfermedad alérgica ya establecida, los investigadores se han preguntado si los niveles de IgE predicen su desarrollo.

IGE TOTAL

Los niveles séricos varían considerablemente en relación con la edad hasta los 12 años, y no tienen una distribución normal en la población.

El riesgo de sensibilización en los sujetos con IgE sérica mayor de 100 UI/mL es 3 ó 4 veces mayor que el de sujetos con niveles menores .

Los niños con IgE alta tienen más riesgo de presentar alergia en el futuro

Los adultos con IgE total por debajo de 50 ng/ml es poco probable tengan alergia importante.

IGE TOTAL

En la población, los niveles de IgE sérica total son sensiblemente mayores en los sujetos con sensibilización alérgica que sin ella.

Dentro de los pacientes con **sensibilización alérgica**, los niveles de IgE sérica total son mayores en los pacientes con síntomas nasales o bronquiales asociados que en los pacientes asintomáticos .

Dentro del grupo de **pacientes atópicos**, los pacientes con asma alérgica tienen mayores niveles de IgE que los pacientes con rinoconjuntivitis alérgica.

IGE TOTAL

Cuanto mayor es la IgE sérica total de un sujeto, mayor es la probabilidad de que el sujeto sea atópico, pero sin que existan concentraciones de IgE que permitan discriminar claramente atópicos de no atópicos a nivel individual.

Una limitación diagnóstica adicional de los niveles de IgE sérica total es su **variabilidad**, típicamente **estacional**, en un mismo individuo atópico en función es la exposición al antígeno.

IGE TOTAL

El suero y plasma .

Lágrimas, lavados nasales o bronquiales, líquido cefalorraquídeo y sobrenadantes celulares :ninguna empresa indica que sus ensayos se pueden emplear

Plasma puede interferir en la cuantificación exacta

Suero separado permanezca a temperatura ambiente menos de 8 horas.

Refrigerada a 4oC / 2-3 días/a -20oC por mas días

La congelación a temperaturas inferiores no es precisa, aunque **no altera la inmunorreactividad.**

Se recomienda que la muestras no se congelen/descongelen repetidamente.

IGE TOTAL UTILIDAD CLINICA

ASMA

- Los niños y adultos ↑ IgE
- Pacientes atópicos con altos niveles son más propensos a tener asma que aquellos con niveles normales
- Pacientes con dermatitis atópica y asma (mutaciones en la subunidad alfa del FcεRI) con niveles elevados de IgE en el suero
- Los niveles de IgE se correlacionan con la gravedad del asma (los niveles de IgE en suero son proporcionalmente mayores en los pacientes asmáticos con una menor función)
- La hiperreactividad bronquial en los niños se correlaciona con el nivel de IgE total.

RINITIS

- Se asocia con PC + o con anticuerpos IgE específicos positivos, **pero es independiente de los niveles totales de IgE.**
- IgE total tiene una sensibilidad baja, 44%, no es un método diagnóstico
- Rinitis alérgica perenne, los niveles de IgE total **no se correlacionan** bien con PC o IgE específica, inclusive niveles de IgE considerados dentro de límites normales para sexo y edad no descartan el diagnóstico.

DERMATITIS ATOPICA

- El 30% son no atópicas, ya que se descarta atopía por la negatividad de PC para inhalantes comunes y alérgenos alimentarios, ausencia de IgE alérgeno-específica y nivel de IgE normal en suero
- Pueden estar elevados en el 80 a 85
- Algunos tienen niveles de IgE total (>10000 kU/l), siendo esto un factor de riesgo para DA grave.

IGE TOTAL UTILIDAD CLINICA

ALERGIA ALIMENTARIA

No implica a la IgE total, salvo reacciones inmediatas como urticaria, sibilancias o anafilaxia, en donde **IgE específica para alimentos**.
Los alimentos se asocian a otros mecanismos fisiopatológicos que no están mediados por IgE.
La prueba gold standard es el desafío a doble ciego controlado con placebo

ALERGIA A VENENOS DE HEMIPTEROS

No ofrece ningún aporte
Las PC si estas son negativa, la IgE específica confirma la sospecha

ALERGIA A MEDICAMENTOS

- Carece de valor diagnóstico.
- IgE específica para el debiéndose completar, mediante pruebas cutáneas.
- Cuentan con una sensibilidad inferior al de las PC

IGE TOTAL UTILIDAD CLINICA

ASPERGIOSIS PULMONAR

Se utilizan directamente en el diagnóstico y seguimiento.
Suele ocurrir en pacientes con asma o fibrosis quística.
El agente causal el *Aspergillus fumigatus*
El aumento de la IgE total (>417 kU/l en los pacientes con asma y >1000 kU/ml para las personas con fibrosis quística).
Se busca evidencia de sensibilización IgE específica y de precipitinas IgG.
Los niveles de IgE total se incrementan durante las exacerbaciones y bajan con una terapia exitosa.

URTICARIA CRONICA

Alrededor del 40% de estos pacientes producen anticuerpos IgG contra la IgE o su receptor de alta afinidad, FcεRI, lo que se evidencia por el **test del suero autólogo**

IGE TOTAL Y EOSINOFILIA

Ambas (infección por helmintos y atopia) son el prototipo de enfermedades en las que existe un predominio de activación Th2, con muchos elementos comunes.

eosinofílica periférica y elevación de la IgE total /predominio Th2

Existen muchas enfermedades y situaciones que se acompañan de elevación de IgE pero no de eosinofilia, y viceversa.

En la población general, no existe correlación alguna entre los niveles de IgE total y el recuento de eosinófilos en sangre periférica

IGE TOTAL Y IGE ESPECIFICAS

La interpretación de los niveles de IgE específica puede ser diferente en los pacientes con niveles de IgE sérica total altos o bajos.

Las elevaciones marcadas de IgE sérica total podrían explicar la positividad débil de algunas IgE específicas, debido a fijación inespecífica.

Esta situación es especialmente frecuente en los pacientes con dermatitis atópica que suelen presentar unos valores de IgE sérica más elevada dentro de los sujetos atópicos.

En estos casos, podría ser útil evaluar la IgE específica en relación a la IgE total.

La IgE sérica total podría tener cierta utilidad a la hora de valorar la relevancia de determinadas positivities de IgE específica.

ENFERMEDADES CON AUMENTO DE IGE

Infecciones parasitarias ocupan el primer lugar antes que la atopía.

Helminths, sean nematelmintos (nematodos, gusanos redondos) o platelmintos (gusanos aplanados), tanto trematodos (no segmentados, con aparato digestivo) como cestodos (tenias, segmentados sin aparato digestivo).

Eosinofilia y aumento de los niveles de IgE, aunque por lo general menor de 1.000 UI/ml.

Mycobacterium tuberculosis y los virus de Epstein-Barr (VEB), Citomegalovirus (CMV) y de la inmunodeficiencia humana (HIV).

IGE TOTAL Y PARASITOSIS

La elevación en todas las formas clínicas / mayor en fase tisular que en las parasitosis meramente intestinales.

La elevación helmintos puede ser muy acentuada, por encima de 1.000 UI/ml

IGE ELEVADA CAUSAS INFLAMATORIAS

ENFERMEDAD DE KIMURA

Es rara y benigna que afecta a hombres asiáticos en la tercera década y se manifiesta con linfadenopatías regionales y adenitis en cara y cuello.

Eosinofilia periférica, niveles elevados de IgE total superiores a 1.000 UI/ml y depósitos de IgE en los centros germinales de los ganglios linfáticos.

SÍNDROME DE CHURG-STRA USS

Granulomatosis extravascular, vasculitis eosinofílica de los vasos de pequeño y mediano calibre, eosinofilia periférica grave y niveles elevados de IgE, de hasta 5000 UI/ml.

IGE ELEVADA CAUSAS INFLAMATORIAS

ENFERMEDAD DE KIMURA

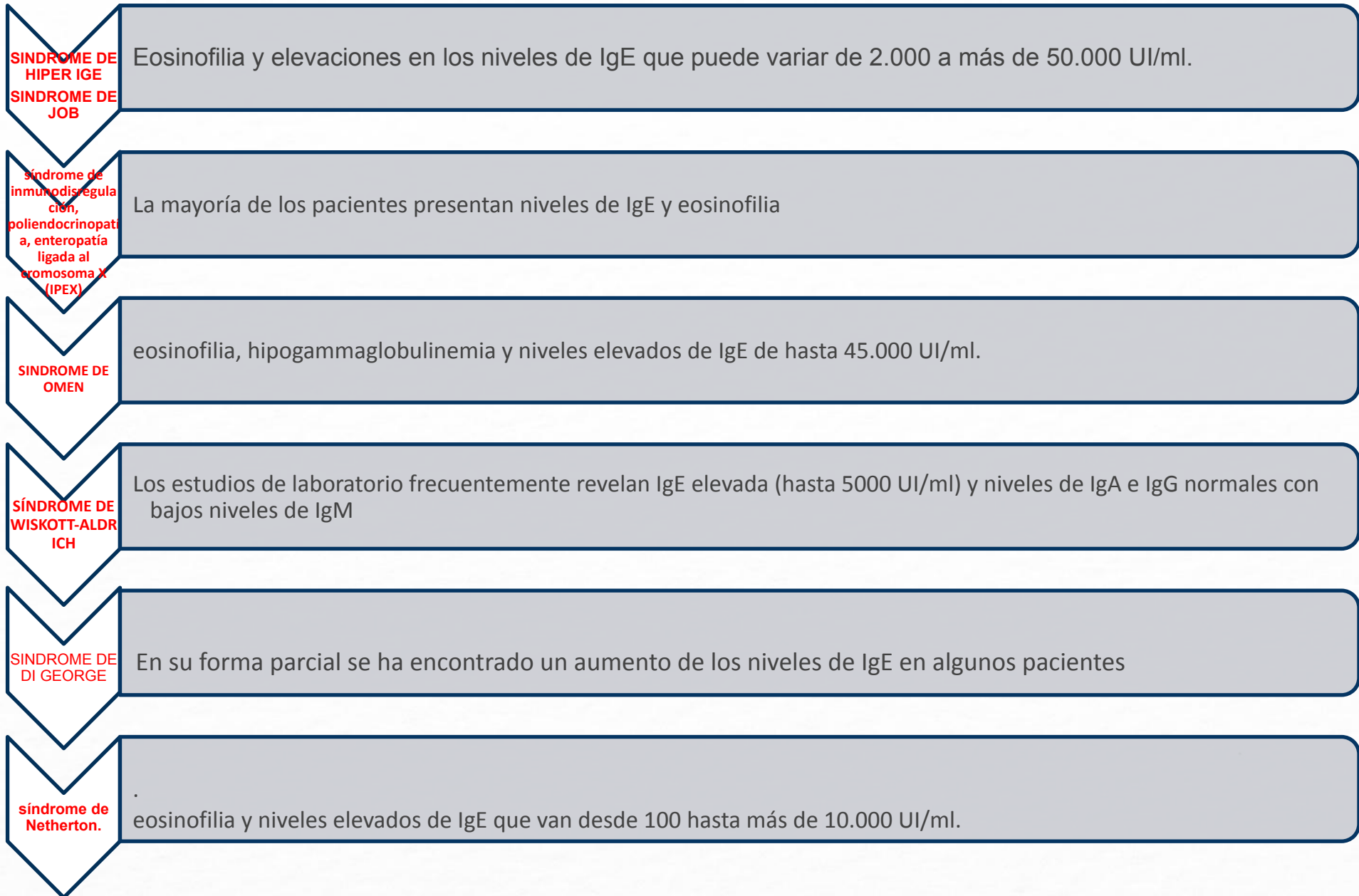
Es rara y benigna que afecta a hombres asiáticos en la tercera década y se manifiesta con linfadenopatías regionales y adenitis en cara y cuello.

Eosinofilia periférica, niveles elevados de IgE total superiores a 1.000 UI/ml y depósitos de IgE en los centros germinales de los ganglios linfáticos.

SÍNDROME DE CHURG-STRA USS

Granulomatosis extravascular, vasculitis eosinofílica de los vasos de pequeño y mediano calibre, eosinofilia periférica grave y niveles elevados de IgE, de hasta 5000 UI/ml.

IGE TOTAL ELEVADA EN INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS



SINDROME DE HIPER IGE

- IgE sérica 56.400 UI/ml
- IgE 3.834 UI/ ml y 15.340 UI/ml
- IgE sérica de 4.007 UI/ml,

✓ **RASH / ECCEMA** Comienzo neonatal / crónico

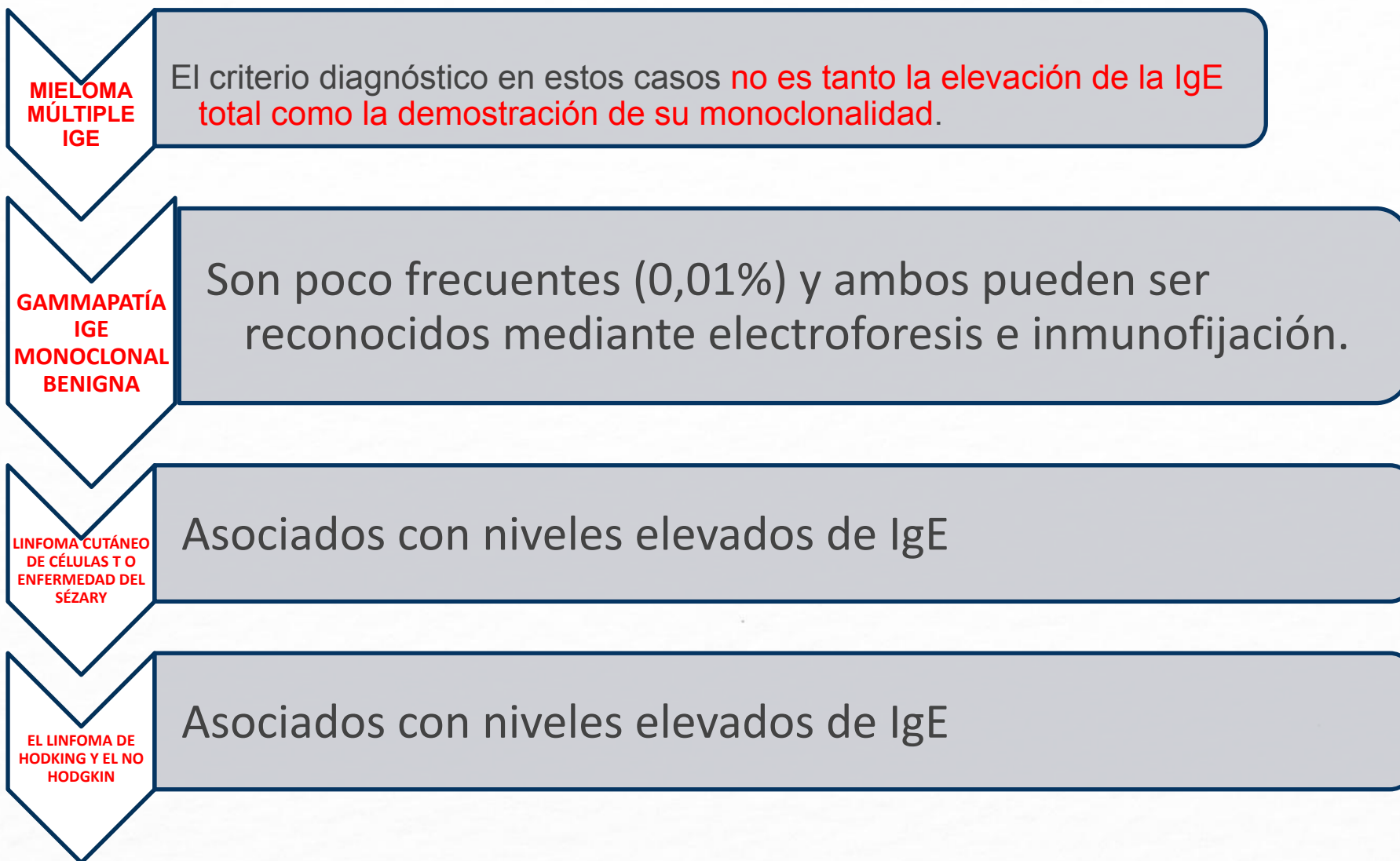


✓ **RASH / ECCEMA** Comienzo neonatal / crónico

✓ **INFECCIONES** - *St aureus* ▶ Piel → Piodermitis / celulitis / abscesos



IGE ELEVADA CAUSAS ONCOLÓGICA



IGE TOTAL

- 1. Determinantes fundamentales (frecuentes y con efecto marcado)**
 - Infección por helmintos (especialmente en países en vías de desarrollo)⁽⁴⁵⁻⁴⁸⁾ [F,M,S]
 - Atopia (especialmente, en países desarrollados)^(7,20,44) [F,M,S]
- 2. Exposiciones ambientales (frecuentes, pero con efecto moderado, en general)**
 - Alcohol^(2,33-39) [F,M]
 - Tabaco^(18,21,22,27-31) [F]
- 3. Enfermedades sistémicas (salvo excepciones, son raras, con efecto escaso y transitorio)**
 - 3.1. Enfermedades infecciosas, diferentes de helmintiasis**
 - Virus respiratorios (infecciones de vías altas)^(54,65) [F]
 - Virus Epstein-Barr (mononucleosis infecciosa)⁽⁶⁶⁾ [F]
 - Virus del sarampión (sarampión)^(67,68)
 - Virus hepatitis A (hepatitis aguda)⁽⁶⁹⁾ [F]
 - Virus hepatitis B (hepatitis aguda y crónica)^(69,70) [F,S]
 - Virus de la inmunodeficiencia humana (SIDA)⁽⁷¹⁻⁷³⁾ [F,S]
 - Virus *Puumala* (fiebre hemorrágica)⁽⁷⁸⁾
 - *Mycobacterium leprae* (lepra)^(77,78) [S]
 - *Mycobacterium tuberculosis* (tuberculosis)^(77,78) [F]
 - *Bordetella pertussis* (tos ferina)⁽⁸⁰⁾
 - *Candida* sp (candidiasis sistémica)⁽⁸¹⁾
 - *Aspergillus* sp (aspergilosis broncopulmonar alérgica)^(82,83) [S,M]
 - *Coccidioides* sp (coccidioidomicosis)⁽⁸⁴⁾
 - 3.2. Enfermedades inflamatorias**
 - Glomerulonefritis, especialmente de cambios mínimos⁽⁸⁵⁻⁸⁷⁾ [S]
 - Lupus eritematoso sistémico⁽⁸⁸⁾
 - Penfigoide ampollosa^(89,90) [S]
 - Enfermedad de Kimura^(91,92) [S,M]
 - Síndrome de Guillain-Barré⁽⁹³⁾
 - 3.3. Enfermedades con inmunodeficiencia**
 - Malnutrición^(94,95) [S]
 - Enfermedad de Hodgkin^(96,97) [S]
 - Trasplante de médula ósea⁽⁹⁸⁻¹⁰¹⁾
 - Síndrome hiper-IgE^(102,103) [S,M]
 - Síndrome de Wiskott-Aldrich^(103,104) [S]
 - Síndrome de Di George⁽¹⁰⁴⁾ [S]
 - Síndrome de Nezelof⁽¹⁰⁴⁾ [S]
 - Síndrome de Ommen⁽¹⁰⁵⁾ [S]
 - Anemia de Fanconi⁽¹⁰⁶⁾ [S]
 - 3.4. Enfermedad con producción primaria de IgE**
 - Mieloma IgE^(107,108) [S,M]

IGE TOTAL BAJA

Probablemente, **no existen niveles anormalmente bajos**

Una buena parte de la población aparentemente sana tiene valores de IgE por debajo de 10 UI/mL, o incluso indetectables.

Casos familiares de **deficiencia de IgE asociada a infecciones pulmonares y sinusales de repetición/** otras alteraciones inmunitarias asociadas/epifenómeno sin valor patogénico.

IGE TOTAL BAJA

Debido a esto, la **deficiencia de IgE** se define como niveles de IgE $<2,5$ UI/ml.

Pueden estar asociados con niveles disminuidos de otras inmunoglobulinas y con enfermedad sinopulmonar.

Presentan mayor prevalencia de enfermedades autoinmunes.

No está claro si la deficiencia selectiva de IgE podría considerarse una inmunodeficiencia clínicamente relevante o es simplemente un marcador de **disregulación inmune general**

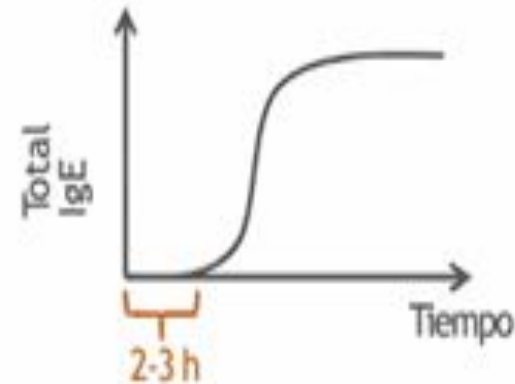
NIVELES BAJOS DE IGE

- Valores normales o disminuídos no excluyen enfermedades mediadas por IgE!
- Vida media IgE: libre en sangre → uno a pocos días
Unida a células → Semanas a meses

Recolección de muestra:

- Mucho tiempo después de la reacción: Las concentraciones de IgE disminuyen con el tiempo
- Cerca de un evento anafiláctico: IgE-Gap* (pocas horas)

*Ventana de tiempo entre el contacto con el alérgeno y la aparición de IgE específica medible



OMALIZUMAB

Es un anticuerpo humanizado IgG1 **anti-Fc de la IgE**

Produce una reducción de la IgE libre, bloquea la unión de la IgE al receptor I, y disminuye el número de receptores en los basófilos y mastocitos.

Reducción de los síntomas alérgicos

Los pacientes con niveles de IgE entre 30-700 UI/ml son candidatos a este tratamiento.

Nuevo método que emplea una forma biotinilada o insolubilizada del receptor α -Fc ϵ RI para cuantificar el porcentaje de IgE total libre en suero.

Se puede determinar el número de moléculas de IgE en el suero de aquellos pacientes tratados que permanecen sin unirse al anticuerpo y que aún pueden unirse al receptor α -Fc ϵ RI y activar las células efectoras.

La cuantificación de IgE total con el ImmunoCAP prácticamente no se altera con el tratamiento

IGE ESPECIFICA

IGE ESPECIFICA

Puede existir sensibilización sin manifestaciones sistémicas y sin el aumento de IgE en suero.

ENTOPIA



IGE ESPECIFICAS



IGE ESPECIFICA

Es un marcador de sensibilización y un prerequisite para el desarrollo de alergias IgE mediadas, pero su presencia no es suficiente para inducir síntomas.

Más del 20% de los pacientes con IgE alérgeno específicas son asintomáticos.

Es biológicamente irrelevante si no se une a su receptor de alta afinidad en la membrana de las células efectoras.

Se precisa de estudios que valoren los puntos de corte a establecer para cada alérgeno según distintos “endpoints” (diagnóstico, pronóstico, sensibilización, etc.) y en distintas situaciones clínicas (niños, adultos, multisensibilizados, estación del año, etc.).

IGE ESPECIFICA

A diferencia de la IgE total sérica, determina si un paciente está sensibilizado, e identifica la propensión a una reacción alérgica tras la exposición de nuevo al alérgeno.

IGE ESPECIFICA

Cualquier tratamiento que altere la composición o el volumen del compartimiento sanguíneo del paciente (transfusiones sanguíneas, proteínas heterólogas, quimioterapia, administración de sueros o reacciones anafilácticas sistémicas recientes)

Omalizumab interfiere con algunos ensayos de detección de IgE total e IgE específica.

Esteroides o antihistamínicos no interfieren generalmente con la medida de IgE total o específica salvo que la administración prolongada de los esteroides ocasione una inmunosupresión importante.

La inmunoterapia tradicional puede alterar determinados métodos, dada la posibilidad potencial de generar inmunoglobulinas específicas frente al alérgeno de un isotipo no IgE. IgG4

IGE ESPECIFICA

Es independencia del tratamiento farmacológico y del estado cutáneo del paciente (por ejemplo, en pacientes con dermatitis atópica).

Es independiente de la edad y puede realizarse a mujeres embarazadas.

Evaluar el seguimiento de la **sensibilización a determinados alérgenos**.

Es una prueba predictiva del desarrollo de un riesgo incrementado alergia

Excelente correlación entre los resultados de las IgE específicas y pruebas cutáneas. Mas si el nivel de alergia es alto

IGE ESPECIFICA

Falsos positivos rara vez representan un problema importante, con excepción de los ensayos que emplean mezclas antigénicas ya que pueden unir IgE inespecíficamente .

Pacientes con niveles muy altos de IgE total debido a que pequeñas cantidades de moléculas de IgE quedan atrapadas inespecíficamente en el sistema.

Aún utilizando equipos muy sensibles, los resultados falsos negativos son frecuentes.

IGE ESPECIFICA

IgE específica contra alimentos se considera menos sensible que las pruebas cutáneas.

Pueden detectarse resultados falsos positivos (los RAST, al igual que las PC detectan sensibilización pero puede existir IgE específica en ausencia de síntomas).

Pacientes con alergia a pólenes de gramíneas tienen elevada probabilidad de presentar RAST falsos positivos contra cereales.

IGE ESPECIFICA

No predecir el tipo o gravedad de la reacción clínica.

Una prueba positiva se asocia con reacciones clínicas sólo en el 50% de los casos: la positividad puede persistir después de la desaparición de la sintomatología. (situaciones crónicas)

La clase del RAST y el tamaño de la reacción en la PC no predicen el tipo ni la gravedad de la reacción.

El RAST (clase 3 o mayor) suele correlacionarse bastante bien con la prueba de provocación (sensibilidad y especificidad semejantes).

IGE ESPECÍFICA

Es un marcador de sensibilización y un prerrequisito para el desarrollo de alergias IgE mediadas, pero su presencia no es suficiente para inducir síntomas.

Más del 20% de los pacientes con IgE alérgeno específicas son asintomáticos.