

Pruebas cutáneas

Manuel Martín Esteban

En el estudio alergológico de un paciente pocas veces es posible realizar el diagnóstico definitivo de alergopatía con un solo procedimiento, salvo que la historia clínica sea muy convincente. Los métodos empleados son muy diversos, unos relativamente sencillos y otros más elaborados y costosos.

Para el uso correcto de estos métodos diagnósticos, hay que tener en cuenta varios aspectos:

1. Elección del método o métodos más adecuados, en dependencia con la *información buscada*.
2. Realización correcta, con *control de calidad* permanente. Será tanto más fácil, cuanto más sencilla, precisa y reproducible sea la técnica empleada y, además, se utilice un procedimiento objetivo para medir los resultados obtenidos.

3. Conocimiento de sus *limitaciones*, en especial en los aspectos de especificidad y sensibilidad.
4. Interpretación clínica adecuada del *significado real* de los resultados proporcionados.
5. Conocimiento de sus *ventajas e inconvenientes*, como pueden ser la mayor o menor rapidez en la obtención de los resultados, la presencia o ausencia de riesgo o peligro para el paciente, etc.
6. *Rentabilidad económica*: debe ser suficientemente favorable la relación entre la información proporcionada por el método empleado y los costes económicos para que su utilización esté justificada.
7. Tener en cuenta en todo momento las posibilidades de *abuso*.

TABLA I. Métodos habituales de diagnóstico en enfermedades alérgicas (hipersensibilidad inmediata).

A. Cuantificación de IgE sérica total
B. Determinación de IgE específica
1) de IgE fijada a tejidos: <ul style="list-style-type: none"> • "in vivo" : pruebas cutáneas • "in vitro" sobre células: • Mediadores liberados de leucocitos • Degranulación de basófilos
2) de IgE sérica circulante: <ul style="list-style-type: none"> • Serológicos directos (RAST, CAP, etc.)
C. Pruebas de provocación (exposición)
• Localizadas (nasal, oftálmica, inhalativa)
• Generales (oral, parenteral)
D. Estudios complementarios
• Carga alérgica ambiental
• Inflamación de vías respiratorias.

En la tabla I se indican los principales métodos inmunológicos aplicables al diagnóstico de las enfermedades alérgicas por hipersensibilidad inmediata. Solo algunos se utilizan habitualmente en la práctica clínica diaria, como son la cuantificación de IgE sérica total, las pruebas cutáneas de lectura inmediata y la detección IgE específica en suero. Su aceptación general se debe a la relativa sencillez de su realización, sin necesidad de un equipamiento costoso, y a su disponibilidad en el comercio. También en la tabla I se indican otros métodos que, ocasionalmente, pueden utilizarse en el diagnóstico alergológico, pero cuya principal aplicación se encuentra en el terreno de la investigación básica y clínica.

Las pruebas cutáneas de lectura inmediata constituyen el procedimiento más

habitual y característico del diagnóstico alergológico. La aparente sencillez de su realización hace que su práctica se haya difundido, incluso entre los no especialistas. Sin embargo, unas pruebas cutáneas realizadas con un material o técnica inadecuados, por personal no entrenado suficientemente o interpretadas fuera del contexto clínico del paciente, pueden conducir a diagnósticos erróneos y conductas terapéuticas incorrectas.

A continuación se describen los aspectos principales de la realización e interpretación de las pruebas cutáneas de lectura inmediata en el diagnóstico de las reacciones de hipersensibilidad inmediata, de las que la rinitis alérgica es una de las más características. Estos aspectos se tratan más ampliamente en los textos bibliográficos indicados al final del capítulo.

1. FUNDAMENTO DE LAS PRUEBAS CUTÁNEAS

La prueba cutánea de lectura inmediata consiste en la reproducción de una reacción de hipersensibilidad de tipo inmediato, mediante la introducción en la piel de una pequeña cantidad de un extracto del alérgeno sospechoso.

La reacción producida es el resultado de la interacción de anticuerpos de la clase IgE con el alérgeno inoculado. Estos anticuerpos, formados previamente tras la exposición al alérgeno, están unidos a sus receptores específicos (receptores de alta afinidad, FcεRI), situados en la superficie de los mastocitos cutáneos. La interacción conduce a una rápida liberación no citolítica, en 10 a 20 minutos, de histamina, leucotrienos y otros mediadores, los cuales muestran en la piel su acción farmacológica característica, desarrollando una pápula, es decir, un área edematosa de bordes bien definidos, rodeada de una zona eritematosa peor definida.

2. INDICACIONES

Sus indicaciones pueden resumirse en una sola, fácil de comprender: la sospecha razonable de que los síntomas que presenta un paciente sean de origen alérgico, por hipersensibilidad inmediata. Esta sospecha debe basarse en una historia clínica correctamente realizada e interpretada y sólo para los alérgenos que tengan alguna

probabilidad de causar patología. No es buena práctica la realización de pruebas cutáneas indiscriminadamente, como por ejemplo, las llamadas "baterías de tests", sólo admisibles en investigación clínica protocolizada.

3. ALERGENOS

Probablemente, el principal problema que se plantea en la práctica de pruebas cutáneas, y también en la realización de los diversos métodos *in vitro* de determinación de IgE específica, sea la variabilidad del material alérgico utilizado, incluso en diferentes lotes de un mismo fabricante, lo que impone la necesidad de realizar una estandarización o normalización adecuada.

Hoy día, la mayor parte de los fabricantes tienden a realizar una estandarización biológica, incluso, para algunos extractos, con medida de su contenido en alérgenos principales, tanto para diagnóstico como para terapéutica. Estos tipos de estandarización parecen más racionales que los primitivos por métodos físico-químicos (peso/volumen, PNU, etc). Sin embargo, los fabricantes no aplican el mismo procedimiento de estandarización biológica, lo que dificulta la comparación de la actividad biológica de extractos alérgicos de distinta procedencia.

En todo caso, es fundamental controlar las condiciones de conservación (temperatura, efecto volumen, etc.), conocer la estabilidad del producto (fecha de caducidad) y, sobre todo, su potencia real. Por ello, en la práctica clínica, es aconsejable comparar cada lote nuevo con el anterior, probándolos simultáneamente en algunos pacientes, para saber si su potencia es o no similar.

Para más detalles sobre caracterización y estandarización de extractos alérgicos se remite al lector al capítulo correspondiente del libro.

4. PROCEDIMIENTO DE REALIZACIÓN DE PRUEBAS CUTÁNEAS

PRECAUCIONES PREVIAS INMEDIATAS (PERSONAL DE ENFERMERÍA)

1. Deben efectuarse siempre en presencia de un alergólogo.
2. No realizar pruebas en pacientes con síntomas agudos, especialmente si son síntomas asmáticos.
3. Tener a mano un equipo de urgencia

con torniquete elástico, laringoscopio, sondas laringotraqueales de varios calibres, balón de resucitación manual, jeringa cargada con adrenalina al 1/1000, α -adrenérgicos inyectables y presurizados, vasoconstrictores, antihistamínicos inyectables, oxígeno, sistema con fluidos para perfusión intravenosa y corticosteroides inyectables de acción rápida.

4. Explorar la presencia de dermatografismo.

5. Asegurarse de que la concentración del alérgeno a probar es la correcta.

6. Preguntar y anotar la medicación que el paciente está tomando, así como la hora de la última dosis.

TÉCNICA GENERAL

1. Sitio de realización: Preferentemente en la superficie palmar (volar) de antebrazos o en la mitad interna de la espalda, a ambos lados de la columna vertebral. La reactividad cutánea es diferente en los distintos puntos (tabla II). Utilizar siempre una zona de piel sana.

2. Limpieza previa de la piel (antiséptico incoloro); secar.

3. Marcar los puntos de prueba con rotulador o cinta adhesiva (figura 1).



Figura 1.

TABLA II. Capacidad de reactividad cutánea*.

Espalda > antebrazo

Tercio inferior espalda > Tercio medio >
Tercio superior

Antebrazo: Región palmar > Región dorsal
Región cubital > Región radial

Máxima reactividad: fosa cubital

Mínima reactividad: muñeca

(*) En pruebas intradérmicas sólo se utilizará el antebrazo, por si fuera necesario colocar un torniquete.



Figura 2.

4. Control de negatividad: Es de utilización obligada (detección de sujetos hiperreactivos al trauma de la prueba cutánea). Solución salina tamponada para intradérmica o solución glicerosalina para punción.

5. Control de positividad: Utilización obligada. Fosfato ácido o clorhidrato de histamina al 1/100 de histamina base (punción) (pápula = 5 mm de diámetro) o al 1/10000 (intradérmica) (pápula = 12-15 mm de diámetro). Si no es correcto, indica una mala técnica o el uso previo de medicación.

PUNCIÓN Y PUNCIÓN MODIFICADA (PRICK-TEST)

Técnica. Se coloca una gota del extracto glicerinado sobre la piel (figura 2) y, acto seguido, se pasa una lanceta, verticalmente en relación a la superficie cutánea, a través de la gota del extracto hasta el interior de las capas superficiales de la piel (figura 3), sin llegar a sangrar, retirándola al cabo de un segundo (Normas de la EAACI). Para evitar el sangrado, se utilizan lancetas con punta de 1 mm (lancetas de Morrow-Brown, Østerballe, Dome-Hollister Stier o similares).



Figura 3.

En la punción modificada, la lanceta (puede usarse, igualmente, aguja hipodérmica 12 x 28, nº 27) se pasa también a través de la gota del extracto y se inserta en ángulo de 45° dentro de la piel. Según se retira, se levanta ligeramente la piel (figura 4),



Figura 4.

con lo que se produce una mínima lesión cutánea, que deberá ser lo suficientemente superficial para no producir hemorragia (figura 5).



Figura 5.

Valoración. La lectura se realiza entre 10 y 15 minutos después de su realización. Habitualmente, se miden (directamente o tras transferencia a papel mediante cinta adhesiva) el diámetro mayor y su perpendicular por el punto medio, calculando la semisuma de ambos. Para mayor precisión puede marcarse el contorno de la pápula con un rotulador de punta fina (figura 6) y



Figura 6.

transferirlo a papel mediante cinta adhesiva (Scotch Magic, 3M) (figuras 7, 8, 9 y 10). Según la normativa de la EAACI, se considera una prueba como positiva si este valor es igual o superior a 3 mm. También puede hacerse una gradación en cruces, tal como se indica en la tabla III. En último término, una hoja de datos de pruebas cutáneas debería contener la suficiente información para permitir a otro médico interpretar los resultados, como la concentración del extracto, método empleado (punción, punción modificada, intradérmica) y tipo de instrumento utilizado, sitio de realización



Figura 7.

TABLA III. Valoración de las pruebas cutáneas.

Grado	Prick-test	Intradérmica	
	Pápula (mm)	Pápula (mm)	Eritema (mm)
(-)	< 2*	< 5*	< 5
(±)		5 - 10	5 - 10
(+)	2 - 3	5 - 10	11 - 20
(++)	3 - 4	5 - 10	21 - 30
(+++)	4 - 5¶	10 - 15¶§	31 - 40
(++++)	> 5§	> 15‡	> 40

(*) = Control negativo.

(¶) = Control histamina.

(§) = O con algún seudópodo.

(‡) = O con varios seudópodos.



Figura 8.

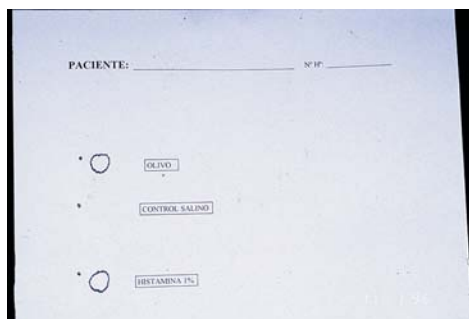


Figura 9.

(espalda, antebrazo, etc.), así como tamaño de los controles positivo y negativo.

Titulación de la dilución umbral de prueba cutánea positiva. Da mayor información que la cuantificación simple. Es muy útil para establecer las diluciones de alérgeno para pruebas de provocación inhalatoria. Se emplean concentraciones crecientes del alérgeno (generalmente por factor de 10), que se prueban sucesivamente, comenzando por la más diluida, hasta que se consigue una respuesta positiva, o bien la concentración más elevada sigue siendo negativa. También, cuando la prueba inicial resulta positiva, se ensayan concentraciones decrecientes, hasta que se llegue a una que produzca reacción dudosa o negativa. Se considera como punto final o umbral a la concentración menor necesaria para dar una pápula de 2 a 3 mm. Si ese punto cae entre dos diluciones, la concentración correspondiente se halla por interpolación entre los dos inmediatos.

Aparición de reacción tardía (reacción dual). Algunos individuos alérgicos con prueba cutánea de lectura inmediata positiva, presentan, horas después, otra segunda respuesta de tipo inflamatorio, caracterizada por edema y eritema difusos, prurito y calor. Suele iniciarse hacia las 4 horas de re-



Figura 10.



Figura 11.

alizada la prueba y alcanza un máximo a las 4 o 6 horas. Su significado no está completamente aclarado.

PRUEBA INTRADÉRMICA

Técnica. Se utiliza jeringa desechable de 1 ml, con aguja de bisel corto (12 x 0,4 mm, n.º 27), que se llena con 0,1 a 0,2 ml de la solución a probar. Se expulsa completamente el aire de jeringa y aguja. La inyección se realiza en la superficie volar del antebrazo, la jeringa en un ángulo de 45° con la superficie cutánea y el bisel hacia abajo, de cara a la piel. El bisel debe penetrar completamente entre las capas de la piel, dejando fuera el resto de la aguja. A continuación se presiona suavemente el émbolo con lo que, al introducirse el líquido, se formará una pápula que deberá alcanzar unos 3 mm de diámetro (figuras 12 a 16).

En caso de que no se forme pápula o penetre una burbuja de aire, deberá retirarse la aguja e intentar la prueba en otro sitio. El volumen de alérgeno inyectado viene a ser de 0,02 a 0,05 ml. El volumen inyectado no influye tanto sobre el posible tamaño de la reacción, como puede hacerlo la concentración del alérgeno.



Figura 12.

Valoración. La lectura se realiza alrededor de 15 minutos después de la inyección. Se compara el tamaño de la pápula producida por el alérgeno con la de los controles de positividad y negatividad, graduándolo entre 0 (-) y 4+ (++++). Igualmente puede hacerse una medida de la pápula como en el prick-test, aplicando una gradación similar (tabla III).

La titulación de la dilución umbral se realiza como en el prick-test; su sensibilidad es mayor. Igualmente, es observable una reacción dual que, cuando aparece, suele ser más intensa que con el prick-test.

Aunque la prueba intradérmica es más sensible que el prick-test, es dudoso que esta mayor sensibilidad sea clínicamente necesaria. Se ha observado que intradérmicas que han resultado positivas tras un prick-test negativo, tienen mala correlación tanto con la situación clínica del paciente como con los valores de IgE sérica específica.

Dado el mayor riesgo de reacciones adversas, es preferible reservar la intradérmica para alérgenos sospechosos, con prick-test previo negativo.



Figura 13.

En la tabla IV se comparan de forma esquemática las ventajas e inconvenientes del prick-test y la prueba intradérmica.

Aunque las pruebas cutáneas varían con la edad, no existe un límite de edad, para su práctica. Se ha recomendado, erróneamente, que no deben realizarse por debajo de los tres años, afirmando que antes de esa edad no son positivas. La realidad es que los lactantes reaccionan perfectamente, si bien el eritema suele ser más amplio y difuso y la pápula menor que en niños mayores. Si a esas tempranas edades se encuentran resultados negativos frecuentes, se debe más a la utilización incorrecta (diagnóstico de procesos no mediados por IgE) que a una posible pobre respuesta.

5. ERRORES Y COMPLICACIONES EN LA PRÁCTICA DE PRUEBAS CUTÁNEAS

ERRORES GENERALES

- a) Hacer demasiadas pruebas al mismo tiempo.

TABLA IV. Comparación entre prick-test e intradermorreacción.

	<i>Prick-test</i>	<i>Intradermo</i>
Facilidad de ejecución	+	-
Rapidez de ejecución	+	-
Reproducibilidad	-	(+)
Posibilidad de alérgenos a probar simultáneamente	+	-
Estabilidad de los extractos	+	-
Sensibilidad	-	+
Especificidad	+	-
Concordancia con historia clínica	+	-
Concordancia con otros métodos diagnósticos	+	-
Titulación a punto final	(+)	+
Molestias para el paciente	-	+
Reacciones adversas	-	+
Realización en lactantes	+	-

- b) Producción de hemorragia. Puede impedir un contacto adecuado del antígeno con las capas internas de la piel.
- c) Realización de las pruebas muy próximas, con lo que sus reacciones se superponen y no pueden separarse visualmente. Separación mínima aconsejable: 1,5 a 2 cm para el prick-test y 2,5 a 3 cm para intradérmicas.
- d) Mala localización, en zona de piel inadecuada, hiporreactiva.

ERRORES EN LA PRÁCTICA DEL PRICK-TEST

- a) Técnica no uniforme. Diferente tamaño de lancetas o agujas, distinta intensidad o forma de punción. Penetración insuficiente en la piel.
- b) Colocar exceso de extracto alérgico: puede derramarse y mezclarse con los de las pruebas vecinas.
- c) Reutilización de la lanceta para varios alérgenos.

ERRORES EN LA PRÁCTICA DE LA PRUEBA INTRADÉRMICA

- a) Inyección de volúmenes demasiado grandes.
- b) Antígeno excesivamente concentrado.
- c) Inyección de aire ("splash").
- d) Inyección subcutánea, en vez de intradérmica (no se forma pápula).
- e) Producción de hemorragia intradérmica, que puede positivizar falsamente el resultado.
- f) Realizarla de entrada cuando se sospecha una sensibilización intensa.

COMPLICACIONES DE LAS PRUEBAS CUTÁNEAS

Aunque se han publicado casos de muerte por la realización de pruebas cutáneas, la mayor parte han estado en relación con pruebas de suero de caballo u otros alérgenos potentes y, prácticamente siempre, asociadas a pruebas intradérmicas. Sin embargo, pueden ocurrir reacciones graves generalizadas, incluso con prick-test, en pacientes muy sensibilizados, que en series amplias, como la de la Clínica Mayo entre 1992 y 1997, muestra una incidencia de 15 a 23 casos por 100.000 pruebas.

6. INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Una prueba cutánea positiva indica *exclusivamente* la existencia de anticuerpos específicos fijos en mastocitos cutáneos, prácticamente todos pertenecientes a la clase IgE, dirigidos frente al alérgeno en cuestión. *No quiere decir* que realmente existan o puedan existir síntomas en relación con ese alérgeno. En consecuencia, su importancia debe interpretarse de acuerdo con la historia clínica del paciente y el curso de la enfermedad. Como regla general, las reacciones débiles, inferiores al control de histamina, son irrelevantes o de poca importancia, mientras que las reacciones intensas, especialmente si han producido pseudópodos, suelen tener buena correlación con la sensibilidad clínica.

No es excepcional encontrar ausencia de correlación entre historia clínica y pruebas cutáneas correctamente realizadas. La positividad de estas pruebas no indica necesariamente que el alérgeno o alérgenos así identificados sean los agentes responsables de la patología, ya que pueden corresponder a sensibilizaciones subclínicas o ser causantes de otra patología diferente. Esta positividad también puede ocurrir en individuos con su enfermedad ya controlada. Por otra parte, aproximadamente el 10% de la población normal puede presentar IgE específica para un alérgeno, con pruebas cutáneas positivas sin clínica relacionada (sensibilización asintomática). Al contrario, puede haber pruebas cutáneas negativas con historia clínica positiva cuando la sensibilización está limitada al órgano de choque, lo que no es raro que ocurra al inicio de la sensibilización.

Salvo en los casos extremos de ausencia de sensibilización o bien de pacientes muy sensibilizados, los resultados de las pruebas cutáneas muestran una correlación débil con las determinaciones *in vitro* para el mismo alérgeno y en el mismo sujeto. Esta situación es lógica, si se tiene en cuenta, por una parte, que los alérgenos utilizados en cada procedimiento habrán sido estandarizados de forma diferente y, por otra parte, que el tamaño de las pruebas cutáneas depende no sólo de la cantidad de IgE específica, sino también de su afinidad de unión al mastocito, de la capacidad de liberación de mediadores por los mastocitos de paciente y de la reactividad de su piel a la histamina liberada. En conjunto, las pruebas cutáneas son más sensibles, pero menos específicas que la determinación de IgE sérica.

TABLA V. Fármacos inhibidores de pruebas cutáneas.*

Fármaco	Intensidad	Duración (días)
Astemizol	++++	7-45
Ketotifeno	+++	5-15
Ebastina	+++	3-10
Loratadina	+++	3-10
Mequitacina	+++	3-10
Terfenadina	+++	3-10
Imipramina	+++	3-10
Clemastina	+++	1-10
Hidroxicina	+++	1-10
Cetiricina	+++	3-10
Doxepina	++	3-10
Azelastina	++	3-7
Fenotiacina	++	1-5
Clorfeniramina	++	1-4
Prometacina	++	1-3
Tripelenamina	+	1-3
Ciproheptadina	+	1-3
Difenhidramina	+	1-3
Dopamina	+	
Antihistaminicos H2	-/+	
Corticoides (<1 sem)	-(+++ la tardía)	
Corticoides (>1 sem)	Posible	
Corticoides tópicos (<1 sem)	Local	
Cromonas	-	
Montelukast	-	
Teofilinas	-	
_agonistas inhalados	-	
_agonistas orales	-/+	
_bloqueantes	Aumentan	
Dopamina	-(sólo + histamina)	

Sin embargo, los factores más frecuentemente responsables de falsos positivos o de falsos negativos en las pruebas cutáneas son la técnica defectuosa y la utilización de alérgenos diagnósticos incorrectos. Pueden

producir falsos negativos los extractos alérgicos mal preparados o con falta de potencia, por estar caducados o mal almacenados. Producen falsos positivos los extractos alérgicos con alteraciones de pH o de osmolaridad y los que contengan o sean liberadores inespecíficos de histamina u otras sustancias vasoactivas. Otro factor a considerar en la producción de falsos negativos es la administración de fármacos inhibidores de la respuesta inmediata, como son aquéllos con actividad anti-H1 (tabla V). El control de positividad ayuda a detectar estas últimas situaciones.

7. BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. DEMOLY P, PIETTE V, BOUSQUET J. *In vivo methods for study of allergy: skin tests, techniques, and interpretation*. En: Adkinson NF Jr, et al, eds. *Middleton's Allergy. Principles and practice*. Philadelphia: Mosby, 2003; 631-643.
2. DOLEN WK, ED. *Skin testing. Immunology and Allergy Clinics of North America*, vol 21, No 2. Philadelphia: Saunders, 2001: 191-402.
3. DREBORG S, FREW A. *EAACI Position paper: Allergen standardization and skin tests*. *Allergy* 1993; 48(Supl 14): 48-82.
4. NELSON HS. *In vivo testing for immunoglobulin E-mediated sensitivity*. En: Leung DYM, Sampson HA, Geha RS, Szefer SJ. *Pediatric allergy: principles and practice*. St Louis: Mosby, 2003: 243-251.
5. NORMAN PS, PEEBLES RS JR. *In vivo diagnostic allergy testing methods*. En: Rose NR, de Macario EC, Folds JD, et al, eds. *Manual of Clinical Laboratory Immunology*. Washington: American Society for Microbiology Press, 1997: 875-880.
6. SASTRE SASTRE A, MORALES AMODEO C, PELÁEZ HERNÁNDEZ A. *Métodos diagnósticos (I). Pruebas cutáneas*. En: Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica, ed. *Tratado de Alergología e Inmunología Clínica*, tomo II. Madrid: Luzán 5 Ed, 1995; 297-331.
7. VALYASEUI MA, MADDOX DE, LI JTC. *Systemic reactions to allergy skin tests*. *Ann Allergy* 1999; 83: 132-136.