

## Pruebas de provocación

### Provocation tests

Lucila Camargo López de Oliveira,<sup>1</sup> Beni Morgenstern<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Doctora en Ciencias, Profesora adjunta de la Disciplina de Alergia e Inmunología, Departamento de Pediatría da UNIFESP, Brasil.

<sup>2</sup> Especialización en Alergia e inmunología, Título de especialista en Pediatría (Sociedad de Brasileira de Pediatría) y en Alergia e Inmunología (ASBAI); médico en la Unidad de Alergia e Inmunología Pediátrica, Instituto de niños, niñas y adolescentes; Hospital das Clínicas da Facultad de Medicina da Universidad de São Paulo, Brasil.

**Recibido:** 01-08-2023

**Aceptado:** 29-10-2023

**Publicado:** 31-12-2023

**DOI:** 10.29262/ram.v70i4.1311

#### Correspondencia

Lucila Camargo López de Oliveira  
todoasma@gmail.com

#### ORCID

Lucila Camargo López de Oliveira

0000-0003-2065-571X

Beni Morgenstern

0000-0003-2607-3972

#### Resumen

Las pruebas de provocación oral implican la administración supervisada de alimentos sospechosos en dosis crecientes para evaluar la condición alérgica del paciente. Reconocido como el mejor método para diagnosticar alergias alimentarias, supera los resultados de IgE sérica específica o pruebas de punción, que indican sensibilización pero no necesariamente alergia. La prueba se indica en casos de incertidumbre diagnóstica, evaluación de tolerancia natural o inducida, o riesgos de reacción cruzada. Existen tres tipos: abierta, simple ciega y doble ciega con placebo. Mientras que las dos últimas reducen la ansiedad, las pruebas abiertas son más prácticas para menores de tres años.

**Palabras clave:** Alergia alimentaria; Prueba de provocación oral; IgE sérica; Reacción cruzada; Prueba abierta; Prueba simple ciega; Prueba doble ciega controlada.

#### Abstract

Oral provocation tests involve the supervised administration of suspected foods in increasing doses to evaluate a patient's allergic condition. Acknowledged as the superior method for diagnosing food allergies, it surpasses results from specific IgE serum or prick tests, which indicate sensitization but not necessarily allergy. The test is indicated in cases of diagnostic uncertainty, assessment of natural or induced tolerance, or cross-reactivity risks. Three types of tests exist: open, single-blind, and double-blind with a placebo. While the latter two reduce anxiety, open tests are more practical for children under three.

**Key words:** Food allergy; Oral provocation test; serum IgE; Cross reaction; open test; Single blind trial; Controlled double-blind trial.

## Pruebas de provocación oral en alergia alimentaria

La prueba de provocación oral consiste en ofrecer al paciente alimentos sospechosos, generalmente en dosis crecientes y con supervisión médica, para evaluar su condición alérgica.<sup>1</sup> Actualmente se considera el mejor método para diagnosticar alergias alimentarias, porque los resultados positivos de IgE sérica específica o de *prick test* solo pueden indicar sensibilización

y no necesariamente alergia.<sup>2</sup> Sin embargo, debido a sus dificultades prácticas, no siempre se implementa ampliamente.<sup>3</sup>

### Indicaciones y tipos

Después de considerar los riesgos y beneficios de su implementación, y el consentimiento del paciente o los tutores, la prueba de provocación oral se indica, básicamente, cuando existe duda diagnóstica (histo-

ria clínica confusa o resultados de pruebas auxiliares incongruentes), cuando se quiere valorar la adquisición de tolerancia natural o inducida a un alimento en particular o, incluso, para evaluar el riesgo de reacción cruzada con alimentos posiblemente relacionados. También permite investigar la tolerancia a diferentes formas de procesar los alimentos, cuando el objetivo es ampliar la dieta y reducir los riesgos nutricionales. No debe evaluarse ningún alimento que no se incorporará a la dieta.<sup>1,4</sup>

Existen tres tipos de prueba de provocación oral:<sup>1,4</sup>

1. Abierta: cuando todos conocen el alimento investigado.
2. Simple ciego: se realiza en dos etapas, una con el alimento implicado (*verum*) y otra con el placebo. En este caso es necesario enmascarar la comida para que las dos etapas sean indistinguibles y solo el médico conoce qué constituye cada etapa.
3. Doble ciego controlado con placebo: también se efectúa en dos etapas indistinguibles, el médico participa como ciego y solo una tercera persona, generalmente un nutriólogo, sabe cuándo es placebo o *verum*.

Los dos últimos tipos son más difíciles de ejecutar. El cegamiento tiene como objetivo reducir la ansiedad, ya que tanto el paciente como los familiares y el equipo médico se encuentran en estrés psicológico durante la prueba. En pacientes menores de tres años, excepto los que padecen dermatitis atópica,<sup>5</sup> los factores emocionales parecen tener menor repercusión en la realización de la prueba, haciendo que el modelo abierto sea más aceptable y práctico.<sup>5,6</sup>

## Métodos

Se han publicados varios protocolos. Las consideraciones importantes respecto al método incluyen:<sup>4,7</sup>

Ambiente adecuado, con material apropiado y personal capacitado para responder en caso de reacciones alérgicas potencialmente mortales.

Dosis total equivalente a la ración habitual de comida recomendada para la edad.

División en dosis crecientes al investigar reacciones mediadas por IgE.

La cantidad de porciones y el intervalo de administración pueden variar según el propósito de la prueba, y casi siempre se ofrecen de 4 a 6 porciones cada 15 a 30 minutos.

Uso de alimentos, respetando el método de elaboración (*in natura*, asado, etc.) para el que se desea investigar la alergia.

Componentes de vehículos alimentarios (pruebas ciegas) que se sabe son tolerados por el paciente y preparación libre de contaminación cruzada con otros alérgenos potenciales.

La simulación de la reacción, cuando existe (práctica concomitante de ejercicio, por ejemplo, en casos de anafilaxia inducida por el ejercicio dependiente de los alimentos), no siempre puede ser eficaz.<sup>8</sup>

La prueba de provocación oral de dos fases tiende a tener menos proteína que el alimento en investigación, porque parte de la porción está compuesta de vehículo enmascarador. Por tanto, luego de la prueba ciega negativa se recomienda un procedimiento abierto que alcance la cantidad de proteína total correspondiente a la porción habitual para la edad del paciente.<sup>4</sup>

## Pautas previas a la prueba

Desde el momento en que se opta por realizar la prueba de provocación oral, debe explicarse detalladamente el procedimiento al paciente y sus familiares, incluidos los riesgos, beneficios e importancia de su ejecución.<sup>1,4</sup>

Los mayores riesgos se asocian con reacciones anafilácticas graves; por lo tanto, este procedimiento debe realizarse en un entorno clínico u hospitalario con condiciones para tratar adecuadamente la anafilaxia. Hasta el momento se han reportado dos muertes relacionadas con pruebas de provocación oral en la bibliografía, lo que demuestra que, a pesar de ser un método seguro, el riesgo de muerte es muy bajo.<sup>9</sup> Por este motivo se recomienda firmar un formulario de consentimiento informado.<sup>1,4,9</sup>

El paciente debe permanecer en control clínico por cualquier alteración médica que pueda afectar o amenazar el tratamiento de una eventual anafilaxia (enfermedad cardiovascular inestable, angina, enfermedad pulmonar crónica severa, entre otras). Lo mismo se aplica a las enfermedades alérgicas (asma, dermatitis atópica, urticaria y rinitis alérgica), porque los síntomas pueden afectar la interpretación de la prueba de provocación oral. No se recomienda su ejecución durante el embarazo, debido a los posibles riesgos para la madre y el feto.<sup>4</sup>

También se recomienda que los pacientes interrumpían por un tiempo específico los medicamentos que puedan interferir con la interpretación de la prueba de provocación oral o afectar el tratamiento de la anafilaxia (antihistamínicos, corticoesteroides sistémicos, betabloqueantes, inhibidores de la ECA, antiinflamatorios no esteroides, broncodilatadores, inhibidores de la bomba de protones, omalizumab, entre otros). El consumo concomitante de estos medicamentos no es una contraindicación absoluta para la realización de la prueba, pero su indicación deberá considerarse al evaluar el riesgo-beneficio del procedimiento.<sup>1,4</sup>

### **Día de la prueba y condiciones requeridas**

El paciente debe gozar de buena salud el día de la prueba, para minimizar el riesgo de alguna reacción grave, así como no generar confusión en la interpretación de los resultados. La prueba no debe efectuarse si el paciente tiene enfermedad aguda, fiebre, síntomas respiratorios agudos, requirió broncodilatadores de rescate en las últimas 48 horas, entre otros factores.<sup>4</sup>

Es importante que no haya ningún alérgeno que deba analizarse mínimo dos semanas antes de la prueba. Además, se recomienda que el paciente esté en ayunas durante 4 horas, con la finalidad de aumentar la absorción del alimento en prueba, evitar confusiones en la interpretación del resultado con otros posibles alimentos y reducir el riesgo para los pacientes en caso de requerir maniobras de reanimación. En los que no puedan realizar un ayuno tan prolongado (neonatos y niños pequeños), puede acortarse a 2 horas, siempre que la ingesta sea ligera y la mitad de la habitualmente ingerida.<sup>1,4</sup>

De acuerdo con el riesgo de reacción y la gravedad, es importante considerar un entorno ambulatorio, hos-

pitalario o incluso de cuidados intensivos. El examen físico y los signos vitales deben obtenerse antes del inicio de la prueba, repetirse en cualquier momento si se observan cambios en el estado clínico del paciente y antes de darlo de alta.<sup>4</sup>

Los medicamentos de urgencia deben estar fácilmente disponibles y sus dosis calculadas en función del peso del paciente antes del inicio de la prueba. Por lo general, el acceso venoso no es necesario, especialmente en la prueba de provocación oral de bajo riesgo (pacientes con mayor probabilidad de resultado negativo, según la historia clínica y los exámenes previos a la prueba). Esto se debe a que los medicamentos prescritos en el tratamiento de la anafilaxia suelen administrarse por otras vías (intramuscular, oral o inhalada) y estudios previos que evaluaron la seguridad de las pruebas de provocación oral informaron un uso infrecuente de líquidos intravenosos.<sup>4</sup> El acceso venoso está indicado en pacientes con FPIES y con alto riesgo de reacción anafiláctica.<sup>1</sup>

En los niños, el uso de utensilios familiares (platos, vasos, cubiertos, juguetes) puede ayudar a mejorar la experiencia de la prueba de provocación oral, reducir la ansiedad y facilitar la ingestión de nuevos alimentos.<sup>1,4</sup>

### **Interpretación**

Puesto que el objetivo principal de la prueba de provocación oral es determinar si el paciente es alérgico a determinado alimento, es importante interrumpirla si existe algún signo objetivo de reacción alérgica y ofrecer el tratamiento adecuado, según las manifestaciones clínicas. Dichos síntomas incluyen: urticaria generalizada, eritema, angioedema, tos, sibilancias, estridor laríngeo, cambio de voz, secreción nasal, estornudos repetidos, hiperemia conjuntival, vómito, dolor abdominal severo, diarrea, hipotensión o descenso del 20% de la tensión arterial, desmayos, entre otros.<sup>1,4</sup>

En el caso de síntomas subjetivos, puede considerarse la interrupción de la prueba evaluando el riesgo-beneficio y algunas variables pueden influir en la decisión del médico. Los síntomas subjetivos acompañados de cambios de comportamiento en los niños pueden sugerir signos tempranos de reactividad. También es importante considerar el estado clínico del paciente (por

ejemplo: riesgo de continuar con la prueba en un paciente con función pulmonar deficiente, con algún síntoma subjetivo).<sup>4</sup> Debe considerarse una prueba positiva si las molestias (picazón-opresión en la garganta, picazón en la boca, náuseas o dolor de estómago) persisten después de 3 dosis del alimento analizado (pero no se reproducen con placebo) o son persistentes (por ejemplo 40 minutos).<sup>1,4</sup>

Aunque la prueba de provocación oral se considera el método de referencia, ésta tiene inconvenientes, incluso la prueba doble ciego controlada con placebo. Los estudios muestran algunas dificultades para estandarizar e interpretar sus resultados, por ejemplo: pacientes con síntomas positivos en la fase de placebo (2.8 y 29.3%;<sup>10</sup> principalmente relacionados con exacerbación de la dermatitis atópica y en infantes menores de 1.5 años);<sup>5</sup> diferentes interpretaciones de los especialistas en la prueba doble ciego controlada con placebo, con resultados ambiguos (con una diferencia incluso en la positividad cuando el evaluador sabe o no si el paciente recibió placebo o *verum*);<sup>10</sup> los síntomas orales subjetivos son predictores insuficientes de una prueba positiva, pues hasta un tercio de los pacientes con estos síntomas tienen un resultado final negativo durante la prueba (sin aumento del riesgo para el paciente).<sup>11</sup>

De esta forma, ya sea en pruebas de provocación oral abiertas o cerradas, es difícil obtener una respuesta clara de "sí o no". Los síntomas clínicos deben ser objetivos o graves, reproducibles o persistentes.<sup>5</sup> Por lo tanto, si los signos y síntomas observados no son concluyentes, es posible extender el período de observación antes de proceder con la siguiente dosis, repetir la misma dosis o, incluso, finalizar la prueba y repetirla otro día, según el criterio del médico.<sup>4</sup>

### Orientación posterior a la prueba

Todos los pacientes, independientemente del resultado de la prueba, deben tener un plan de urgencia y medicamentos disponibles al momento del alta, después del procedimiento, en caso de reacción tardía.<sup>4</sup>

Cuando la prueba de provocación oral es negativa (ingesta de alimentos sin reacciones), es probable que el paciente no sea alérgico. En estos casos se recomienda

que el paciente vuelva a ingerir los alimentos de costumbre en su dieta, consumiéndolos periódicamente. Debe advertirse a los padres que controlen las posibles reacciones al alimento cuando se reintroduzca en la dieta en los días y semanas posteriores a la prueba de provocación oral, porque un pequeño porcentaje de pacientes puede reaccionar con la ingestión repetida, a pesar de obtener un resultado negativo en la prueba de provocación oral.<sup>4</sup>

En pacientes con prueba de provocación oral positiva se sugiere mantener la exclusión estricta del alimento. Debe mantener una actividad mínima durante el resto del día de la prueba, monitorear y tratar una posible (pero rara) reacción bifásica y tener disponible la autinyección de adrenalina.<sup>4</sup>

### Consideraciones finales

A pesar de las dificultades para llevarla a cabo (costo, disponibilidad, formación técnica, miedo a los pacientes / cuidadores, etc.),<sup>12</sup> así como las imperfecciones inherentes a la prueba (varios protocolos, posible falta de cooperación por parte del paciente, dificultades de interpretación, entre otros), la prueba de provocación es un método importante y debe tener su uso ampliado y estandarizado.

Su importancia se aplica en la confirmación del diagnóstico, permitiendo una mayor seguridad para el paciente, evitando exposiciones accidentales y validando sus esfuerzos, incluso en casos negativos, mejorando la calidad de vida y reduciendo los riesgos nutricionales.<sup>1</sup>

### REFERENCIAS

1. Solé D, Silva LR, et al. Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2018 - Parte 2 - Diagnóstico, tratamento e prevenção. Documento conjunto elaborado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. Arq Asma Alerg Imunol 2018; 2 (1): 39-82.
2. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. J Allergy Clin Immunol 2018; 141 (1): 41-58. doi: 10.1016/j.jaci.2017.11.003.
3. Greiwe J, Oppenheimer J, AAAAI Adverse Reactions to Foods Committee, et al. AAAAI Work Group Report: Trends in Oral

- Food Challenge Practices Among Allergists in the United States. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8 (10): 3348-3355. doi: 10.1016/j.jaip.2020.07.035.
4. Bird JA, Leonard S, et al. Conducting an Oral Food Challenge: An Update to the 2009 Adverse Reactions to Foods Committee Work Group Report. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8 (1): 75-90.e17. doi: 10.1016/j.jaip.2019.09.029.
  5. Ahrens B, Niggemann B, et al. Positive reactions to placebo in children undergoing double-blind, placebo-controlled food challenge. *Clin Exp Allergy* 2014; 44 (4): 572-8. doi: 10.1111/cea.12284.
  6. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, European Academy of Allergology and Clinical Immunology, et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods--position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2004; 59 (7): 690-7. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00466.x.
  7. Upton JEM, Bird JA. Oral food challenges: Special considerations. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020; 124 (5): 451-458. doi: 10.1016/j.anai.2020.02.008.
  8. Miceli Sopo S, Gelsomino M, et al. Food Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis in pediatric age. Can we trust the oral food challenge with exercise and acetylsalicylic acid? *Acta Biomed* 2020; 92 (1): e2021068. doi: 10.23750/abm.v92i1.10093.
  9. Upton J, Alvaro M, et al. A perspective on the pediatric death from oral food challenge reported from the Allergy Vigilance Network. *Allergy* 2019; 74 (6): 1035-1036. doi: 10.1111/all.13791.
  10. Brand PL, Landzaat-Berghuizen MA. Differences between observers in interpreting double-blind placebo-controlled food challenges: a randomized trial. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 25 (8): 755-9. doi: 10.1111/pai.12313.
  11. Nachshon L, Zipper O, et al. Subjective oral symptoms are insufficient predictors of a positive oral food challenge. *Pediatr Allergy Immunol* 2021; 32 (2): 342-348. doi: 10.1111/pai.13392.
  12. Hsu E, Soller L, Abrams EM, et al. Oral Food Challenge Implementation: The First Mixed-Methods Study Exploring Barriers and Solutions. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8 (1): 149-156.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2019.06.034.