

UNIVERSIDAD DE NAVARRA. FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE ALERGOLOGÍA

Director: Prof. Dr. A. Oehling

EL ASMA BRONQUIAL Y SU DIAGNOSTICO A TRAVES DE LAS PRUEBAS INMUNOLOGICAS

Por el Dr. A. OEHLING

A través de los últimos decenios, diversas han sido las técnicas inmunobiológicas que han venido a enriquecer los métodos diagnósticos para la identificación del o de los antígenos responsables, en la etiología del asma bronquial alérgico. Sin embargo, sigue siendo una minuciosa y detenida anamnesis, la que en determinados casos nos guiará hacia el grado de agresividad del antígeno sospechoso y la que en definitiva nos dará una pauta para elegir la prueba de diagnóstico adecuada.

Para el diagnóstico y comprobación del antígeno responsable en el asma bronquial que nos ocupa, hay descritas en la literatura múltiples pruebas. Todas ellas se basan en la provocación del fenómeno antígeno-anticuerpo en un lugar fácil al control y a la valoración. Ahora bien: ¿cuál o cuáles han de ser las técnicas a utilizar para un diagnóstico inmuno-biológico exacto del alérgeno inhalante, alimentario o medicamentoso, responsable, por lo general, del broncoespasmo, en el enfermo que nos viene para su diagnóstico causal? Por orden de frecuencia son los antígenos inhalantes los que ocupan el primer lugar, seguidos de los alimentos en una proporción mucho menor; claro está que a estos últimos, en la infancia, hay que concederles tanta importancia como a los inhalantes. Por último, son los alérgenos medicamentosos los que, en determinados casos de asma bronquial, requieren una confirmación diagnóstica en la etiopatogenia del proceso asmático mediante las técnicas a nuestro alcance.

Siguiendo, pues, el orden de los alérgenos que entran en consideración en la etiología del asma bronquial, vamos a exponer el diagnóstico de los mismos mediante las diversas técnicas más convenientes en cada uno de estos grupos anti-génicos.

ANTIGENOS INHALANTES

Es precisamente en este grupo donde las diversas técnicas cutáneas de escarificación, *prick-test* e intradermorreacción, gozan del mayor prestigio por su gran fiabilidad diagnóstica. Sin embargo, es, a nuestro juicio y como ya también demostró HANSEN (4) y VAN DER BIJL (1), la intradermorreacción la que ofrece una mayor exactitud diagnóstica, por ser la que presenta un menor coeficiente de reacciones inespecíficas y falsas negativas. Como ya decíamos anteriormente, es la anamnesis

GRUPOS DE ANTIGENOS INHALANTES

- 1.- Polvo de casa
- 2.- Polen de arbusto
- 3.- " de árboles
- 4.- " de gramíneas
- 5.- " flores primavera-verano
- 6.- " " verano tardío-otoño
- 7.- Hongos aerógenos I
- 8.- " " II
- 9.- Lana
- 10.- Fibra vegetal
- 11.- Plumas
- 12.- Pelos de animales

FIG. 1

la que en muchos casos nos conduce hacia el alérgeno sospechoso, el cual se ve confirmado en las pruebas intradérmicas. Por el contrario, nos encontramos muy frecuentemente con que el interrogatorio no nos revela nada en este sentido y son entonces las pruebas cutáneas las que nos muestran una serie de sensibilizaciones insospechadas. El hallazgo de una reacción de tres a cuatro cruces no siempre corresponde a una sensibilización actual, a la cual haya que responsabilizar la etiología del asma en cuestión, sino que bien puede tratarse de una sensibilización apatógena o muda. Es entonces cuando es llegado el momento de llevar a cabo

PROBABILIDAD DIAGNOSTICA CON LAS DIFERENTES TECNICAS "IN VITRO" ANTIGENOS INHALANTES

ANTIGENO	Fij. de complem.	Microprec.	Boyden
POLVO DE CASA	$\frac{7}{12}$ 0,58	$\frac{4}{12}$ 0,33	$\frac{0}{12}$ 0
POLEN GRAMINEAS	$\frac{10}{13}$ 0,76	$\frac{4}{13}$ 0,30	$\frac{4}{13}$ 0,46

FIG. 2

una prueba de provocación inhalativa con el antígeno problema, siguiendo para ello las técnicas descritas por GRONEMEYER y FUCHS (3), WENER (17), CORTADA (2) y otros autores.

Para el diagnóstico con antígenos inhalantes mediante las pruebas intracutáneas y teniendo en cuenta lo expuesto, se hace recomendable practicar las mismas de una forma rutinaria en todos los asmáticos, con los principales grupos de alérgenos que, por lo general, conducen a una sensibilización (fig. 1). Sólo de esta forma es cómo podremos llevar a cabo un diagnóstico más exacto del asma

TABLA DE PROBABILIDADES DE LOS TEST DE DIAGNOSTICO				
	T. I.	P. K.	T. M.	T. I. + P. K.
CACAO	0,50	0	0	0
CARNES	1	0,60	0,30	0,60
FRESA	1	0,60	0,30	0,60
HUEVO	0,92	0,60	0,40	0,50
LECHE	0,85	0,58	0,40	0,53
LEGUMBRES	0,63	0,45	0,30	0,45
MARISCOS	0,60	0,40	0,20	0,40
PESCADO AZUL	0,69	0,40	0,30	0,40
PESCADO AZUL	0,50	0,30	0,50	0,20
PLATANO	0,80	0,43	0,30	0,40
VALOR MEDIO	0,74	0,45	0,30	0,40

FIG. 3

bronquial alérgico. Por lo que a los pretendidos peligros que la realización de las pruebas intradérmicas concierne, hemos de decir que éstos son prácticamente inexistentes cuando se toman las debidas precauciones: dilución del antígeno problema cuando por la anamnesis se sospeche una intensa sensibilización, o bien la práctica de una cutirreacción previa.

Teniendo en cuenta la relativa exactitud de las pruebas de diagnóstico antedichas, en determinados casos en los que, por ejemplo, la anamnesis nos refiere la patogeneidad de un antígeno inhalante determinado, transcurriendo la intradermorreacción de una forma negativa o, por el contrario, descubriendo una reac-

PROBABILIDAD DIAGNOSTICA CON LAS DIFERENTES TECNICAS "IN VITRO"
ANTIGENOS ALIMENTARIOS

ANTIGENO	Fij.de complem.	Microprec.	Boyden
HUEVO	$\frac{8}{10}$ 0,80	$\frac{4}{10}$ 0,40	$\frac{7}{10}$ 0,70
LECHE	$\frac{6}{7}$ 0,85	$\frac{2}{7}$ 0,22	$\frac{3}{7}$ 0,71
PESCADO	$\frac{4}{5}$ 0,80	$\frac{1}{5}$ 0,20	$\frac{1}{5}$ 0,20

FIG. 4

ción intensamente positiva, el diagnóstico inmunobiológico del asma bronquial se ha visto enriquecido en los últimos decenios por una serie de técnicas «in vitro». Los métodos de exploración serológica se apoyan en la unión del antígeno con el anticuerpo y en sus alteraciones fisicoquímicas consecutivas. El fin que con ellas se pretende es la objetivación de antígenos o de anticuerpos, o, en su caso, su determinación cuantitativa. Ya en otros trabajos hemos expuesto (10), (11), (15), los fundamentos de estas técnicas y su utilidad diagnóstica en relación con los antígenos inhalantes.

RESULTADOS OBTENIDOS MEDIANTE EL TEST DE FIJ. DE COMPLEMENTO
EN ALERGOSIS ALIMENTARIAS

HISTORIA Nº	HUEVO	HISTORIA Nº	LECHE	HISTORIA Nº	PESCADO AZUL
15452	negativa	9948	20 u.	12156	negativa
15435	15 u.	15551	negativa		
14768	15 u.	14788	negativa	13938	15 u.
12156	20 u.	15943	15 u.		
15943	30 u.	12749	negativa	16533	30 u.
14713	20 u.	5724	20 u.	5724	15 u.
12741	negativa	16275	30 u.		
5724	15 u.	13005	30 u.	12306	20 u.
16275	negativa	13022	30 u.		
12099	30 u.	13358	15 u.	12691	20 u.
13022	40 u.	8243	20 u.		
14707	20 u.	16533	15 u.	13022	15 u.
14859	20 u.	11869	40 u.		
14001	15 u.	8917	20 u.	2039	15 u.
16392	15 u.	14036	negativa		
13790	negativa	14081	15 u.	15551	negativa
11869	30 u.				
15205	20 u.				

FIG. 5

Al objeto de estudiar el valor real de las pruebas intracutáneas en pacientes afectos de alergosis a inhalantes con el resultado obtenido mediante las técnicas «in vitro», y con el propósito de ver la utilidad que nos prestan en la clínica, llevamos a cabo un estudio comparativo (16). Para ello escogimos un grupo de pacientes con historia claramente definida, así como con un resultado intensamente positivo en las pruebas intradérmicas y comparando estos resultados con los obtenidos en el test de fijación de complemento, microprecipitinas y test de BOYDEN. En definitiva, lo que pretendió fue determinar, por una parte, una vez más, la fiabilidad del test intracutáneo, así como, por otra, precisar la utilidad

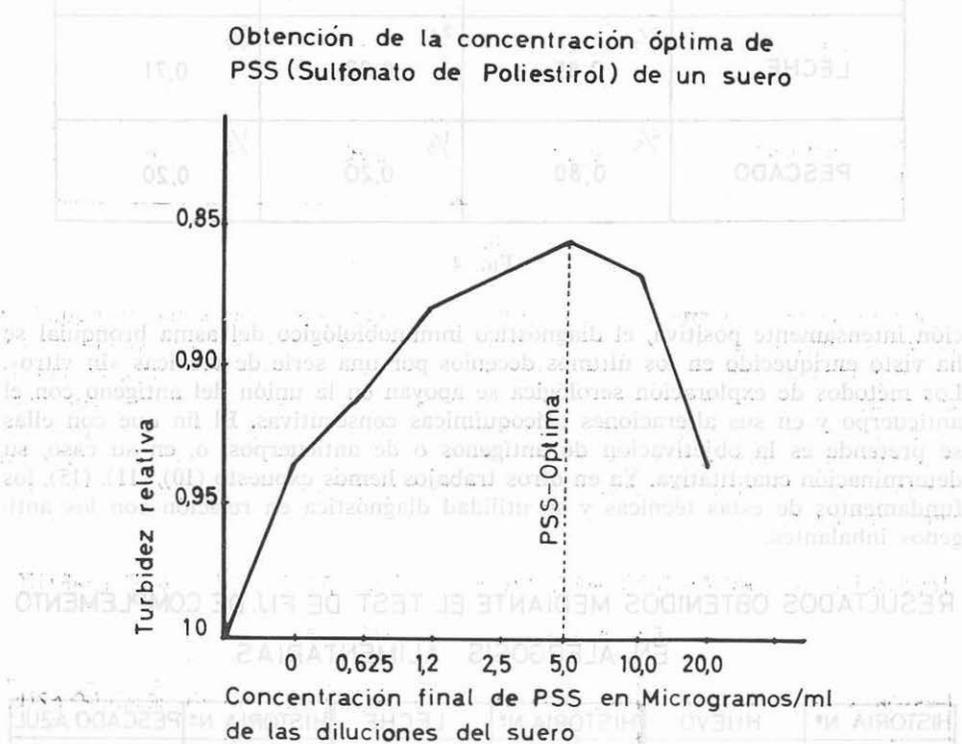


Fig. 6

diagnóstica de tales técnicas en las alergopatías respiratorias. Como prototipo de antígenos inhalantes, y por ser éstos los que ofrecen el mayor coeficiente de sensibilización, se eligieron el polvo de casa y una mezcla de los principales pólenes de gramíneas. El total de sueros utilizados fue de 12 para el polvo de casa, y 13 para los pólenes.

En la figura 2 se expone la probabilidad diagnóstica de cada técnica por separado según el antígeno utilizado. Así, por ejemplo, vemos que en el caso del antígeno polvo de casa, la probabilidad diagnóstica del test de fijación de complemento es de 0,58; esta cifra equivale a un porcentaje de reacciones positivas del 58 %.

En cuanto a la probabilidad diagnóstica frente a los pólenes, el método más específico es asimismo el de fijación de complemento que nos ofrece un 76 % de reacciones positivas.

En definitiva, y a través de lo expuesto es el test intracutáneo, el que en realidad nos ofrece una mayor fiabilidad diagnóstica, no porque sea más exacto que

las técnicas «in vitro», sino porque a través del mismo detectamos específicamente los anticuerpos reagínicos. Las técnicas serológicas nos detectan anticuerpos no reagínicos, que si bien indican un cierto grado de sensibilización, no siempre corren paralelos con los anticuerpos reagínicos específicos directamente responsables en la mayoría de los casos del broncoespasmo. Otro inconveniente que presentan las técnicas «in vitro» más usuales y más aconsejables, como son las de fijación de complemento, según las técnicas de DONNELLEY o de KOLMER y el test de BOYDEN, es que, por ser sumamente compleja la preparación de los antígenos en cada caso, sólo son posibles en clínicas con laboratorios especializados.

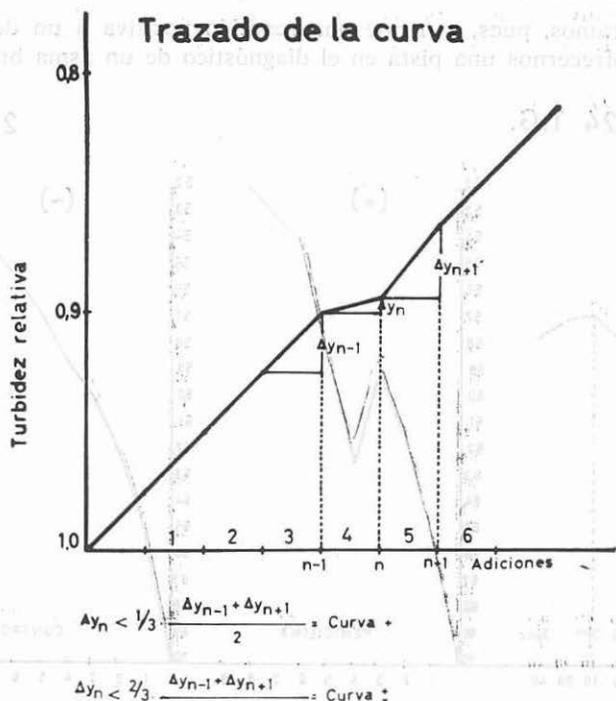


FIG. 7

Por último es por todos conocido el valor que, como confirmación de una intradermorreacción positiva, tiene la prueba de transmisión pasiva de PRAUSNITZ-KÜSTNER, aunque, naturalmente, queda limitada a los casos de alergia reagínica y, por las dificultades que su realización plantea, no puede ser considerada como una técnica de rutina.

ANTIGENOS ALIMENTARIOS

Ya en otros trabajos hemos insistido repetidas veces sobre la importancia que tienen los alérgenos alimentarios en la etiología del asma bronquial. Como quiera que el Dr. SÁNCHEZ-CUENCA nos va a hablar sobre este problema en relación a nuestro criterio, no creo, pues, conveniente distraer su atención en este sentido.

En determinadas circunstancias, sobre todo cuando se trata de antígenos haptenos, las técnicas usuales de diagnóstico no son capaces de evidenciar la reacción antígeno-anticuerpo con el presunto antígeno, frecuentemente en estre-

cha relación con la anamnesis. Tal vez sea éste uno de los principales problemas que se nos plantea en las alergias alimentarias y muy concretamente en el diagnóstico de las mismas mediante las pruebas intracutáneas con antígenos alimentarios. Es precisamente en este tipo de alergias, donde las pruebas intracutáneas de diagnóstico dan un mayor porcentaje de error, siendo incluso numerosos los autores que desprecian estas pruebas con alimentos. El que una reacción cutánea sea negativa a un determinado alimento, no excluye, naturalmente, que el mismo no sea agresivo para el paciente. La circunstancia de que las intradermorreacciones fallen frecuentemente en sentido negativo, ha conducido al mismo tiempo a una depreciación de la frecuencia de las alergias alimentarias.

Nos encontramos, pues, con que una reacción positiva a un determinado alimento puede ofrecernos una pista en el diagnóstico de un asma bronquial de ori-

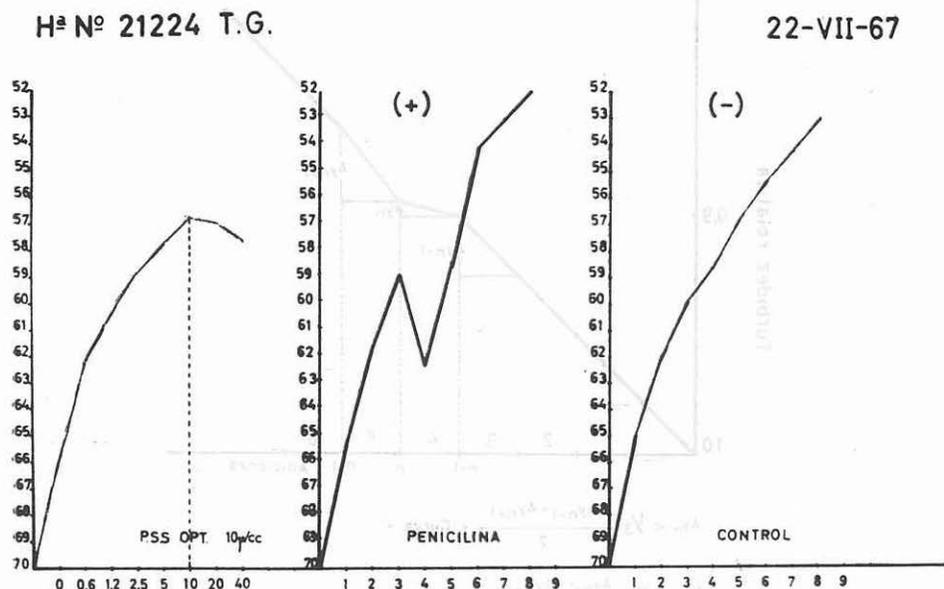


FIG. 3

gen alimentario; los resultados, como es lógico, habrá que valorarlos con un criterio suficientemente crítico, ya que, al igual que una reacción negativa, no elimina en absoluto la existencia de una sensibilización alimentaria, por los mismos motivos tampoco podrá darnos una pista segura una reacción positiva.

Concedemos una gran importancia a las pruebas cutáneas realizadas con alimentos, de tal forma que rutinariamente se practican con 12 de los principales grupos de antígenos alimentarios en todos nuestros enfermos afectados de asma bronquial y reacciones broncoespásticas. De esta forma llegamos a descubrir muy frecuentemente antígenos alimentarios cuya ingestión traía consigo la reacción hiperérgica en el bronquiolo, ignorándolo la mayoría de las veces los mismos pacientes.

Como quiera que ha sido sumamente discutido hasta ahora el diagnóstico de estas alergias mediante las pruebas intracutáneas, hace ya varios años nos decidimos a estudiar cuál era el porcentaje de fiabilidad diagnóstica de esta técnica con los antígenos citados. En un primer trabajo (15), y con el suero procedente

de 31 pacientes (fig. 3), la probabilidad diagnóstica del test intracutáneo era del 74 %, mientras que la prueba de P. K. sólo arrojó un porcentaje del 45 %.

Posteriormente, y para tratar de ver la utilidad que nos podían prestar las técnicas «in vitro» antes citadas en el diagnóstico de la alergia alimentaria, llevamos a cabo el mismo proceder que habíamos empleado para los antígenos inhalantes con el suero de 22 pacientes y en los que, aparte de una anamnesis sumamente positiva, las pruebas intracutáneas nos habían dado resultados de 3 a 4 cruces (15). En la figura 4 puede verse cómo es el test de fijación de complemento el que nos ofrece una mayor fiabilidad diagnóstica, con porcentajes del 80 al 85 %. Ante este hecho decidimos ampliar esta casuística utilizando el suero de 43 pacientes, con los resultados que se exponen en la figura 5. Nuevamente pu-

H^a N^o 2231 T.L.

5-V-67

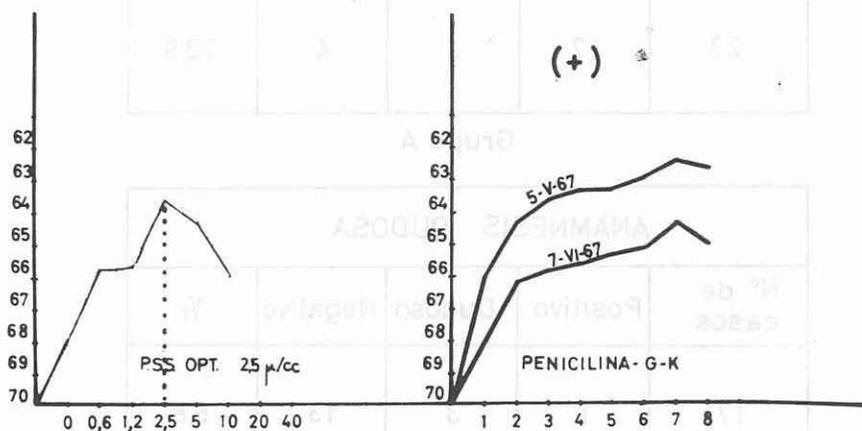


FIG. 9

dimos comprobar cómo el test de fijación de complemento era el que nos ofrecía una mayor probabilidad diagnóstica.

Sin embargo, en la experimentación animal, y tal vez porque los títulos que se consiguen sensibilizando conejos con ovoalbúmina sean muy superiores a los que presenta el individuo alérgico, los resultados obtenidos con el test de BOYDEN son sumamente satisfactorios. Así, pues, y tras todo lo expuesto, son las pruebas intracutáneas las más aconsejables para el diagnóstico con los antígenos citados.

ANTIGENOS MEDICAMENTOSOS

El interés e importancia que día a día van adquiriendo los problemas que plantea el asma bronquial consecuente a alergias medicamentosas ha aumentado considerablemente, sobre todo en el último decenio. Pero si éstos han ganado en importancia en la clínica actual, mayor aún es la del problema diagnóstico de las mismas mediante las técnicas inmuno-biológicas hoy en día a nuestro alcance. A través de las técnicas más usuales, la probabilidad diagnóstica con los distintos

medicamentos es sumamente inferior a la que se obtiene con otros tipos de alérgenos.

Las técnicas cutáneas, además de ser muy peligrosas, no aportan en la mayoría de los casos una ayuda eficaz, dada la inconstancia de sus resultados. Las más importantes, por su facilidad de ejecución y su simplicidad, son las «intra-dermorreacciones», verdadero caballo de batalla diagnóstico para el alergólogo. Sin embargo, este tipo de pruebas, que en otros terrenos de la alergología han demostrado su indiscutible valía, como ya hemos expuesto anteriormente, se utilizan cada vez menos en el campo concreto de las alergopatías medicamentosas. Y ello por dos razones fundamentales: por un lado, por su poca fiabilidad, ya que en la mayoría de los casos sólo se obtienen reacciones positivas cuando existe

ANAMNESIS FUERTEMENTE POSITIVA				
Nº de casos	Positivo	Dudoso	Negativo	%
23	17	2	4	73,9

Grupo A

ANAMNESIS DUDOSA				
Nº de casos	Positivo	Dudoso	Negativo	%
17	1	3	13	5,8

Grupo B

Fig. 10

una gran sensibilidad por parte del sujeto; tenemos, por último, por otro lado, el elevado porcentaje de reacciones positivas inespecíficas.

En cuanto a los tests epicutáneos, si bien son más inofensivos son asimismo poco fiables, salvo en individuos con crisis asmáticas muy intensas y en los que paralelamente predomina la sintomatología cutánea.

La valoración y ponderación de todas las dificultades y desventajas anteriormente citadas, condujo ya hace bastante tiempo a intentar determinar en el tubo de ensayo la existencia de anticuerpos específicos frente a determinados medicamentos en el suero de los enfermos alérgicos. Teniendo en cuenta las dificultades ya expuestas y la responsabilidad que supone para el clínico el establecer un diagnóstico preciso, dada la trascendencia que todo ello puede tener para el futuro del paciente, es por lo que desde hace algunos años venimos preocupándonos por este problema, tratando de encontrar el o los métodos que nos permitan un diag-

nóstico más exacto. De todas las técnicas revisadas ha sido la técnica nefelométrica en dos etapas, de HOIGNE, la que más interés ha despertado en nosotros, a la vista de los excelentes resultados por él comunicados en sus distintos trabajos (5, 6, 7, 8, 9).

Esta técnica está basada en una reacción en dos etapas: la primera etapa lleva a la determinación de la concentración óptima de la sustancia utilizada capaz de precipitar las proteínas a altas diluciones. Dicha sustancia es el Sulfonato de Poliesterol (PSS). La segunda etapa conduce a la reacción entre el suero y el medicamento dentro de la concentración óptima conseguida de la sustancia ya citada. Así, pues, este método utiliza las variaciones que en la densidad óptica del suero de un sujeto alérgico a un determinado medicamento se producen cuando se le adiciona éste en concentraciones sucesivamente crecientes y mezclado a partes iguales con PSS (figs. 6, 7, 8, 9).

En varios trabajos ya publicados (12, 13, 14) dimos a conocer los resultados que hemos obtenido con esta técnica. La misma arrojó un 73,9 % de resultados positivos en 23 pacientes con anamnesis fuertemente positiva, y sólo del 5,8 % en aquellos en que la anamnesis era dudosa (fig. 10). A través de estos resultados podemos aventurarnos a decir que hoy en día es una de las técnicas que más recomendable se hace en el diagnóstico de la alergia medicamentosa. El 73,9 % de curvas positivas conseguidas nos da una probabilidad diagnóstica muy superior a todos los demás métodos. No obstante, la complejidad de esta técnica limita su empleo, ya que para su manipulación se requieren una instalación adecuada y, sobre todo, un personal especializado y familiarizado con esta clase de técnicas.

A través de todo lo expuesto hemos podido ver las dificultades que se nos plantean en el diagnóstico del asma bronquial mediante las distintas técnicas inmunobiológicas. Salvo en el caso de los antígenos medicamentosos, y por las razones ya expuestas, son las pruebas intradérmicas hoy por hoy nuestra mejor ayuda diagnóstica. Confiamos, pues, en que la moderna inmunología llegue a brindarnos en su día métodos prácticos y eficientes capaces de evidenciar nos sensibilizaciones a los antígenos citados, con mucha más seguridad que los métodos de rutina de que actualmente nos valemos.

BIBLIOGRAFIA

1. VAN DER BIJL, W. J. F.: *Studies on the technique of skin testing in allergy*. H. E. Stenfert Kroese N. V., Leiden, 1960.
2. CORTADA, J. M.: *Nuevas aportaciones a la técnica del aerosoltest en el diagnóstico del asma bronquial*. VII Congreso Español de Alergia, ed. Liade, 1966.
3. GRONEMEYER, W., y FUCHS, E.: *Der inhalative Antigen-Pneumometrie-Tests als Standard-Methode in der Diagnose allergischer Krankheiten*. «Int. Arch. Allergy», 14, 217, 1959.
4. HANSEN, K.: *Klinische Diagnostik bei allergischen Krankheiten*, en: «Allergie», hg. K. Hansen, Georg Thieme, Verlag, Stuttgart, 3, Aufl., 1957.
5. HOIGNE, R.; GROSSMANN, W., y STORCK, H.: *Neue serologische Methode zum Nachweis von Sensibilisierungen auf Allergene*. «Schweiz. med. Wschr.», 85, 578, 1955.
6. HOIGNE, R.: *Die Kombination von serologisch-nephelometrischer Methode und Polystyrol-Latex-Technik bei Arzneimittell allergien*. «Helv. med. Acta», 25, 422, 1958.
7. HOIGNE, R.; HUBERSTOLLER, E.; COLEY, G.; RODRÍGUEZ, F., e ISLIKER, H.: *Vergleichende nephelometrische Untersuchungen von präzipitierenden Antiseren und Seren von Patienten mit medikamentöser Allergie*. «Schweiz. med. Wschr.», 88, 331, 1958.
8. HOIGNE, R.: *Die serologisch-nephelometrische Methode zur Untersuchung medikamentöser Allergien*. «Schweiz. med. Wschr.», 91, 1148, 1961.
9. HOIGNE, R.: *Arzneimittell allergien*. Verlag Hans Huber Bern/Stuttgart, 1965.
10. OEHLING, A.: *Bases inmunológicas en el diagnóstico de las enfermedades alérgicas*. VII Congreso Español de Alergia, ed. Liade, 1966.
11. OEHLING, A.: *Valoración crítica de las distintas técnicas de diagnóstico en las alergias alimentarias*. II Coloquio de Alergología, Universidad de Navarra (en prensa).
12. OEHLING, A., y SÁNCHEZ-CUENCA, J. M.: *Erfahrungen mit der Zweistufenmethode nach Haigné zur Diagnostik von Arzneimittell allergien*, en: «Diagnose von Arzneimittell allergien», et. W. Raab y H. Kleinsorge, Urban & Schwarzenberg, 1968.
13. OEHLING, A., y SÁNCHEZ-CUENCA, J. M.: *Problematik bei der Diagnostik der Arzneimittell allergosen unter besonderer Berücksichtigung der Zweistufenmethode nach Haigné*. «Allergie & Asthma», 14, 12, 1968.
14. OEHLING, A., y SÁNCHEZ-CUENCA, J. M.: *El diagnóstico de las alergias medicamentosas mediante técnicas nefelométricas*. «Arch. Argent. de Alergia», 6, 27, 1968.
15. OEHLING, A., y SUBIRÁ, M. L.: *Beurteilung der verschiedenen Laboratoriums-Diagnosetechniken bei Nahrungsmittell allergosen*, en: «Allergie- u. Immunitätsforschung», vol. I, ed. E. Letterer y W. Gronemeyer, Schattauer-Verlag Stuttgart, 1965.
16. OEHLING, A., y SUBIRÁ, M. L.: *Utilidad del test de fijación de complemento en el diagnóstico de la alergia alimentaria*. VII Congreso Español de Alergia, ed. Liade, 1966.
17. WERNER, M.: *Klinische Diagnostik bei allergischen Krankheiten*, en: «Lehrbuch der klinischen Allergie», ed. K. Hansen y M. Werner, Georg-Thieme-Verlag Stuttgart, 1967.