

INVESTIGACIÓN CLÍNICA

COMPARACIÓN DE PHADIATOP Y PRUEBAS CUTÁNEAS EN 130 PACIENTES CON SOSPECHA DE RINITIS ALÉRGICA

J. MONTOJO, L. RUBIO

UNIDAD ORL. HOSPITAL RUBER INTERNACIONAL. MADRID.

RESUMEN

O *bjetivo:* Determinar el grado de concordancia en los resultados de las pruebas alérgicas cutáneas (*prick-test*) y la determinación de IgE específica de screening (Phadiatop) en una muestra de pacientes con sospecha de rinitis alérgica (RA). *Material y Método:* Estudio prospectivo de 130 pacientes con sospecha de rinitis alérgica, en los que se realizó *prick-test* y Phadiatop, comparando el grado de concordancia de los resultados de ambas pruebas. *Resultados:* Los resultados de ambas pruebas coincidieron en 118 pacientes (89%). Se produjeron fal-

sos negativos y falsos positivos con ambos métodos. *Conclusiones:* El diagnóstico de rinitis alérgica se basa en una historia clínica pormenorizada complementada con *prick-test*. El *prick-test* se considera la principal prueba diagnóstica en esta patología. En casos seleccionados está indicado completar el estudio con la determinación de IgE específica en sangre frente a los alérgenos sospechosos. El Phadiatop es una prueba de IgE específica para múltiples alérgenos cuya principal utilidad es como prueba de screening en RA, principalmente a nivel ambulatorio.

PALABRAS CLAVE: Rinitis alérgica. Phadiatop. Pruebas alérgicas cutáneas.

ABSTRACT

COMPARISON OF PHADIATOP AND SKIN TESTS IN 130 PATIENTS WITH SUSPECTED ALLERGIC RHINITIS

A *im:* To establish the degree of coincidence in the results obtained from allergic skin-tests (*prick-test*) and the screening determination of specific IgE (Phadiatop) on a sample of patients with suspected allergic rhinitis (AR). *Material and Methods:* Prospective study of 130 patients with suspected AR, on whom we carried out *prick-test* and Phadiatop, comparing the results of both tests. *Results:* The results of both tests were similar in 118 patients (89%). There were false negatives and fal-

se positives with both methods. *Conclusions:* The diagnosis of AR is based on a precise clinical history, complemented with *prick-testing*. The *prick-test* is considered the main test for the diagnosis of AR. In selected cases it is indicated to complete the study with the determination of serum specific IgE against the suspected allergens. The Phadiatop test is a specific IgE test for multiple allergens being its main use as a screening test in AR, mainly for outpatient cases.

KEY WORDS: Allergic rhinitis. Phadiatop. Allergic skin tests.

Correspondencia: José Montojo Woodeson. Rodríguez de Arias, 3. 1ºC. 07011 Palma de Mallorca.

Fecha de recepción: 17-1-2003

Fecha de aceptación: 28-8-2003

INTRODUCCIÓN

La rinitis alérgica (RA) es una patología que afecta en torno al 10-20% de la población adulta en nuestro medio¹, con una repercusión importante en la calidad de vida de los pacientes². Estos pacientes consultan en muchos casos al otorrinolaringólogo en primer lugar, por lo que son atendidos con frecuencia en nuestras consultas.

El diagnóstico de la RA se basa en la historia clínica y en la realización de pruebas alérgicas cutáneas, principalmente el *prick-test*, considerada en la actualidad la principal prueba diagnóstica en esta patología^{3,4}. La realización e interpretación del *prick-test* debe ajustarse a las normas aceptadas internacionalmente⁵. La sensibilidad de esta prueba se ha estimado según los estudios en 95-98% y la especificidad en 94-98%^{6,7}.

El Phadiatop es una prueba de screening que determina en sangre periférica la IgE específica frente a un grupo de alérgenos. Dicha batería incluye los neumoaérgenos más frecuentes en RA. Con esta prueba podemos objetivar en sangre periférica si el paciente está sensibilizado frente a alguno de los alérgenos incluidos en la batería de screening, aunque no podremos saber a cuál de ellos si no realizamos otras pruebas. Los trabajos publicados cifran la sensibilidad y la especificidad de esta prueba por encima del 85%⁹⁻¹⁵.

El objetivo de nuestro trabajo es comparar los resultados del *prick-test* con los del Phadiatop en un grupo de pacientes con sospecha de RA y evaluar el grado de coincidencia entre los resultados de ambas.

MATERIAL Y MÉTODO

Se ha realizado un estudio prospectivo en 130 pacientes de 15 o más años de edad que consultaban por obstrucción nasal subjetiva, rinorrea acuosa y /o estornudos en salvas. Se han incluido pacientes con sintomatología estacional o perenne indistintamente. Se han excluido los casos con sospecha de exposición ocupacional por constituir un grupo con características clínicas específicas. Los pacientes que recibían algún tratamiento que pudiera interferir con los resultados de las pruebas eran citados después de un periodo sin tomar la medicación, que varía según el fármaco (p.ej. para

Tabla 1: Extractos alérgicos utilizados en la batería estandarizada del *prick test*

Concentración de 100 HEP/ml (HEP: *histamine equivalent in prick testing*). Laboratorios Inmunal/Probelte Pharma:

- Gramíneas salvajes: géneros *Agrostis*, *Anthoxanthum*, *Dactylis*, *Festuca*, *Holcus*, *Lolium*, *Phleum* y *Poa*
- Gramíneas cultivadas: géneros *Hordeum*, *Secale* y *Triticum*
- Cizañas: géneros *Artemisia*, *Plantago* y *Rumex*
- Árboles: géneros *Platanus* y *Olea*
- Urticáceas: género *Parietaria*
- Quenopodiáceas: género *Salsola*
- Hongos: género *Alternaria*
- Ácaros del polvo: *Dermatophagoides pteronyssinus* y *D. farinae*.
- Epitelio de perro y gato

antihistamínicos de primera generación, 2-4 días y para los de segunda generación, 1 semana en general, salvo para el astemizol 6-8 semanas^{8, 16,17}).

Todos los pacientes se sometieron a tres etapas diagnósticas:

1.- Historia clínica detallada. Con cada paciente se rellenó un cuestionario preestablecido para no dejar de interrogar sobre todos los aspectos relevantes para el diagnóstico alergológico: antecedentes personales y familiares relacionados con alergia¹⁸, tiempo de evolución, síntomas, variación estacional y con el ambiente, etc.

2.- *Prick test*. Las normas internacionales publicadas especifican los criterios de positividad⁵, considerando como resultado positivo cuando la pápula es mayor o igual a 3 mm de diámetro o 3 mm mayor que el control negativo. Se emplearon extractos alérgicos estandarizados proporcionados por laboratorios Inmunal/Probelte Pharma. En todos los pacientes se realizó una batería con los neumoaérgenos más frecuentes en nuestro medio¹⁹ (tabla 1). Para los alérgenos polínicos hemos comprobado su prevalencia con la información aportada por la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid²⁰.

3.- Phadiatop. "Phadiatop" es el nombre comercial de una prueba de screening de-

Tabla 2

PRICK	PHADIATOP	Nº de individuos	Total coinciden	Total no coinciden
Negativo	Negativo	77	118 (89%)	12 (11%)
Positivo	Positivo	41		
Positivo	Negativo	6		
Negativo	Positivo	6		

sarrollada por laboratorios *Pharmacia Diagnostics*²¹. En esta prueba se realiza una determinación de IgE específica en el suero del paciente frente a una mezcla de alérgenos, que comprende las proteínas o fracciones proteicas de los neuroalérgenos más frecuentes en nuestro medio. Dicha determinación se lleva a cabo con el sistema UniCAP, una variante del RAST que le supera en sensibilidad manteniendo la especificidad. Por motivos de confidencialidad comercial, el laboratorio no especifica qué neuroalérgenos concretos incluye en esta batería. Según el propio laboratorio, se incluyen en torno a los 100 neuroalérgenos, por lo que es una prueba útil como screening, de forma que si sale negativa podemos afirmar con un alto grado de seguridad que no tiene IgE específica elevada frente a neuroalérgenos^{22,23}. Para realizar la prueba se extraen 5 ml de sangre con sistema de anticoagulación (sistema Monovette, laboratorios Sarstedt). A continuación se centrifuga la muestra en la misma jeringa de extracción a 7000 rpm durante 15 minutos, extrayendo el plasma del sobrenadante e introduciéndolo en un tubo de ensayo pequeño. El tubo de ensayo con el plasma se introduce en el espacio reservado al efecto de la máquina de UniCAP proporcionada por laboratorios *Pharmacia Diagnostics* (Fig. 1), cuyo sistema computerizado nos indica los reactivos que debemos añadir, para a continuación realizar la determinación de forma totalmente automatizada. El resultado de dicha determinación puede obtenerse en forma de concentración de IgE específica o como "positivo/negativo", tomando como positivo a partir de una determinada concentración, 0.35 kU/l²⁴.

Recientemente se ha comercializado en España un test de atopia, Phadiatop Infant, test que está indicado en niños entre 0 y 4 años²⁵⁻²⁷. Según el laboratorio, Phadiatop Infant es un test de identificación atópica que contiene todos los antígenos responsables en un 98% de las patologías alérgicas que sufren los niños en esta edad⁹.

Todos los pasos diagnósticos se realizaron en la propia consulta ORL. En la mayoría de los pacientes se completó el estudio con rinomanometría anterior, y en casos seleccionados con endoscopia nasal y/o determinación de la citología del moco nasal.

RESULTADOS

El rango de edad de la muestra estudiada fue de 15-72 años, con una media de 38 años. Por grupos de edad, se incluyeron 18 sujetos entre 15-25 años, 41 entre 26-35 años, 38 entre 36-45 años, 19 entre 46-55 años, 11 entre 56-65 y 3 entre 65-72 años. Se estudió a 71 mujeres y 59 varones.

Al realizar el *prick-test* y el Phadiatop a los 130 sujetos de estudio, se obtuvieron cuatro posibles resultados (tabla 2):

1. *Prick-test* negativo y Phadiatop negativo: 77 sujetos.

2. *Prick-test* positivo y Phadiatop positivo: 41 sujetos.

El total de sujetos en que coincidieron las dos pruebas fue de 118 (89%).

3. *Prick-test* positivo y Phadiatop negativo: 6 sujetos.

4. *Prick-test* negativo y Phadiatop positivo: 6 sujetos.

El total de sujetos en que no coincidieron las dos pruebas fue de 12 (11%), 5 varones y



Figura 1. UniCAP: Preparación de un "ensayo" para determinar la IgE específica en varias muestras de suero.

7 mujeres, sin que fuese significativa la diferencia entre ambos sexos. Tampoco se objetivó una mayor incidencia significativa en un grupo de edad determinado.

DISCUSIÓN

La historia clínica es la base del diagnóstico en RA y nos orienta sobre las exploraciones complementarias que debemos realizar y cómo realizarlas. Habitualmente establecemos la sospecha diagnóstica de RA en pacientes con alguno de estos síntomas: obstrucción nasal subjetiva, rinorrea acuosa bilateral o estornudos en salvas. Son muy frecuentes también el prurito nasal, la asociación con síntomas de conjuntivitis y los antecedentes familiares o personales de otros síntomas alérgicos (erupciones cutáneas, intolerancia a fármacos, etc.)²⁸.

En la actualidad se considera que la principal prueba diagnóstica de la RA es el *prick-*

test, que realizamos habitualmente a todos los pacientes con sospecha de RA, salvo que esté contraindicado (tabla 3). La determinación de IgE específica está indicada en casos en que esté contraindicado el realizar pruebas cutáneas o no se disponga de ellas y en caso de persistir la duda diagnóstica después de realizar la historia clínica y pruebas cutáneas.

La determinación de IgE específica requiere una punción venosa para poder extraer la muestra de sangre del paciente, tiene un precio más elevado y se necesita un tiempo mayor para obtener el resultado que con el *prick-test*. En la tabla 4 se muestran las principales ventajas y desventajas de estas dos pruebas. Es importante resaltar que, en caso de positividad, estas pruebas tan sólo indican la presencia de IgE específica, bien sobre la superficie de los mastocitos y células cebadas de la piel en el caso del *prick-test* o bien circulantes en la sangre en la determinación de IgE específica, sin que implique necesi-

Tabla 3: Situaciones en que no se debe realizar pruebas cutáneas o sus resultados no son valorados

- Paciente con síntomas alérgicos agudos, especialmente asmáticos
- Hiperreactividad cutánea
- Dermopatías
- Niños pequeños poco colaboradores
- Toma reciente de fármacos que alteren la respuesta (antihistamínicos, β -bloqueantes)

riamente que la clínica del paciente se deba a ese alérgeno⁴.

En los últimos años, los laboratorios que comercializan los reactivos necesarios para realizar las determinaciones de IgE específica han desarrollado mezclas de alérgenos para un único soporte de celulosa²⁹. De esta forma, podemos determinar con una sola prueba si el paciente presenta en sangre IgE específica frente a alguno de los alérgenos de la mezcla e identificando aquellos individuos que requieren un estudio más detallado. Se podría igualmente hacer dicha determinación de forma desglosada, pero esto encarecería notablemente la exploración. El Phadiatop es una de estas mezclas de alérgenos, de especial interés en RA por contener la mayoría de los neumoaérgenos presentes en nuestro medio, alrededor de 100. Es por ello que su utilidad principal sea como prueba de screening, principalmente en el ámbito ambulatorio de la medicina primaria, de forma que si diera un resultado negativo podríamos estar razonablemente seguros de que el paciente no presenta IgE específica en sangre frente a neumoaérgenos.

Estudios previos han puesto de manifiesto la fiabilidad de Phadiatop como prueba diagnóstica, con una sensibilidad y especificidad por encima del 85%⁹⁻¹⁵. En casos en que no se pueda realizar un *prick-test*, esta prueba podría ser la primera exploración complementaria después de realizar la historia clínica, principalmente en casos con clínica poco sugerente de RA pero en los que queramos descartar con un nivel alto de seguridad el componente atópico del paciente; en caso de negatividad, se podría interrumpir nuestra

Tabla 4: Ventajas y desventajas del *prick-test* y del Phadiatop

-PRICK TEST-

- | | |
|-----------------|--|
| A) Ventajas: | Fácil realización en la consulta
Resultado rápido (15-20 minutos)
Elevada especificidad, algo menor sensibilidad
Barato |
| B) Desventajas: | Posibilidad de reacciones anafilácticas (muy raras)
No realizable en casos de hipo/hiperreactividad cutánea |

-PHADIATOP-

- | | |
|-----------------|---|
| A) Ventajas: | Riesgo nulo para el paciente
Permite el estudio de más alérgenos en un solo tiempo (screening) |
| B) Desventajas: | Prueba cara
Punción para la extracción de sangre
Demora en los resultados
Desconocimiento de alérgeno sensibilizante |

búsqueda de patología alérgica en este punto. En caso de positividad o si persiste la sospecha, completaríamos el estudio.

La cuantificación de IgE sérica total se considera de escaso interés en el diagnóstico de RA, ya que un porcentaje elevado de los pacientes con RA presentan unos niveles normales, y al contrario, es muy frecuente que pacientes con rinitis no alérgica tengan niveles elevados^{4,30}. Otras enfermedades, principalmente parasitosis, también pueden elevar sus niveles.

En nuestro estudio, se produjo una discordancia entre el *prick-test* y el Phadiatop en 12 sujetos. Los casos de *prick* positivo y Phadiatop negativo podrían atribuirse a que alguno de los alérgenos empleados en el *prick* no se incluya en la batería del Phadiatop, ya que hay que recordar que no conocemos de antemano qué alérgenos incluye dicha batería, o bien a que la sensibilidad de la determinación de IgE específica sea menor que la de las pruebas cutáneas, como han indicado algunos autores³¹.

En los casos de *prick-test* negativo y Phadiatop positivo, la explicación más probable hay que buscarla en que se hubiese

positivado a un alérgeno presente en la batería de screening pero ausente entre los reactivos del prick-test. En estos casos debemos completar el proceso diagnóstico para intentar averiguar de qué alérgeno se trata, para lo cual sería de gran ayuda conocer qué reactivos concretos incluye Phadiatop. Otras posibles causas de falsos negativos en el prick-test son una técnica incorrecta o que la sensibilización esté limitada al órgano de choque, lo que no es raro que ocurra al inicio de la sensibilización⁴.

Afortunadamente contamos con diversas pruebas de elevado rendimiento para el diagnóstico de RA. En los casos en que no contemos con reactivos para realizar el prick-test o si el resultado de aquél es dudoso, disponemos de la determinación de IgE específica y las pruebas de provocación. En el ámbito de la atención primaria ambulatoria puede ser útil el empleo de baterías de neumoaérgenos de screening como el Phadiatop.

CONCLUSIONES

1.- El resultado del *prick-test* y del Phadiatop no siempre coincide.

2.- La prueba de elección para el diagnóstico de RA es el *prick-test*, que en casos seleccionados deberá complementarse con otras pruebas (determinación de IgE específica, pruebas de provocación, citología exfoliativa nasal, etc.)

3.- El Phadiatop está indicado en caso de no disponer o estar contraindicada la realización del *prick test*, siendo su principal utilidad en el ámbito ambulatorio de la medicina primaria.

AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer a Angel Barahona y Josefina Ibero, de laboratorios Pharmacia, la revisión del trabajo, sus sugerencias y su colaboración continuada.

REFERENCIAS

- 1.- Baraniuk JN, Meltzer EO, Spector SL. Impact of allergic rhinitis and related airway disorders. *J Respir Dis* 1996;17(suppl):S11-S23.
- 2.- Derebery MJ, Berliner KI. Allergy and health-related quality of life. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;123:393-9.
- 3.- Pumares Mateo AM, Hevia Llama RM, Calderon Alvarez MM. Rinitis alérgica: diagnóstico y valoración clínica. *Acta Otorrinolaringol Esp* 1988;39:319-22.
- 4.- Contreras FJ, Martín F, Ojeda JA. Diagnóstico de rinitis alérgica. En: Grupo Jarpio, ed. *Patología Alérgica. Rinitis alérgica*. Madrid: Ediciones CEA, 1991;29-35.
- 5.- Dreborg S, Frew A. Position paper: Allergen standardization and skin tests. *Allergy* 1993; 48 (Supl 14):48-82.
- 6.- Middleton E et al. Métodos in vivo para el estudio de la alergia: pruebas cutáneas, técnicas e interpretaciones. Barcelona: Ed Salvat; 1992;396-407.
- 7.- King WC. In vitro and in vivo techniques. An otolaryngologist guide to allergy. New York: Thieme; 1990;97-103.
- 8.- Lund VJ et al. Diagnostic techniques. En: International consensus report on the Diagnosis and Management of Rhinitis. *Allergy* 1994; Supplement 19:13-18.
- 9.- Bujia J, Rasp G. Determinación de la eficacia diagnóstica de multi-RAST-test (Phadiatop) en la rinitis alérgica. *Acta Otorrinolaringol Esp* 1995;46(1):19-22.
- 10.- Decker FW, Mulder JD, Kramps JA, Kaptein AA, Vandenbrouke JP, Dijkman JH. The Phadiatop in vitro test for allergy in general practice: is it useful?. *Family Practice* 1990;7:144-8.
- 11.- Eriksson NE. Allergy screening with Phadiatop and CAP Phadiatop in combination with a questionnaire in adults with asthma and rhinitis. *Allergy* 1990;45:285-92.
- 12.- Salkie ML. The Phadiatop test allows adequate screening for atopy with a marked reduction in cost. *J Clinical Lab Anal* 1991;5:226-7.
- 13.- Williams PB, Siegel C, Portnoy J. Efficacy of a single diagnostic test for sensitization to common inhalant allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86(2):196-202.
- 14.- Tschopp JM, Sistek D, Schindler C, Levenberger P, Perruchoud AP, Wuthrich B, et al. Current allergic asthma and rhinitis: diagnostic efficiency of three commonly used atopic markers (IgE, skin prick tests and Phadiatop). Results from 8329 randomized adults from the SALPADA study. Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults. *Allergy* 1998;53(6):608-13.
- 15.- Costongs GM, Bas BM. The first fully automated allergy analyser UniCAP: comparison with IMMULITE for allergy panel testing. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997;35(11):885-8.
- 16.- Martín M. Pruebas cutáneas. En: Rinitis alérgica: mecanismos y tratamientos. Barcelona: Edika Med; 1996; 185-194.
- 17.- Sastre A, Morales C, Pelaez A. Métodos diagnósticos (I). Pruebas cutáneas. En: Tratado de Alergología e Inmunología Clínica. Tomo II. *Inmunopatología general*. Madrid: Luzán, 5 Ed; 1995; 297-331.
- 18.- Koppelman GH, Stine OC, Xu J, Howard TD, Zheng SL, Kauffman HF, et al. Genome-wide search for atopy susceptibility genes in Dutch families with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109(3):498-506.
- 19.- Subiza E, Subiza FJ, Jerez M, et al. Palinología. Tratado de Alergología e Inmunología Clínica. Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (ed.) Tomo IV (Alergología Clínica II). Madrid: Luzán 5 SA de Ediciones, 1986;211-366.
- 20.- Gutiérrez M, Sáenz C, Aránguez E, Ordóñez JM. Polen atmosférico en la Comunidad de Madrid. Documentos Técnicos de Salud Pública. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid. 2001.
- 21.- Pharmacia & Upjohn Diagnostics AB, SE-75182 Uppsala, Sweden.

- 22.-** Paganelli R, Ansotegui IJ, Sastre J, Lange CE, Roovers MH, de Groot H, Lindholm NB, Ewan PW. Specific IgE antibodies in the diagnosis of atopic disease. Clinical evaluation of a new in vitro test system, UniCAP, in six European allergy clinics. *Allergy* 1998;53(8):763-8.
- 23.-** Kohl C, Debelic M. In vitro screening for inhalant allergy with multi SX 1 RAST (Phadiatop). *Allergy* 1991;46(4):245-50.
- 24.-** Crobach MJ, Kaptein AA, Kramps JA, Hermans J, Ridderikhoff J, Mulder JD. The Phadiatop test compared with RAST, with the CAP system; proposal for a third Phadiatop outcome: "inconclusive". *Allergy* 1994;49(3):170-6.
- 25.-** Gomez Vera J, Orea Solano M, Flores Sandoval G, Hernández Rosas G, Naranjo Rosales S. Efficacy of a new in vitro test (Phadiatop paediatric) for the diagnosis of allergy in children. *Rev Alerg Mex* 1993;40(6):155-9.
- 26.-** Van Toorenenbergen AW, Oranje AP, Vermeulen AM, Aarsen RS. IgE antibody screening in children. Evaluation of the Phadiatop Paediatric. *Allergy* 1991;46(3):180-5.
- 27.-** Lilja G, Kusoffsky E, Johansson SG, Oman H. Screening of atopic allergy in 5-year-old children: a comparison of the diagnostic properties of Phadiatop Paediatric and Phadiatop. *Allergy* 1995;50(4):316-21.
- 28.-** Van Cawenberge P, Bachert C, Passalacqua G, et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *Allergy* 2000;55:116-134.
- 29.-** Campillo R, Silva RI, Castillo F. Phadiatop: nueva prueba in vitro para el diagnóstico de alergia respiratoria. *Rev Alerg* 1991;38(5):128-30.
- 30.-** Stevens WJ, Verriere PA. Serum IgE determination in patients suffering from asthma, rhinitis, cough and various combinations of these disorders. *Prog Respir Re* 1980;14-51.
- 31.-** Peláez A. Diagnóstico in vitro. En: Rinitis alérgica: mecanismos y tratamientos. Barcelona: Edika Med; 1996;195-8.