Eficiencia de dos pruebas diagnósticas en la determinación de alergia por ácaros en niños

Yadira Fuentes¹, Raúl Castro², Rubén Rodríguez³, Isabel Martínez⁴, Alexis Labrada².

Las enfermedades alérgicas constituyen un problema de salud mundial y los ácaros se encuentran entre sus principales agentes etiológicos. En Cuba se destacan los siguientes: Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides siboney y Blomia tropicalis. Con el objetivo de determinar la eficiencia de la prueba cutánea por punción y la determinación de IgE específica para el diagnóstico de la alergia a estos tres ácaros se desarrolló en el año 2003 un estudio analítico que incluyó 100 niños: 50 no alérgicos y 50 alérgicos que asistieron al Hospital Pediátrico "William Soler" de Ciudad de La Habana. A todos se les realizó la prueba cutánea por punción con tres extractos alergénicos (VALERGEN-DP, VALERGEN-DS y VALERGEN-BT) y se les extrajo sangre para la valoración de la IgE ácaro específica; exámenes que mostraron una mayor positividad ante D. pteronyssinus en los niños enfermos. Mientras que en los no alérgicos la prueba cutánea y la IgE para D. pteronyssinus fueron negativas. La prueba cutánea presentó un 100% de especificidad, con una mayor sensibilidad para VALERGEN-DP (88%), extracto con más eficiencia diagnóstica (94%). La IgE expresó los mejores resultados de sensibilidad, especificidad y eficiencia para D. pteronyssinus (78, 100 y 89%, respectivamente). La prueba cutánea por punción fue más eficiente que la determinación de IgE específica para el diagnóstico de las alergias por ácaros. En los enfermos se observó una correlación significativa entre la respuesta cutánea y el nivel de IgE para los ácaros estudiados. Estos datos contribuyeron a mejorar el diagnóstico alergológico y alertan sobre la necesidad de extender el uso de la inmunoterapia específica con vacunas hiposensibilizantes en los niños alérgicos a los ácaros.

Palabras clave: Enfermedades alérgicas, ácaros, extractos alergénicos, prueba cutánea por punción, IgE ácaro específica.

Introducción

El incremento de la incidencia y prevalencia de las enfermedades alérgicas es un problema de salud mundial (1); comportamiento asociado con la presencia de factores ambientales tales como: los cambios en la dieta, aumento del número de fumadores pasivos, presencia de gases de escape de los autos, la climatización de las casas entre otras formas de polución ambiental y recientemente se incluyen también los aspectos psicosociales, en especial el estrés, por inducir disfunciones inmunorregulatorias (2, 3). La rinitis, el asma y la dermatitis atópica constituyen las principales enfermedades alérgicas mediadas por IgE que se diagnostican con frecuencia en las consultas médicas (3). Actualmente, los estados alérgicos son más complejos, severos y un gran número de los individuos afectados por este proceso están sensibilizados a más de un alergeno por lo que presentan una sintomatología alérgica persistente (1).

Al acceder fácilmente a las vías aéreas periféricas, las proteínas alergénicas derivadas de los ácaros del polvo del hogar causan una mayor sensibilización en los pacientes atópicos, además, la exposición a las concentraciones elevadas del polvo (> 2 μg/g) en los primeros años de la vida

se relaciona con la aparición posterior del asma (4, 5, 6). En Cuba existen las condiciones de temperatura (25-30 °C) y humedad atmosférica (75-80%) necesarias para el incremento de la flora acarina (7) y dentro de ellos las principales especies que afectan a los individuos genéticamente predispuestos son: *Dermatophagoides pteronyssinus* (*Dp*), *Dermatophagoides siboney* (*Ds*) y *Blomia tropicalis* (*Bt*) (7).

Para un diagnóstico alergológico adecuado se debe confeccionar una buena Historia Clínica y realizar exámenes in vivo e in vitro, tales como la prueba cutánea por punción (PCP) y la determinación de IgE específica, métodos muy difundidos por las ventajas que ofrecen (8, 9), además son indispensables para conocer el grado de sensibilización alergénica de las personas atópicas, lo que contribuye en la determinación de la terapéutica a usar, donde la inmunoterapia alergeno específica sería uno de los tratamientos efectivos para la curación de las patologías alérgicas IgE mediadas (10).

Este trabajo se desarrolló ante el aumento de las alergias por sensibilización a los ácaros *Dp*, *Ds* y *Bt*, y tuvo entre sus objetivos investigar en una población infantil, el grado de

Hospital Docente Clínico Quirúrgico "Joaquín Albarrán". Ave. 26 e/ Calzada de Boyeros y 51. Ciudad de La Habana, Cuba.
 Centro Nacional de Biopreparados (BIOCEN). Bejucal. Provincia Habana, Cuba.

^{3.} Hospital "William Soler". Calle 100 e/ Perla y Aldabó. Ciudad de La Habana, Cuba.

⁴ Instituto Finlay, Centro de Investigación-Producción de Vacunas. Ave. 27 No. 16017. Cuidad de La Habana, Cuba. Correo electrónico: yadifuentes@infomed.sld.cu

eficiencia de la PCP y de la IgE ácaro específica en el estudio alergológico.

Materiales y Métodos

Se desarrolló una investigación analítica, prospectiva, controlada, no aleatorizada en una población de 100 niños que asistieron al Hospital Pediátrico "William Soler", de Ciudad de La Habana, durante los meses de abril a octubre del año 2003; 50 consultaron al alergólogo por presentar enfermedades alérgicas (grupo A) y 50 eran individuos no alérgicos (grupo B). En ambos grupos coincidió la cifra de niños pertenecientes al sexo femenino (31) y masculino (19) y sus edades oscilaron entre 3-15 años. (Tabla 1). Previo a la realización de este trabajo se cumplieron las regulaciones éticas nacionales e internacionales establecidas. Cada padre o tutor dio el consentimiento informado de participación por escrito y respondió a una encuesta que incluyó algunos factores de riesgo asociados con el estado alérgico, tales como: edad, sexo, antecedentes de alergia familiar, enfermedades crónicas asociadas y factores desencadenantes de las crisis alérgicas, entre otros. Se tomaron en cuenta criterios de inclusión y exclusión, según lo descrito en la literatura (7).

Criterios de inclusión

- ✓ Grupo de pacientes alérgicos:
 - 1. Niños de ambos sexos, con edades comprendidas entre 3 y 15 años.
 - 2. Niños con Historia Clínica positiva de alergia (asma, rinitis, dermatitis o conjuntivitis).
 - 3. Niños que tuvieron el consentimiento informado por escrito de sus padres o tutores para participar en el estudio.
- ✓ Grupo de pacientes no alérgicos:
 - 1. Niños de ambos sexos, con edades comprendidas entre 3 y 15 años.
 - 2. Niños sin Historia Clínica positiva de alergia.
 - 3. Niños que tuvieron el consentimiento informado por escrito de sus padres o tutores para participar en el estudio.

Criterios de exclusión

- 1. Niños con síntomas de asma, rinitis o conjuntivitis en el momento de la realización de la prueba cutánea.
- 2. Niños con tratamiento de inmunoterapia específica durante los dos últimos años con *D. pteronyssinus*, *D. siboney* y *B. tropicalis*.
- 3. Uso de fármacos que pudieran interferir con la reacción cutánea:
 - Antihistamínicos de corta acción (tres días de antelación): difenhidramina, ciproheptadina.

- Hidroxicina, ketotifeno y antidepresivos tricíclicos (dos semanas).
- Antihistamínicos de acción prolongada: astemisol y terfenadina (dos meses).
- Corticosteroides de uso tópico en el sitio de la prueba (dos meses).
- Corticosteroides orales, en dosis superiores a las equivalentes a 10 mg. de prednisona por día y por una semana anterior a la prueba.
- Otro tratamiento inmunomodulador en algún momento en los seis meses anteriores al estudio.
- 4. Eczema severo generalizado de cualquier etiología, enfermedades autoinmunes o tumorales.
- 5. No contar con el consentimiento informado por escrito por parte de los padres o tutores para participar en el estudio.
- 6. Embarazo, dermografismo, urticaria, así como dermatitis atópica en el área de la prueba.

La PCP se realizó según la metodología descrita por Mailling (8) y los extractos alergénicos que se emplearon en este trabajo fueron: VALERGEN-DP para *Dp*, VALERGEN-DS para *Ds* y VALERGEN-BT para *Bt*, todos a una concentración de 20 000 UB/mL y elaborados en el Centro Nacional de Biopreparados (BIOCEN) de Cuba.

Cuando los habones producidos por los extractos estudiados fueron mayores o iguales a 3 mm, la PCP resultó positiva.

Además, a la población estudiada se les extrajo 5 mL de sangre para la obtención de suero y la valoración de la IgE específica contra los ácaros analizados, realizados por un ensayo inmunoenzimático (ELISA) cuantitativo, según la metodología descrita por Wide y col. (11). Para determinar la eficiencia de ambas pruebas diagnósticas se tomaron en cuenta los resultados de la sensibilidad y especificidad, predeterminándose como aceptables los resultados superiores al 75 y 90%, respectivamente. Para el cálculo de estos valores se emplearon las definiciones siguientes:

- ✓ Verdadero positivo (VP): Persona enferma (asma, rinitis, dermatitis o conjuntivitis) por Historia Clínica, con pruebas diagnósticas positivas.
- √ Falso negativo (FN): Persona enferma (asma, rinitis, dermatitis o conjuntivitis) por Historia Clínica, con pruebas diagnósticas negativas.
- ✓ Verdadero negativo (VN): Persona no enferma (no asma, no rinitis, no dermatitis o no conjuntivitis) por Historia Clínica, con pruebas diagnósticas negativas.
- ✓ Falso Positivo (FP): Persona no enferma (no asma, no rinitis, no dermatitis o no conjuntivitis) por Historia Clínica, con pruebas diagnósticas positivas.

Grupo	Pruebas positivas	Pruebas negativas
Alérgicos	Verdadero positivo (VP)	Falsos negativos (FN)
No alérgicos	Falsos positivos (FP)	Verdaderos negativos (VN)

Sensibilidad: Porcentaje de verdaderos positivos del total de personas enfermas.

Sensibilidad = VP/(VP + FN).

Especificidad: Porcentaje de verdaderos negativos del total de personas no enfermas.

Especificidad = VN/(FP + VN)

Eficiencia (Ef): Porcentaje del total de resultados verdaderos, ya sea positivo o negativo.

 $\mathbf{Ef} = \mathbf{VP} + \mathbf{VN}/(\mathbf{VP} + \mathbf{VN} + \mathbf{FP} + \mathbf{FN}) \times 100$

En los niños enfermos se estudió el grado de correlación de Spearman entre ambas pruebas diagnósticas y se aceptaron como significativos los resultados correspondientes a una p≤0,05. En el análisis estadístico se determinaron las medidas de resumen y de dispersión (media, porcentaje y desviación estándar).

El procesamiento y análisis de los resultados se introdujo en una base de datos creada al efecto, donde se empleó el paquete estadístico STATISTICA v4.0 y el programa MICROSOFT EXCEL v7.0.

Resultados

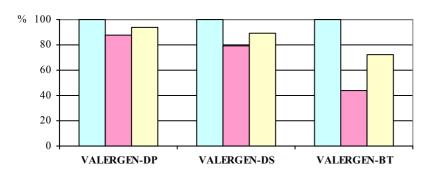
En los dos grupos estudiados la edad promedio fue similar (11 años para el A y 10 años para el B), predominando el sexo femenino en ambas poblaciones (Tabla 1). Las enfermedades alérgicas más frecuentes fueron la rinitis (88%) y el asma (64%). En los niños enfermos los porcentajes de positividad más elevados para la PCP y la determinación de IgE específica correspondieron a Dp (88 y 78%) y Ds (78 y 72%), seguido por Bt (44 y 40%), respectivamente. Mientras que, en los no alérgicos la PCP fue negativa al igual que los títulos de IgE para Dp, no así para los restantes ácaros.

Tabla 1. Características demográficas de la población estudiada.

Pacientes	Rango de edad (años)	Promedio de edad ± D.E (años)	Sexo	
			Masculino	Femenino
			n (%)	n (%)
Alérgicos	3-15	11 ± 3,4	19 (38)	31 (62)
No alérgicos	4-14	10 ± 3.3	19 (38)	31 (62)

Leyenda: D.E = Desviación estándar.

Fuente: Historia Clínica

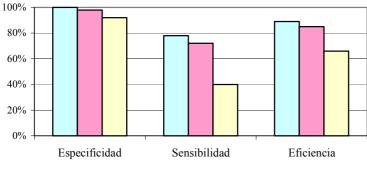


■ Especificidad ■ Sensibilidad ■ Eficiencia

Figura 1. Evaluación de la especificidad, sensibilidad y eficiencia de los productos alergénicos investigados.

Fuente: Historia Clínica

En ambos métodos diagnósticos se observó una elevada correlación de los resultados entre los *Dermatophagoides* (p<0,05), pero no con relación a *Bt* (p>0,05). La PCP tuvo una especificidad del 100% para los tres extractos acarinos y su mayor sensibilidad correspondió a VALERGEN-DP (88%), producto que también presentó la mayor eficiencia diagnóstica (94%) (Figura 1).



□ IgE DP □ IgE DS □ IgE BT

Figura 2. Evaluación de la especificidad, sensibilidad y eficiencia de la determinación sérica de IgE específica para los diferentes ácaros estudiados.

Fuente: Historia Clínica

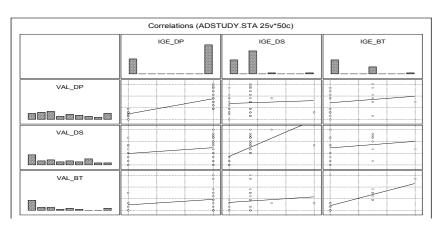


Figura 3. Correlación de Spearman entre la prueba cutánea por punción y el valor de IgE ácaro específica de los pacientes alérgicos.

Fuente: Historia Clínica

Discusión

El incremento de los estados alérgicos de las vías respiratorias en los niños y jóvenes es alarmante en los últimos años (2, 4). Se estima que un 5% de la población está sensibilizada a los ácaros (2), problemática que se acentúa en los países tropicales o subtropicales, regiones donde la exposición a estos artrópodos constituye uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de las enfermedades respiratorias alérgicas, en especial el asma y la rinitis (1, 9). Brugge y colaboradores (4) destacan que entre el 50-60% de los niños asmáticos están sensibilizados por ácaros. La prevalencia de rinitis y asma observada en esta investigación coincidió con lo descrito por Rodríguez-Orozco y col (6). La presencia de PCP positiva o títulos de IgE ácaro específica demuestran la predisposición genética de cada individuo.

En la Figura 2 se representan los valores de sensibilidad, especificidad y eficiencia detectados en el análisis de la IgE ácaro específica, donde se observó que los correspondientes a *Dp* mostraron los valores más elevados de sensibilidad, especificidad y eficiencia (78, 100 y 89%, respectivamente), seguidos por *Ds* y *Bt*

En los niños alérgicos, para cada uno de los ácaros estudiados se observó de manera individual una elevada correlación entre los dos exámenes diagnósticos investigados (r>0,7) (p<0,05). No obstante, valores de r<0,40 indicaron una baja correlación entre los resultados de la PCP hacia un ácaro con respecto a la IgE específica de otro (Figura 3).

Los resultados de este estudio concuerdan con otras investigaciones (7, 12, 13), trabajos que describen al género Dermatophagoides, en especial Dp, como uno de los principales ácaros capaces de sensibilizar a los niños, situación que no se corresponde del todo con lo referido para la población adulta (14, 15, 16), comportamiento que pudiera quizás estar relacionado con el ascenso de la sensibilización alergénica a medida que se incrementa la edad (17). La relación entre los alergenos de las especies Dermatophagoides ha sido bien analizada. Se demuestra la correlación existente entre la PCP y los niveles de IgE específica para Ds, Dp v Dermatophagoides farinae (18), tal como se observó en este trabajo, sin embargo, no fue así para Bt, aspecto también descrito por Chua y col (19), quienes definen a esta especie como la de mayor importancia alergénica.

Acorde con lo descrito por otros autores (7, 12, 13, 14), se constató que *Dp* fue el ácaro más representativo; mientras que *B. tropicalis* mostró resultados inferiores, comportamiento que explicaría el porqué en un número elevado de los niños alérgicos la sensibilización frente a este alergeno fue latente o de bajo grado. Su sintomatología pudo estar relacionada con otros alergenos que coexisten en el polvo (caspas de animales, cucarachas, hongos ambientales y otras especies de ácaros).

La PCP fue la más eficiente en el diagnóstico alergológico, demostrándose que los ácaros, en especial los del género *Dermatophagoides*, constituyen alergenos que sensibilizan con mucha frecuencia a los niños atópicos.

Estos resultados corroboraron que entre la población cubana alérgica existe una sensibilización a los ácaros y que la conducta terapéutica en estos casos debe incluir medidas de control ambiental, así como una inmunoterapia alergeno específica (10). Actualmente en el BIOCEN se producen vacunas hiposensibilizantes ácaro específicas (VALERGEN-DP, VALERGEN-DS y VALERGEN-BT), productos que en los ensayos clínicos desarrollados en los adultos demuestran su seguridad y eficacia (20, 21), constituyendo estos alergenos un tratamiento efectivo y ventajoso contra el asma alérgica. También Abramson y col (22) evaluaron en su valioso metaanálisis el efecto hiposensibilizante de la inmunoterapia alergénica en esta entidad clínica.

Algunos autores refieren que la inmunoterapia tiene, además, un efecto preventivo, por reducir el riesgo de nuevas sensibilizaciones alergénicas (10, 23). En estos momentos en Cuba se realizan investigaciones para incrementar el uso de la inmunoterapia en los niños susceptibles con productos elaborados por el BIOCEN (VALERGEN), vacunas que se obtienen con buenas prácticas de producción y una adecuada consistencia productiva, contribuyendo a disminuir las sintomatologías alérgicas y al mejoramiento de una mejor calidad de vida en este grupo poblacional.

Referencias

- Mösges R, Klimek L. Today's Allergies. Are There New Factors that Play a Role? Allergy Clin Immunol Int-J World Org 2006;18(6):254-255.
- Interim report WHO/IAACI. Prevention of allergy and asthma. ACI International. 2000;12 (6):288-302.
- 3. Marshall GD. Internal and external environmental influences in allergic disease. J Am Osteopath Assoc 2004;104:51-56.
- Brugge D, Rioux C, Groover T, Peters J, Kosheleva A, Levy JI. Dust mites: using data from an intervention study to suggest future research needs and directions. Rev Environ Health 2007;22(3):245-254.
- Rodríguez-Orozco AR, Huato-Peñaloza MS, Ponce-Castro H. Perfil de consulta en niños alérgicos provenientes de familias

- de bajos ingresos. Rev Cubana Pediatr [periódico en la Internet]. 2007 Sep [citado 2008 Jul 09];79(3): Disponible en:http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003 4-75312007000300003&lng=es&nrm=iso.
- 6. Rodríguez-Orozco AR, Pérez-Sánchez AG, Cruz-Balandran JC, Hernández-Chávez L, Farías-Rodríguez VM, Ruíz-Vega H. Incremento de la incidencia acumulada de rinitis alérgica en adolescentes de la ciudad de Morelia, Michoacán, y su relación con la satisfacción de necesidades vitales y afectivas. Rev Alerg Mex 2005;52(4):159-163.
- Águila R, García RG, de la Torre F, Fernández E, Martínez A. Sensibilización a diferentes ácaros en niños asmáticos atendidos en el Hospital Pediátrico Docente del Cerro 2001. Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas 2002;11(3):83-87.
- Malling HJ. Methods of skin testing. Position paper: allergen standardization and skin testing. The European Academy of Allergology and Clinical Immunology Allergy 1993;48 (14):55-56.
- 9. Almeida K, Silva D, Gennari M, Cunha-Júnior J, Alves R, Ynoue L, et al. Responses of IgE, IgG1, and IgG4 to concanavalin A-binding *Blomia tropicalis* antigens in allergic patients. Braz J Med Biol Res 2006;39(11):1445-1454.
- Reha C, Ebru A. Specific immunotherapy is the prevention of new sensitivities. Allergol Immunopathol (Madr) 2007;35:44-51
- 11. Wide L, Bernich H, Johansson SGO. Diagnosis of allergy by an in vitro test for allergen antibodies. Lancet 1997; ii: 1105-1107.
- 12. Castro RL, González M, Labrada A, Navarro BI., Álvarez M, García I. Sensibilización a *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides siboney* y *Blomia tropicalis* en niños de tres consultorios. Rev Cubana Med Gen Integr [periódico en la Internet]. 2005 Ago [citado 2008 Jul 09]; 21(3-4):. Disponibleen:http://scielo.sld.cu/scielo.php?script= sci_arttext &pid=S0864-21252005000300022 &lng=es&nrm=iso.
- 13. González M, Castro RL, Labrada A, Navarro BI., Álvarez M, García I. Prevalencia de la sensibilización a tres ácaros domésticos en la población infantil alérgica de un consultorio médico. Rev Cubana Med Gen Integr [periódico en la Internet]. 2005 Abr [citado 2008 Jul 09]; 21(1-2):Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script= sci_ arttext&pid= S0864-21252005000100013&lng=es&nrm=iso.
- Ferrandiz R, Casas R, Dreborg S. Sensitization to Dermatophagoides siboney, Blomia tropicalis and other domestic mites in asthmatic patients. Allergy 1996;51:501-505
- Castro RA, Mateo MM, Naranjo RR, Navarro BV, Álvarez MC, Ronquillo MD, et al. Correlation between skin tests to Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides siboney and Blomia tropicalis in Cuban asthmatics. Allergol et Immunopathol 2006; 34(1):23-26.

- Pérez M, García A, Sabina A, Vega M, Macías V. Sensibilización a diferentes tipos de ácaros en pacientes adultos. Rev Cubana Med 2002;41(2):75-78.
- Govaere E, Van Gysel D, Massa G, Verhamme KM, Doli E, De Baets F. The influence of age and gender on sensitization to aero-allergens. Pediatr Allergy Immunol 2007;18(8): 671-678.
- Ferrándiz R, Casas R, Dreborg S, Einarsson R, Fernández B.
 Cross reactivity between *Dermatophagoides siboney* and other house dust mite allergen in sensitized asthmatic patients. Clin Exp Allergy 1995;25:929-934.
- 19. Chua K, Cheon N, Kuo I, Lee B, Yi F, Huang C et al. The *Blomia tropicalis* allergens. Protein Lett 2007;14(4):325-333.
- Ronquillo M, Castro R, Labrada A, Álvarez M, Rodríguez J, García I, et al. Primera evidencia clínica de la vacunación con

- VALERRGEN-DS en asmáticos. MEDISAN 2005;9(4). Disponible en: http://bus.sld.cu/revistas/san/vol9_4_05/san08405.htm .
- 21. Castro R, Labrada A, Ronquillo M, Álvarez M, Rodríguez J, García I, et al. Eficacia de la vacunación con VALERGEN-BT en asmáticos sensibles al ácaro *Blomia tropicalis*. MEDISAN 2005;9(4). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol9405/san 08405.htm.
- 22. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. Cochrane database Syst Rev 2003;(4):CD001186.
- 23. Pajno GB, Barberio G, De Luca F, Morabito L, Parmianz S. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six year follow up study. Clin Exp Allergy 2001;31:1392-1397.

Efficiency of two diagnostic tests in the determination of mite-allergy in children

Abstract

Allergic diseases are a worldwide health problem; mites constitute one of their main etiological agents. In Cuba, the main species are *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides siboney* and *Blomia tropicales*. An analytical study was carried out during 2003 in 50 non-allergic children and 50 allergic ones in a pediatric hospital in the City of Havana in order to determine the efficiency of the skin prick test and the IgE determination for diagnosing allergy to these three mites. The skin prick test with three allergenic extracts (VALERGEN-DP, VALERGEN-DS and VALERGEN-BT), as well as a blood extraction, were performed to all children to determine mite-specific IgE. These tests showed positive results to *D. pteronyssinus* in diseased children. Meanwhile both tests were negative in the non-allergic children. The skin test showed 100% specificity, with the highest sensitivity for VALERGEN-DP (88%), the extract with the highest diagnostic efficiency (94%). IgE determination showed the best sensitivity, specificity and efficiency results for *D. pteronyssinus* (78, 100 y 89%, respectively). The skin prick test was the most efficient and there was significant correlation between the skin response and the IgE level for the studied mites in the sick patients. These results contribute to the improvement of allergy diagnosis and point out the need of using specific immunotherapy with hyposensitizing vaccines in mite-sensitive allergic children.

Keywords: Allergic diseases, mites, allergens extract, skin prick test, mite-specific IgE.

Recibido: Abril de 2008 Aceptado: Julio de 2008