

EAACI Position paper on the standardization of nasal allergen challenges

Documento de posicionamiento de la EAACI sobre la estandarización de las provocaciones nasales con alérgenos

Augé J, Vent J, Agache I, Airaksinen L, Campo Mozo P, Chaker A, Cingi C, Durham S, Fokkens W, Gevaert P, Giotakis A, Hellings P, Herknerova M, Hox V, Klimek L, La Melia C, Mullol J, Muluk NB, Muraro A, Naito K, Pfaar O, Riechelmann H, Rondon C, Rudenko M, Samolinski B, Tasca I, Tomazic P, Vogt K, Wagenmann M, Yeryomenko G, Zhang L, Mösges R. EAACI Position paper on the standardization of nasal allergen challenges. Allergy. 2018 Aug;73(8):1597-1608. doi: 10.1111/all.13416. PubMed PMID: 29377177.

Comentario: Carmen Rondón Segovia
Unidad de Gestión Clínica de Alergología
Hospital Regional Universitario de Málaga
E-mail: carmenrs61@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

INTERNACIONAL

Augé J^{1,2}, Vent J^{1,2,18}, Agache I²⁷, Airaksinen L³, Campo Mozo P¹⁹, Chaker A⁴, Cingi C⁵, Durham S⁶, Fokkens W⁷, Gevaert P⁸, Giotakis A⁹, Hellings P¹⁰, Herknerova M¹¹, Hox V¹⁰, Klimek L¹², La Melia C¹³, Mullol J^{14,15,16}, Muluk NB²⁸, Muraro A¹⁷, Naito K²⁹, Pfaar O^{12,18}, Riechelmann H⁹, Rondon C¹⁹, Rudenko M²⁰, Samolinski B²¹, Tasca I¹³, Tomazic P²², Vogt K²³, Wagenmann M²⁴, Yeryomenko G²⁵, Zhang L²⁶, Mösges R²

- ¹Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, University of Cologne Medical Center, Cologne, Germany
²Institute of Medical Statistics and Computational Biology, Faculty of Medicine, University of Cologne, Cologne, Germany
³Health and Work Ability, Finnish Institute of Occupational Health, Helsinki, Finland
⁴Department of Otolaryngology, Center of Allergy and Environment (ZAUM), Klinikum rechts der Isar, Technical University Munich, Munich, Germany
⁵ENT Department, Faculty of Medicine, Eskisehir Osmangazi University, Eskisehir, Turkey
⁶Allergy and Clinical Immunology, Imperial College, NHLI, London, UK
⁷Otorhinolaryngology, Academic Medical Centre, Amsterdam, The Netherlands
⁸Otorhinolaryngology, Ghent University, Ghent, Belgium
⁹Department of Otorhinolaryngology – Head and Neck Surgery, Medical University of Innsbruck, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Austria
¹⁰Department of Otorhinolaryngology, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Brussels, Belgium
¹¹Alergologie a klinick_a imunologie, Nemocnice na Homolce, Prague, Czech Republic
¹²Center for Rhinology and Allergology, Wiesbaden, Germany
¹³Department of ENT, Azienda Ausl di Imola, Imola, Italy
¹⁴Clinical and Experimental Immunoallergy, Institut d'Investigacions Biomediques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain
¹⁵Department of ORL, Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain
¹⁶Centro de Investigaciones Biomédicas en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Barcelona, Spain
¹⁷Department of Pediatrics, Referral Centre for Food Allergy, Padua General University Hospital, Padua, Italy
¹⁸Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Universitätsmedizin Mannheim, Medical Faculty Mannheim, Heidelberg University, Mannheim, Germany
¹⁹Allergy Unit, IBIMA-Regional University Hospital of Málaga, ARADyAL, Málaga, Spain
²⁰London Allergy and Immunology Centre, London, UK
²¹Department of Prevention of Environmental Hazards and Allergology, Medical University of Warsaw, Poland
²²Department of General Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Medical University of Graz, Graz, Austria
²³Faculty of Medicine, University of Latvia, Riga, Latvia
²⁴Department of Otorhinolaryngology, Düsseldorf University Hospital (UKD), Düsseldorf, Germany
²⁵Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine
²⁶Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Beijing TongRen Hospital, Capital Medical University, Beijing, China
²⁷Transylvania University Brasov, Faculty of Medicine, Department of Allergy and Clinical Immunology, Brasov, Romania
²⁸Department of Otorhinolaryngology, Medical Faculty, Kirikkale University, Kirikkale, Turkey
²⁹Fujita Health University, Otolaryngology, 1-98 Denagakugakubo, Kutukake-cho, Toyoake city, Aichi Prefecture, Japan

INTRODUCCIÓN

En 2018 un panel de expertos de la Sección de Otorrinolaringología de la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica (EAACI) publicó el presente documento de posicionamiento y consenso sobre provocaciones nasales con alérgenos (PNA). El documento fue elaborado por 32 expertos de las áreas de Alergología y Otorrinolaringología de la EAACI tras realizar una extensa revisión sistemática de las publicaciones existentes hasta 2016. El objetivo principal fue la elaboración de un protocolo unificado y estandarizado Europeo que posibilitara la comparación de los resultados obtenidos por los diferentes autores y que facilitara la utilización de la PNA en la práctica clínica diaria [1].

La rinitis alérgica es una de las enfermedades más frecuentes de nuestros tiempos. Se estima que 500 millones de personas (20% de la población) en todo el mundo la padecen. Es además una de las enfermedades con mayor impacto negativo en la salud del paciente y en el sistema sanitario, debido fundamentalmente a su frecuente asociación a otras enfermedades alérgicas o afines (T2) como el asma, la dermatitis atópica, la alergia alimentaria y la rinosinusitis crónica.

Es por ello esencial realizar un diagnóstico etiológico correcto que permita una terapia específica con objeto de detener la progresión de la enfermedad y modificar su curso natural. Las PNA constituyen una importante herramienta diagnóstica tanto en la práctica clínica diaria como en investigación. La historia clínica, la exploración física, las pruebas alérgicas cutáneas y la determinación de IgE específica en suero constituyen el primer escalón diagnóstico. Sin embargo, no siempre consiguen identificar los fenotipos alérgicos (rinitis alérgica local, rinitis mixta principalmente), ni los alérgenos responsables (pacientes polisensibilizados / polialérgicos). En estos casos las PNA han demostrado ser unas pruebas seguras y tremendamente útiles para identificar fenotipos alérgicos y optimizar el diseño de una inmunoterapia específica basada en los alérgenos clínicamente relevantes para el paciente [1-4].

METODOLOGÍA

La revisión extensa sistemática de los 786 artículos relevantes publicados sobre PNA durante el periodo 2004-2016, concluyó con la inclusión en el estudio de los 173 estudios que cumplían los criterios de calidad exigidos (utilización de alérgenos estandarizados para su uso en humanos, y utilización de criterios subjetivos y objetivos de medición de síntomas nasales y de evaluación del grado de obstrucción/inflamación nasal como criterios de positividad de la PNA). Entre las guías internacionales utilizadas [2,3] para la elaboración de este Documento de Posicionamiento se utilizó la guía del Comité de Rinoconjuntivitis de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica de 2011 [2].

RESULTADOS

La revisión sistemática de artículos sobre PNA evidenció una baja presencia de trabajos de gran tamaño muestral y de trabajos con grupo control de sujetos no alérgicos. Motivo por el cual en muchos casos como es el protocolo de administración de alérgeno, los sistemas de medición de la respuesta, la seguridad y la reproducibilidad de la PNA no hay ninguna recomendación de grado A, siendo la mayoría de las recomendaciones de tipo C o D basadas en estudios con nivel de evidencia de III a V (**Tabla I**). La falta de estudios de gran tamaño de muestra se ha visto recientemente reducida con la reciente publicación en 2019 de un artículo en el que se evalúa tanto la seguridad del PNA en 11.499 provocaciones, como la reproducibilidad del mismo a lo largo de 3 PNA consecutivas mensuales realizadas en 710 pacientes y voluntarios sanos. Este estudio demuestra que la PNA es una prueba diagnóstica segura y reproducible que puede ser utilizada en la practica clinica habitual en niños y adultos con/sin síntomas asmáticos [5].

INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES

Las PNA es una prueba diagnóstica que reproduce de una forma controlada la exposición al alérgeno que ha sido utilizada muy frecuentemente en ensayos clínicos de productos terapéuticos, e incluida dentro de los biomarcadores clínicos de evaluación de eficacia de la inmunoterapia. El listado de indicaciones y contraindicaciones puede ser consultado en la

Tabla II.

Uno de los aspectos más interesantes del documento es la actualización que realiza de las indicaciones de la PNA con la inclusión de la rinitis alérgica local y el diseño y monitorización de la inmunoterapia con alérgeno. Sin embargo dentro del listado de contraindicaciones que propone se advierten algunas discrepancias con otras guías, como es el caso de la inclusión de la rinosinusitis aguda, el embarazo, o la propia inmunoterapia dentro de las contraindicaciones absolutas.

EL PACIENTE, EL ALÉRGENO Y EL PERSONAL SANITARIO

A parte de las indicaciones y contraindicaciones anteriormente mencionadas, el documento proporciona un listado de los medicamentos a evitar antes de la realización de la pruebas, las condiciones de temperatura y humedad óptimas que deben existir en la sala, así como las principales características y ventajas/desventajas de los diferentes métodos de administración del alérgeno (nebulizador nasal, aerosol, jeringa, micropipeta, disco, etc), y de protocolos de PNA con un único o con múltiples alérgenos. Antes de comenzar con la administración del alérgeno, se debe comprobar que el paciente se encuentre asintomático o con síntomas leves, y que no presente hiperreactividad nasal (respuesta positiva a la administración de la solución control).

La utilización de alérgenos estandarizados y a las concentraciones adecuadas es un tema tremendamente importante, así como la administración bilateral del alérgeno. El panel de expertos recomienda administrar un volumen de 0,1 mL en cada fosa nasal (2 pulsaciones de un pulverizador nasal). La administración unilateral debe evitarse siempre ya que no permite identificar la aparición de un ciclo nasal (situación fisiológica que puede aparecer en más del 20% de la población), y origina errores diagnósticos.

EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS

En este apartado el documento comienza realizando una revisión de los diferentes métodos y parámetros existentes para la evaluación subjetiva y objetiva de los síntomas y del grado de inflamación y obstrucción de las fosas nasales tras la exposición al alérgeno (**Tabla III**). Y, finalmente, propone como criterios de positividad de la PNA, la existencia de:

- Un fuerte incremento de un parámetro objetivo = “O” o
- Un fuerte incremento de un parámetro subjetivo = “S” o
- Un moderado incremento de dos criterios (objetivo y subjetivo) = “o + s”

El nuevo sistema propuesto, es un sistema con un diseño de uso fácil y con pocos parámetros objetivos cuya finalidad es facilitar la incorporación de la PNA a la práctica clínica habitual. Sin embargo, por el momento es un sistema no validado, es decir no existen estudios que hayan evaluado su eficacia, efectividad y reproducibilidad en comparación con los criterios existentes y recomendados por guías internacionales como la de la SEAIC.

FALSOS POSITIVOS Y FALSOS NEGATIVOS

Entre las posibles causas de la obtención de resultados falsos positivos y falsos negativos se encuentran las siguientes:

1. *Falsos positivos:*

- Ciclo nasal
- Medicamentos que interfieren los resultados
- Cambios de temperatura
- Exposición reciente a alérgenos, contaminación alérgica de la sala de pruebas
- No adaptación a la temperatura-humedad de la sala
- No evaluación de la hiperreactividad nasal
- Presencia de sustancias irritantes en el extracto alérgico (impurezas o conservantes, p.e.: glicerina)
- Extractos alérgicos con pH irritativo (<5 o >8) o hipo- / hiperosmolaridad
- Fabricación defectuosa de la solución de control

2. Falsos negativos:

- Ejercicio físico
- Poliposis nasal
- No haber realizado periodo de lavado de medicación prohibida
- Falta de adaptación a la temperatura-humedad de la sala de pruebas
- Utilización de un extracto alérgico erróneo o caducado
- Fabricación defectuosa de la solución de control
- Concentración de alérgeno inadecuadamente baja
- Obstrucción nasal intensa basal

COMENTARIO FINAL

Gran parte de las decisiones clínicas que tomamos cada día en pacientes con sospecha de alergia respiratoria, se basan en los resultados de pruebas alérgicas cutáneas y/o determinación de niveles de IgE específica en suero. Sin embargo no siempre somos conscientes de que dichas herramientas resultan insuficientes para el diagnóstico de pacientes polialérgicos (con sensibilización clínicamente relevante a más de dos alérgenos), pacientes con rinitis alérgica local o con rinitis alérgica ocupacional. La PNA es una herramienta diagnóstica segura, reproducible y de fácil interpretación clínica que está siendo infrutilizada y que puede resultar tremendamente útil para diagnosticar la rinitis alérgica y para diseñar-monitorizar una inmunoterapia específica óptima diseñada en base a los alérgenos clínicamente relevantes para la persona alérgica.

EAACI Position paper on the standardization of nasal allergen challenges

Augé J², Vent J^{2,16}, Agache P⁷, Airaksinen L³, Campo Mozo P¹⁹, Chaker A⁴, Cingi C⁵, Durham S⁶, Fokkens W⁷, Gevaert P⁸, Giotakis A⁹, Hellings P¹⁰, Herknerova M¹¹, Hox V¹⁰, Klimek L¹², La Mella C¹³, Mullol J^{4,15,16}, Muluk NB²³, Muraro A¹⁷, Naito K²³, Pfaar O^{12,18}, Riechelmann H⁸, Rondon C¹⁹, Rudenko M²⁰, Samolinski B²¹, Tasca I³, Tomazic P²², Vogt K²³, Wagenmann M²⁴, Yeryomenko G²⁵, Zhang L²⁶, Mösges R²

TABLA I Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
Nivel I	Revisiones sistemáticas, meta-análisis, ensayos clínicos aleatorizados
Nivel II	Estudios de dos grupos no aleatorizados (por ejemplo: cohorte, caso-control)
Nivel III	Estudios de un grupo no aleatorizado (por ejemplo: antes-después, pre-test y post-test)
Nivel IV	Estudios descriptivos con análisis de resultados (diseño de un solo objetivo, serie de casos)
Nivel V	Publicación de un caso y opiniones de expertos que incluye literatura narrativa, revisiones, y consensos.
Grados de recomendación	
Grado A	Consistente con estudios de nivel I
Grado B	Consistente con estudios de nivel II o III, o extrapolaciones a partir de estudios de nivel I
Grado C	Nivel de estudios IV o extrapolaciones a partir de estudios de nivel II o III
Grado D	Nivel V de evidencia o estudios no concluyentes o inclusivos de cualquier nivel

TABLA II Indicaciones y contraindicaciones

Indicaciones

- Diagnóstico:
 - Rinitis alérgica
 - Rinitis alérgica local
 - Rinitis ocupacional
- Correlación con síntomas extranasales
- Diagnóstico diferencial de sintomatología ocular
- Prueba diagnóstica adicional de alergia alimentaria
- Diseño de la composición alergénica y monitorización de la eficacia clínica de la Inmunoterapia

Contraindicaciones absolutas

- Reacción anafiláctica previa a los alérgenos
- Rinosinusitis aguda
- Comorbilidades graves (p. ej., enfermedades cardiopulmonares, deterioro de la capacidad pulmonar)
- Extremadamente alto grado de sensibilización (p. ej., asma grave y no controlada o enfermedad pulmonar obstructiva crónica)
- Otras enfermedades sistémicas graves (p. ej., tumores malignos, enfermedades autoinmunes)
- Inmunoterapia sistémica
- Embarazo

Contraindicaciones relativas

- Niños menores de 5 años
- Extractos alergénicos no estandarizados que no permitan comparabilidad ni reproducibilidad

Contraindicaciones temporales

- Reacción alérgica aguda en otro órgano
- Vacunación (esperar 1 semana)
- Infección vírica o bacteriana aguda (esperar 4 semanas)
- Intervención quirúrgica nasal o senos paranasales (postpone 6-8 semanas)
- Consumo reciente de alcohol o Tabaco (24-48 horas antes del PNA)

EAACI Position paper on the standardization of nasal allergen challenges

Augé J², Vent J^{2,16}, Agache P⁷, Airaksinen L³, Campo Mozo P¹⁹, Chaker A⁴, Cingi C⁵, Durham S⁶, Fokkens W¹, Gevaert P⁸, Giotakis A⁹, Hellings P¹⁰, Herknerova M¹¹, Hox V¹⁰, Klimek L¹², La Mella C¹³, Mullol J^{4,15,16}, Muluk NB²³, Muraro A¹⁷, Naito K²³, Pfaar O^{12,18}, Riechelmann H⁸, Rondon C¹⁹, Rudenko M²⁰, Samolinski B²¹, Tasca I³, Tomazic P²², Vogt K²³, Wagenmann M²⁴, Yeryomenko G²⁵, Zhang L²⁶, Mösges R²

TABLA III Criterios de positividad recomendados en la PNA

Método	Claramente positivo (S; O)	Moderadamente po (s; o)
Criterios Subjetivos		
Escala visual analógica (EVA)	Síntomas ≥ 55 mm	Síntomas ≥ 23 mm
Puntuación Lebel	Aumento ≥ 5 puntos	Aumento ≥ 3 puntos
Puntuación Linder	Aumento ≥ 5 puntos	Aumento ≥ 3 puntos
Criterios Objetivos		
Pico de Flujo Inspiratorio Nasal (PFIN)	\downarrow Flujo $\geq 40\%$	\downarrow Flujo $\geq 20\%$
Rinometría Acústica (RAC)	\downarrow Área transversa mínima-2 $\geq 40\%$	\downarrow Vol 2-6cm ³ $\geq 27\%$
Rinomanometría Anterior Activa (RAA)	\downarrow Flujo $\geq 40\%$ a 150 Pa	\downarrow Flujo $\geq 20\%$ a 150 Pa
Rinomanometría de 4 Fases (R4F)	Aumento $\geq 40\%$ de resistencia eficaz logarítmica (lg)	Aumento $\geq 20\%$ de resistencia eficaz lg

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Augé J, Vent J, Agache I, Airaksinen L, Campo Mozo P, Chaker A, Cingi C, Durham S, Fokkens W, Gevaert P, Giotakis A, Hellings P, Herknerova M, Hox V, Klimek L, La Melia C, Mullol J, Muluk NB, Muraro A, Naito K, Pfaar O, Riechelmann H, Rondon C, Rudenko M, Samolinski B, Tasca I, Tomazic P, Vogt K, Wagenmann M, Yeryomenko G, Zhang L, Mösges R. EAACI Position paper on the standardization of nasal allergen challenges. *Allergy*. 2018 Aug;73(8):1597-1608.
2. Dordal MT, Lluch-Bernal M, Sanchez MC, Rondón C, Navarro A, Montoro J, Matheu V, Ibáñez MD, Fernández-Parra B, Dávila I, Conde J, Antón E, Colás C, Valero A; SEAC Rhinoconjunctivitis Committee. Allergen-specific nasal provocation testing: review by the rhinoconjunctivitis committee of the Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21:1-12.
3. Riechelmann H, Bachert C, Goldschmidt O, et al. Application of the nasal provocation test on diseases of the upper airways. Position paper of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (ENT Section) in cooperation with the Working Team for Clinical Immunology. *Laryngorhinootologie*. 2003;82:183-188.
4. Pfaar O, Demoly P, Gerth van Wijk R, et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. *Allergy*. 2014;69:854-867.
5. Eguiluz-Gracia I, Testera-Montes A, González-Visiedo M, Pérez N, Ariza-Veguillas A, Salas M, Moreno-Aguilar C, Campo P, Torres MJ, Rondon C. Safety and reproducibility of Nasal Allergen Challenge. *Allergy*. 2019. [Epub ahead of print] doi: 10.1111/all.13728. PMID: 30667530.