



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios Superiores

I. S. S. S. T. E.

Hospital Regional "Lic. Adolfo Lopez Mateos"

**EFICACIA DE UNA NUEVA PRUEBA IN VITRO
(PHADIATOP PAEDIATRIC) PARA EL
DIAGNÓSTICO DE ALERGIA EN LA EDAD
PEDIÁTRICA**

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA

DR. JAVIER GOMEZ VERA

TUTOR: DR. JOSÉ JESÚS LÓPEZ TIRO



CIUDAD DE MÉXICO 2017

NÚMERO DE REGISTRO: 164.2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

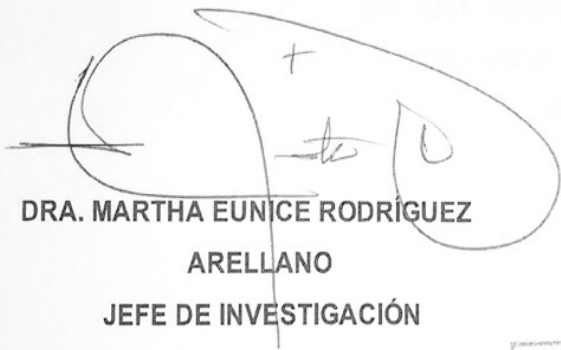
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**EFICACIA DE UNA NUEVA PRUEBA IN VITRO (PHADIATOP PAEDIATRIC)
PARA EL DIAGNÓSTICO DE ALERGIA EN LA EDAD PEDIÁTRICA**

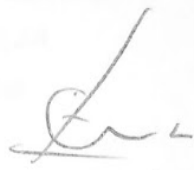


HOSPITAL REGIONAL
"LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS"
18 MAY 2017
ISSSTE
COORDINACIÓN DE
ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

**DR. DANIEL ANTONIO RODRÍGUEZ ARAIZA
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**

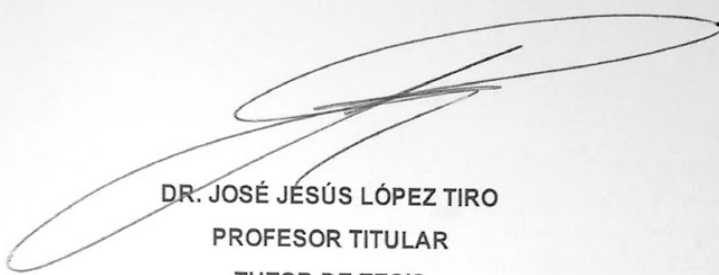


**DRA. MARTHA EUNICE RODRÍGUEZ
ARELLANO
JEFE DE INVESTIGACIÓN**



**DRA. FLOR MARÍA DE GUADALUPE
ÁVILA FEMATT
JEFE DE ENSEÑANZA**

ISSSTE
COORDINACIÓN DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACIÓN
18 MAY 2017
JEFATURA DE
INVESTIGACIÓN



DR. JOSÉ JESÚS LÓPEZ TIRO
PROFESOR TITULAR
TUTOR DE TESIS

NÚMERO DE REGISTRO: 164.2017

ÍNDICE

Resumen	4
Introducción	4
Material Y Método	5
Resultados	6
Discusión	9
Bibliografía	11

EFICACIA DE UNA NUEVA PRUEBA IN VITRO (PHADIATOP PAEDIATRIC) PARA EL DIAGNÓSTICO DE ALERGIA EN LA EDAD PEDIÁTRICA

Resumen

Se realizó un estudio para conocer la sensibilidad y especificidad de una nueva prueba *in vitro* (Phadiatop pediatric) útil en el diagnóstico de alergia en la edad pediátrica en 65 niños divididos en dos grupos. El grupo 1 (35 pacientes) con diagnóstico de alergia respiratoria (asma, rinitis alérgica o ambas), basado en la historia clínica, eosinófilos en el moco nasal, determinación de IgE y pruebas cutáneas, y el grupo 2 (30 pacientes) sin diagnóstico de alergia. En ambos grupos se cuantificó la IgE y se realizó la prueba de Phadiatop paediatric. En el grupo 1 la prueba fue positiva en 28 pacientes (80%) y en el grupo 2 lo fue a dos pacientes (6.6%) que significa una sensibilidad de 67.5%. con una especificidad de 88.0% para esta prueba.

Palabras clave: Phadiatop, alergia, asma.

Introducción

Las enfermedades alérgicas se expresan desde el punto de vista clínico en un individuo genéticamente predispuesto, después de la exposición repetida a cantidades críticas de diferentes alergenos. Dentro de los alergenos inhalados los principales son los *Dermatophagoides pteronisinnus/farinae*, en segundo lugar se mencionan algunos pólenes.

Otro grupo importante de alergenos en la edad pediátrica son los alimentos; se estima que estos tienen una incidencia de entre 0.3 y 7.5%,¹ los más importantes son las proteínas de la leche de vaca, pues contienen más de 25 determinantes antigénicos que pueden inducir la producción de anticuerpos específicos,² encontrándose también las proteínas del huevo, de algunos cereales, el cacahuete, pescados, mariscos, etcétera.

El diagnóstico de alergia en la edad pediátrica, trátase de asma bronquial, rinitis alérgica, dermatitis atópica, en ocasiones es difícil de realizar por la sobreposición de otros procesos patológicos. Con base en estas consideraciones el médico cuenta con una gama de exámenes de laboratorio que le ayudan en su quehacer diario, como la eosinofilia periférica y nasal, así como la determinación de inmunoglobulina E (IgE) sérica total, que tiene cierto valor diagnóstico o predictivo cuando se encuentra elevada.³

También es posible medir IgE específica a diferentes alergenos por alguno de los métodos existentes en el mercado, los cuales tienen un costo elevado para la mayoría de nuestros hospitales, informándose con buena eficacia en el diagnóstico de alergia por diferentes autores.⁴

Con estos antecedentes, nos interesó medir la sensibilidad, especificidad y el valor predictivo positivo de un nuevo método de laboratorio capaz de identificar alergia mediada por IgE, específica a seis alérgenos inhalables y cuatro alérgenos alimentarios denominados Phadiatop paediatric (Laboratorio Pharmacia),⁵ en un grupo de pacientes con alergia respiratoria (rinitis alérgica, asma bronquial o ambas) que acudieron al servicio de inmunología clínica y alergia del Hospital Regional Adolfo López Mateos del ISSSTE de la Ciudad de México.

Material y método

Se seleccionaron 65 pacientes en edad pediátrica entre tres y 11 años de edad, y se dividieron en dos grupos: el grupo 1 con 35 pacientes con diagnóstico de rinitis alérgica, asma bronquial o ambos, los cuales acudieron a nuestro servicio entre los meses de octubre a diciembre de 1991.

El diagnóstico se efectuó con base en una historia clínica sugestiva; se solicitó una biometría hemática considerando eosinofilia periférica significativa a más de 300 eosinófilos totales, citología nasal para la búsqueda de eosinófilos, siendo positiva al proceso alérgico cuando rebasaba 10% de eosinófilos.⁶

Se realizó determinación de IgE sérica, la cual fue cuantificada en KU/ml. Una elevación significativa se consideró cuando se encontró con dos desviaciones estándar por arriba de la media para el sexo y la edad del paciente. En la misma muestra se realizó la medición cualitativa de Phadiatop paediatric.

Se obtuvieron muestras de exudado faríngeo, así como coproparasitoscópico en serie de tres para descartar la posibilidad de parasitosis como causa de eosinofilia.

En este grupo de pacientes se efectuaron pruebas cutáneas a pólenes, hongos e inhalables con técnica de Pric.⁷

El diagnóstico de alergia se realizó cuando existía positividad a tres o más alérgenos en las pruebas cutáneas, correlacionando síntomas clínicos, además de positividad a los exámenes de laboratorio referidos en el párrafo anterior.

Se excluyeron del estudio los pacientes que hubieran recibido inmunoterapia previamente, así como a los que cursaban con enfermedades crónicas concomitantes.

El grupo 2 (grupo testigo) se integró con 30 pacientes sin antecedentes personales o familiares de alergia o atopia, los cuales acudieron al hospital por un proceso no alérgico. Se hizo determinación de IgE sérica, así como Phadiatop paediatric.

Se pidió consentimiento por escrito a los padres en ambos grupos de pacientes para su inclusión

en el estudio.

La muestra de sangre para la determinación de IgE sérica y Phadiatop paediatric se tomó de una vena periférica, la que se centrifugó inmediatamente a 10 000 rpm, obteniéndose el suero para, posteriormente, congelarlo a -20°C hasta el momento en que se realizó la cuantificación. Ambas pruebas se realizaron en el servicio de medicina nuclear del hospital por medio de radioinmunoanálisis; los reactivos fueron distribuidos por laboratorios Pharmacia, Phadiatop paediatric es la determinación de IgE específica a varios alérgenos inhalables y alimentarios en unión covalente con un disco de papel que reacciona cualitativamente con anticuerpos IgE específicos del suero problema del paciente.⁵

Se determinó la sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo de Phadiatop paediatric tomando como estándar ideal la elevación de la IgE sérica, pues fue la prueba que se utilizó en ambos grupos de pacientes.

Resultados

El grupo 1 tuvo un promedio de edad de 7.3 años con un límite entre tres a 11 años. El sexo correspondió al masculino en 62.8% y al femenino en 37.2%. Con respecto al diagnóstico, dos pacientes cursaron con asma bronquial (5.7%); 11 sujetos con rinitis alérgica (31.4%) y ambas enfermedades las tuvieron en 22 pacientes (62.8%) (cuadro 1). La intensidad de la enfermedad fue leve en un paciente (2.7%), en 24 sujetos moderada (68.5%) y en 10 individuos grave (27.5%).

Cuadro 1. Diagnóstico de pacientes alérgicos

Diagnóstico	%
Asma bronquial	5.7
Rinitis alérgica	31.4
Ambas	62.8

La biometría hemática se recabó en 30 pacientes, seis de ellos (20%) tuvieron menos de 300 eosinófilos totales y en 80% restantes, cursaron con eosinofilia periférica significativa.

En todos los pacientes se tomó una muestra para coproparasitoscópico en serie, de los cuales sólo en tres individuos se observaron parásitos *Entamoeba histolytica*, *Endolimax nana* y *Giardia lamblia* respectivamente. Se identificó eosinofilia significativa en la citología nasal en 29 pacientes (82.8%) y en el restante 17.2% la citología nasal fue normal. Se obtuvo exudado faríngeo en

todos los pacientes, encontrándose en 16 de ellos flora normal, 18 pacientes con *Staphylococcus aureus*, y un paciente con Estreptococo beta hemolítico.

Los valores de IgE sérica en este grupo de pacientes mostraron un límite entre 20 y 1 000 Ku/ml, en 14.2% (5 sujetos) fue normal para su edad y en 85.7% (30 individuos) se encontró elevada.

Las pruebas cutáneas fueron positivas en 100% de este grupo de pacientes, los alérgenos más frecuentemente relacionados fueron: *Dermatophagoides pteronyssinus* el cual resultó positivo en 35 individuos con la siguiente reactividad (++ 1.4%), (+++ 22.8%), (++++ 65.7%). En segundo lugar *Dermatophagoides farinae* en 94.2% de los alérgicos (++ 36.3%), (+++ 21.1%), (++++ 42.4%), siguiendo en orden de frecuencia reactividad a polvo casero en 32 sujetos (91.4%), al polen del Cosmos b en 16 pacientes, al polen del *Helianthus* en 11 individuos y el del *Fraxinus* en nueve pacientes (cuadro 2).

Cuadro 2. Positividad a alérgenos en el grupo de pacientes alérgicos

Alergeno	N de pac. ++	N de pac. +++	N de pac. ++++	Total
1. <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	4	8	23	35
2. <i>Dermatophagoides farinae</i>	12	7	14	33
3. Polvo casero	13	12	7	32
4. Cosmos	7	8	1	16
5. <i>Helianthus</i>	6	4	1	11
6. <i>Fraxinus</i>	2	3	4	9
7. Algodón	2	1	2	5
8. Artemisa	2	1	1	4
9. Gato	1	2	1	4
10. Alamo	2	1	0	3
11. <i>Amaranthus P.</i>	2	1	0	3
12. Plumas	1	0	1	2
13. Perro	0	1	1	2
14. <i>Capriola D</i>	0	2	0	2
15. Lana	0	2	0	2
16. <i>Penicilium</i>	2	0	0	2

Los siguientes alérgenos se encontraron en un sólo paciente; encino, *helminthosporium*, *plantago m*, *franseria 1*, *hormodendrum*, ambrosía, *chenopodium*.

El resultado de Phadiatop paediatric fue negativo en siete sujetos (20%) y positivo en los restantes 28 individuos (80%), (cuadro 3). El grupo 2 o grupo testigo se constituyó con 30 pacientes, presentando una edad promedio de 6.6 años con un límite entre tres y 11 años, el sexo correspondió en 43.3% al femenino (13 sujetos) y 56.6% al masculino.

Cuadro 3. Resultados de Phadiatop Paediatric

Resultados	Grupo testigo	Pacientes alérgicos
Positivo	6.6%	80%
Negativo	93.3%	20%
Total	99.9%	100%

El diagnóstico en este grupo de pacientes en orden de frecuencia fue: rinofaringitis aguda, faringoamigdalitis aguda, crisis convulsivas, traumatismo craneoencefálico, gastroenteritis aguda (cuadro 4).

Cuadro 4. Principales diagnósticos en los pacientes testigo

Diagnóstico	%
1. Rinofaringitis aguda	23.3
2. Faringoamigdalitis aguda	13.3
3. Crisis convulsivas	10.0
4. Traumatismo craneoencefálico	6.6
5. Gastroenteritis aguda	6.6
6. Apendicitis aguda	3.3
7. Quemaduras de 15% de S.C.	3.3
8. Púrpura de Henoch schonlein	3.3
9. Orquidopexia	3.3
10. Parasitosis	3.3

Se encontraron otras enfermedades en un sólo paciente no mencionadas.

El valor de la IgE sérica se encontró en límites normales en 22 pacientes, con un límite entre cero

y 900 KU/ml; en ocho sujetos (26.6%) se encontró elevada más de dos desviaciones estándar con respecto a la edad y sexo.

Phadiatop paediatric en el grupo de individuos testigo fue negativo en 93.3% de ellos, y falso positivo únicamente en dos (6.6%).

Con los resultados previos se realizó la determinación de sensibilidad, especificidad y el valor predictivo positivo para Phadiatop paediatric tomando como estándar ideal la determinación de IgE sérica. Con esto se obtuvo una sensibilidad para la prueba de 67.5%, una especificidad de 88,0% y un valor predictivo positivo de 90.0% (p menor 0.0001) (cuadro 5).

Cuadro 5. Sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo

Phadiatop	Elevada	IgE normal	Total
+	27	3	30
-	13	22	35
Total	40	25	65

Sensibilidad = 67.5%

Especificidad = 88%

Valor predictivo = 90% (p menor 0.001)

Valor de Kappa = 51.6%

Discusión

La incidencia de alergia en la población infantil está directamente relacionada con el genotipo heredado de los progenitores. Se ha comprobado que la existencia de atopía en los padres es de gran importancia en el desarrollo de alergia en los hijos, así como también el tipo y la intensidad de la enfermedad en estos pacientes.⁸

Algunos estudios en familias sugieren que la forma de herencia es autosómica recesiva con un componente poligénico adicional, además relacionado con algunos antígenos de histocompatibilidad, tales como el HLA-B8 que se relaciona con alergia algunas gramíneas,⁹ así como también el HLA-DW2 concomitante con alergia a ambrosía.¹⁰

Una de las características más importantes de los sujetos alérgicos es su predisposición a formar anticuerpos de tipo IgE ante una gran diversidad de alergenos, los que una vez sensibilizado el paciente, causan una reacción de daño inmunológico tipo I en el órgano blanco, provocando los síntomas más sobresalientes.

Esta situación se ha aprovechado para determinar la concentración sérica de IgE como una importante medida diagnóstica en los sujetos alérgicos; sin embargo, existen otras enfermedades no alérgicas que incrementan la concentración sérica de la IgE, como por ejemplo la parasitosis, las inmunodeficiencias primarias,¹¹ la enfermedad de Hodgkin, algunas infecciones virales,³ el síndrome de Kawasaki.¹² Además, algunos contaminantes como el humo del tabaco se relacionan con la elevación de las concentraciones séricas de IgE tanto en la infancia (tabaquismo pasivo),¹³ como en la edad adulta.¹⁴

Estos datos apoyan la importancia que tiene un nuevo procedimiento diagnóstico que ayude al médico en la identificación temprana del paciente alérgico. En nuestro estudio encontramos una sensibilidad de 67.5%, con una especificidad de 88.0%, para Phadiatop paediatric. Zimmerman y col,¹⁵ informan una sensibilidad del 96.0% y una especificidad de 91.0% con un valor predictivo positivo de 92% y un valor predictivo negativo de 95%, al realizar esta prueba en pacientes pediátricos.

En nuestro medio Campillo y col,⁵ en un grupo de 28 sujetos alérgicos informa una sensibilidad de 80% con una especificidad de 100%. Hamburger,⁷ en un estudio en el que trató de hacer una prueba *in vitro* similar, denominada Quidel allergen screen, con 103 pacientes demostró una sensibilidad de 85%, con una especificidad de 94% para identificar pacientes alérgicos.

En nuestro estudio, llama la atención que en el grupo de pacientes testigo únicamente, dos de ellos (6.5) mostraron un resultado falso positivo, y en este mismo grupo se encontró una elevación de la IgE sérica en 26.6%, situación probablemente relacionada con parasitosis, tabaquismo pasivo o con otras enfermedades concomitantes.

En el grupo 1 20% de los pacientes tuvieron una reacción falsa negativa para la prueba; es importante recordar que el reactivo identifica a seis alérgenos inhalados y cuatro alérgenos alimentados:¹⁵ *Dermatophagoides pteronyssinus*, pólenes, caspa de animales, proteínas de la leche de vaca, del huevo, de la naranja y de cacahuate, por lo que existe la posibilidad de que nuestros pacientes no tengan reacción a los alérgenos incluidos en dicha prueba.

Los alérgenos más frecuentemente identificados en los pacientes del grupo I por medio de pruebas cutáneas son: *Dermatophagoides pteronyssinus* en 100% de los pacientes, con una reactividad cutánea muy importante ya que en 65.7% de ellos mostró una intensidad de (4+); esta situación ya la han comunicado otros autores en nuestro medio.¹⁶

La incidencia de enfermedades alérgicas en nuestro medio se encuentra en aumento, provocando en algunos pacientes problemas crónicos y, en ocasiones incapacitantes, por lo que un diagnóstico temprano y adecuado permite un tratamiento más eficaz en estos pacientes. En nuestro estudio demostramos que Phadiatop paediatric es un método sensible, específico y, por lo tanto, confiable en el diagnóstico de estos pacientes.

Bibliografía

1. Zeiger RS, Prevention of food allergy in infancy. *Ann Aller Dec* 1965 : 430-431,.
2. Huerta HR, Huerta LJ, Lozano SJ. Alergia a proteínas de la leche de vaca. *Alergia Pediátrica* 1989; 1 (1): 22-27.
3. Kjerllman M. Predictive value of high IgE levels in children. *Act Paediatr Scand* 1976; 65: 465-471.
4. Brock PW, Dolen WK, Koepke JW, Selver JC. Comparison of skin testing and three in vitro assays for specific IgE in the clinical evaluation of immediate hypersensitivity. *Ann Aller* 1992; 68: 35-45.
5. Campillo NR, Silva VR, Castillo VF. Phadiatop: una nueva prueba in vitro para el diagnóstico de alergia respiratoria. *Rev Mex Aler* 1991; 38: 128-130.
6. Cohen GA, Macpherson GA, Golembesky HE, Jalowassky AA, O Coonor R. Normal nasal cytology in infancy. *Ann Aller* 1985; 54: 112-114
7. Hamburger RN, Berger WE, Quiwa NB, Terrazas V, Casillas R, Miller S. Skin testing compared with *in vitro* testing for screening allergic patients. *Ann Aller* 1991; 67: 133-137.
8. Kjellman MI. Atopic disease in seven year old children. *Act Paediat Scan* 1977; 66: 465-471.
9. Lee BW, Geha RS, Leung DY. Respuesta de IgE y su regulación en enfermedades alérgicas. *Clin Ped North Am* 1988; 5: 1033-1049.
10. Sibbald B. Genetic basis of atopy. *Resp Med* 1991; 85: 351-352.
11. Shyur SD, Hill HR. Immunodeficiency in the 1990's. *Pediatr Infect Dis* 1991; 10: 594-611.
12. Hicks RV, Melish ME. Síndrome de Kawasaki. *Clin Ped Nort Am* 1986; 5: 1205-1230.
13. Fergusson DM, Horwood LJ, Shannon FT. Parenteral smoking and respiratory illness in infancy. *Arch Dis Child* 1980; 55: 358-361.
14. Bonnin AJ, Montealegre F, Gewurz A. Association of cigarete smoking with elevated serum IgE levels in hispanic. in puertorican men. *Ann Aller* 1991; 67: 609-611.
15. Zimmerman B. Diagnosis of allergy in infants: use of mixed allergen. Phadiatop and paediatric mix. *Pract Allergy Immunol* 1987; 2: 68-69.

16. Ahlsledt S, Ymanl L. A new tool, phadiatop paediatric for differential diagnosis of atopy in pre-school children. Int symposium on atopic dermatitis in children, Roma 1989; 8-10.