

## Comparación de la potencia de extractos alergénicos de ácaros en pacientes con asma y rinitis alérgica

Olimpio Rodríguez,<sup>1\*</sup> Alexis Labrada,<sup>2</sup> Rodolfo Célio,<sup>3</sup> Feres Aboukhair,<sup>4</sup> Víctor Roberto Meli,<sup>5</sup> Humberto Julián Barata,<sup>5</sup> Miguel Ángel Cruz Suárez,<sup>6</sup> Miguel Ángel Cruz Marmolejo<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Policlínico Universitario Docente Previsora. Camagüey, Cuba.

<sup>2</sup> Centro Nacional de Biopreparados (BIOCEN). La Habana, Cuba.

<sup>3</sup> Unidad de Medicina Integral, Tehuacan, México.

<sup>4</sup> Clínica Santa Rosa el Tigre. Estado Anzoátegui, Venezuela.

<sup>5</sup> Laboratorios DIATER. Buenos Aires, Argentina.

<sup>6</sup> Centro Médico de Especialidades. Ciudad Juárez, México.

<sup>7</sup> Universidad Autónoma de Ciudad Juárez, México.

**email:** olimpiors@finlay.cmw.sld.cu

Las pruebas cutáneas para el diagnóstico específico en alergia requieren de extractos alergénicos de óptima calidad, que pueden ser comprobadas determinando la potencia alergénica con el empleo de distintas concentraciones de extractos de un fabricante o confrontando los de diferentes laboratorios. Con el objetivo de comparar extractos de ácaros: *Dermatophagoides pteronyssinus*, *D. farinae*, *D. siboney* y *Blomia tropicalis*, producidos en los laboratorios de DIATER, Argentina, ALK-Abelló, España y BIOCEN, Cuba, se realizó la prueba a 56 pacientes entre 2 y 15 años, con asma y rinitis, mediante la respuesta cutánea al Prick Test, en el Policlínico Previsora, de la ciudad de Camagüey. El 84,6% de los pacientes asociaron los síntomas alérgicos a cambios de tiempo y exposición a polvo casero. El diámetro de los habones fue aparentemente mayor para ALK-Abelló, pero sin diferencia significativa. Se apreció gráficamente una tendencia lineal entre el diámetro promedio del habón y el logaritmo de la concentración de alérgeno cuando se emplearon diferentes concentraciones, en el rango de 4.000 a 100.000 UB/mL. Los Prick Test, con diámetro  $\geq 3$  mm, mostraron una aparente mayor proporción para ALK-Abelló con *D. pteronyssinus* y *D. farinae*, en comparación con BIOCEN y DIATER, aunque tampoco de forma significativa. Los extractos de ácaros, producidos y estandarizados en DIATER, BIOCEN y ALK-Abelló, son similares en cuanto a sus potencias alergénicas.

**Palabras clave:** Ácaros, alérgenos, asma bronquial, rinitis, Prick Test.

### Introducción

En un estudio reciente se corrobora el impacto que sobre la calidad de vida tiene la asociación entre rinitis y asma, así como el control de esta última enfermedad (1). Para lograr un tratamiento eficaz se precisa de un diagnóstico nosológico que admita identificar correctamente la causa, lo que se consigue, fundamentalmente, a través de las pruebas cutáneas.

Las pruebas cutáneas, para hacer el diagnóstico específico en los pacientes que padecen enfermedades alérgicas, requieren de extractos con elevada calidad, producidos en laboratorios que reúnan las condiciones óptimas en la cadena de producción industrial para su uso en humanos.

La calidad de estas producciones puede ser medida por diferentes métodos fuera de la industria, entre los que resaltan la determinación de IgE específica a los alérgenos y la respuesta cutánea a la inoculación de los productos estandarizados, según el método de cada laboratorio.

Al comparar extractos alergénicos de diferentes laboratorios se comprobó los resultados obtenidos *in vitro* sobre la potencia alergénica, donde varios extractos de *Dermatophagoides pteronyssinus*, usados para diagnóstico en Europa y México, son menos potentes que los utilizados en Estados Unidos (2).

Por otro lado, en pacientes monosensibilizados con nivel de IgE específica  $> 0,70$  KU/L, los productos comerciales Stallergenes (Antony, France), Lofarma Allergeni (Milán, Italy) y ALK Abelló (Hoersholm, Denmark), mostraron diferencias significativas, usando a *D. pteronyssinus* en la prueba Prick Test (3).

Las pruebas deberían evitar el desbalance entre sensibilidad y especificidad, buscando un patrón internacional que permita hacer diagnósticos precisos con distintos productos a partir de la potencia alergénica de los extractos.

En Cuba se ha tratado de definir la concentración óptima de extractos alergénicos de ácaros, con un balance adecuado

\* Médico Especialista de II Grado en Alergología.

entre la sensibilidad y especificidad, teniendo en cuenta que a mayor concentración del producto se obtiene mayor sensibilidad, pero también se deteriora la especificidad (4,5).

Los alérgenos que ocasionan mayor sensibilización en pacientes con asma y rinitis alérgica son los ácaros domésticos, por lo que nos propusimos comparar los extractos alérgicos producidos en laboratorios de España, Argentina y Cuba, utilizando la respuesta cutánea a la prueba de Prick Test como medida de la potencia alérgica de los ácaros *D. pteronyssinus*, *D. farinae*, *D. siboney* y *Blomia tropicalis*.

## Materiales y Métodos

El universo de estudio fueron los pacientes remitidos al servicio de alergia del Policlínico Previsora, en la ciudad de Camagüey, con asma o rinitis durante el primer semestre del año 2011. La muestra incluyó a 56 de ellos con edades comprendidas entre 2 y 15 años y que vivían en el municipio de Camagüey.

Se realizó la prueba de Prick Test (6) a la muestra con extractos de *D. pteronyssinus*, *D. siboney* y *Blomia tropicalis*, producidos y estandarizados en el Centro Nacional de Biopreparados de Cuba (BIOCEN), a diluciones de 4.000 UB/mL, 20.000 UB/mL y 100.000 UB/mL, respectivamente.

Se utilizaron también extractos de *D. pteronyssinus*, *D. farinae* y *B. tropicalis*, producidos y estandarizados en los laboratorios DIATER de Argentina a 50000 UB/mL.

Por otro lado, se utilizaron extractos de las mismas especies, procedentes de los laboratorios ALK-Abelló de España, estandarizados en HEP (HEP puede traducirse como potencia equivalente a histamina y por su definición 1 HEP equivale a 1000 UB/mL) (7). Los extractos *D. pteronyssinus*, *D. farinae* a 30 HEP/mL y el extracto *B. tropicalis* a 10 HEP/mL.

En todos los pacientes se utilizaron lancetas DIATER PRICK esterilizadas por radiación gamma.

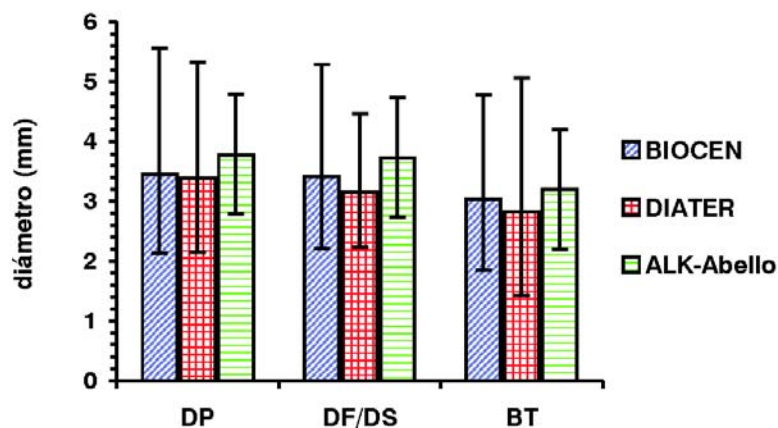
Se estimó la moda y la edad promedio de los pacientes, así como el diámetro promedio de los habones para cada producto. Se calculó el intervalo del 95% de confianza. Para la comparación entre los habones de los tres productos se empleó ANOVA de una vía ( $\alpha=0,05$ ) para mediciones repetidas (Prism GraphPad v4.0). La comparación de las proporciones de positividad entre pares de productos se realizó mediante las tablas de contingencia, empleando la prueba estadística de McNemar con corrección de continuidad de Yates y el programa estadístico SigmaStat v3.11.

## Resultados

Del total de pacientes: 44 fueron del sexo femenino, para un 78,5%. Mostraron rinitis 35, lo que representa el 62,5% de la muestra; 15 tenían rinitis con asma y 6 solo asma. En cuanto a la edad de los pacientes la moda fue de 5 y la media aritmética de 9,5.

Con relación al grupo que padecía solo rinitis, el 78% eran persistentes moderados y el resto intermitentes. De los que sufrían solamente asma o con asociación a rinitis, 10 fueron leves, 8 moderados y 3 severos. El 84,6% de los pacientes estudiados asociaron los síntomas a los cambios de tiempo y al polvo casero.

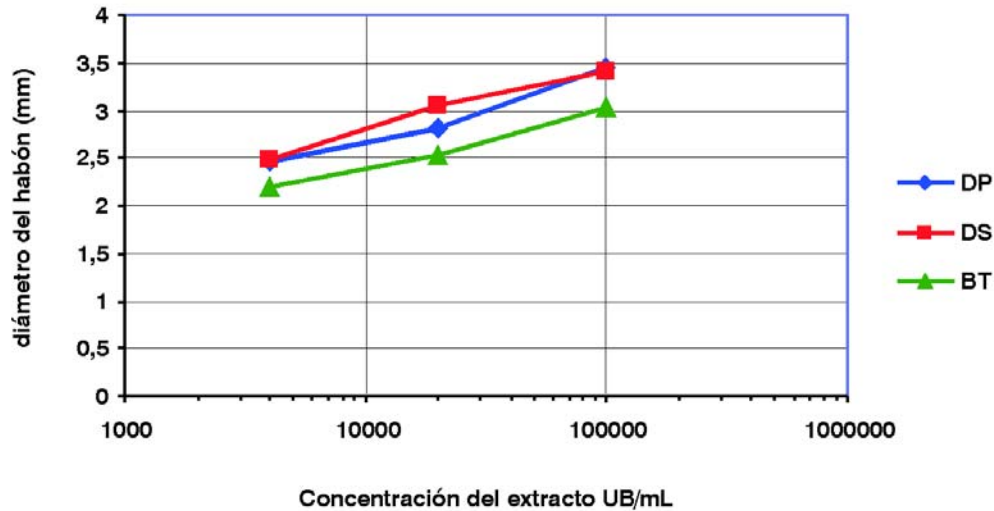
Con respecto al diámetro promedio de los habones, se observa que las reacciones fueron similares entre los productos, aparentemente algo mayor para ALK-Abelló, pero sin alcanzar diferencia significativa para ninguno de los alérgenos ( $p$  entre 0,22 y 0,53) (Fig. 1).



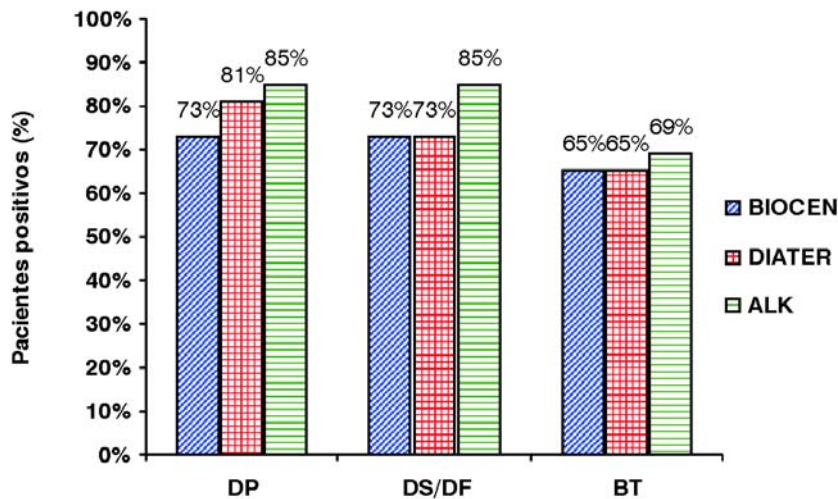
**Fig. 1.** Diámetro promedio de los habones con diferentes productos (BIOCEN, DIATER, ALK). Las barras verticales muestran el intervalo de confianza del 95%.

Con los productos de BIOCEN se apreció de forma gráfica una dependencia aproximadamente lineal entre el diámetro promedio y el logaritmo de la concentración de alérgeno, cuando se emplearon concentraciones en el rango de 4.000 a 100.000 UB/mL (Fig. 2).

En correspondencia con el comportamiento observado, los pacientes positivos al Prick Test (diámetro  $\geq 3$  mm), mostraron una proporción aparentemente algo mayor para ALK-Abelló en comparación con los productos de BIOCEN y DIATER, con *D. pteronyssinus* y *D. farinae*, en primer lugar, alcanzando ambos 85% (Fig. 3). No obstante, tampoco en este caso las diferencias fueron significativas (p entre 0,131 a 0,752).



**Fig. 2.** Relación entre el diámetro promedio del habón y la concentración de alérgeno empleada en la prueba de Prick Test con los productos de BIOCEN. Leyenda: DP: *Dermatophagoides pteronyssinus*; DS: *Dermatophagoides siboney*; BT: *Blomia tropicalis*.



**Fig. 3.** Pacientes que resultaron positivos al Prick Test (diámetro  $\geq 3$  mm) con los tres productos.

## Discusión

El tamaño promedio de las reacciones fue similar entre los productos, lo que indica una actividad biológica parecida; pero con diferentes resultados a los obtenidos por autores extranjeros (2,3).

El método *in vivo* es dependiente del grado de sensibilización alérgica de una población dada y de la selección de los pacientes. De ese modo no siempre son completamente reproducibles los valores de actividad determinados en otras poblaciones en áreas geográficas diferentes.

La tendencia gráfica lineal entre el diámetro promedio de los habones y el logaritmo de la concentración fue similar entre los tres alérgenos, de acuerdo con lo esperado. Estos resultados coinciden con otro estudio realizado en Cuba con los mismos productos (8), lo cual confirma que una concentración de 20.000 UB/mL sería la óptima para un balance adecuado entre la sensibilidad y especificidad.

También se observaron habones ligeramente mayores para *D. pteronyssinus*, *D. siboney* y *D. farinae* en comparación con *B. tropicalis*, que concuerda con otros estudios realizados en Cuba, sugiriendo un grado de sensibilización menor en el territorio cubano hacia ese ácaro (9-11).

Los extractos alérgenicos son mezclas complejas de proteínas y los productos elaborados por diferentes fabricantes no son idénticos; existen diferencias apreciables si son extractos de cultivo completos (más ricos en partículas fecales y en alérgenos del Grupo 1, denominados: Der p 1, Der f 1, Der s 1) o de cuerpos aislados de ácaros. En este caso se incrementa relativamente el contenido del Grupo 2, que también es un alérgeno muy importante. Los extractos de BIOGEN y de DIATER son ambos de cultivo completo, mientras que el de ALK es de cuerpos de ácaros, lo cual pudiera explicar en parte las diferencias encontradas.

En el caso de las especies *D. farinae* y *D. siboney*, aunque con muy alta similitud y reactividad cruzada (12), existen pequeñas diferencias que pudiera tener algún reflejo en el diagnóstico de algunos pacientes. Para *B. tropicalis* aún no existe un conocimiento cabal del espectro de todos sus alérgenos y de sus posibles diferencias geográficas entre especímenes y cultivos mantenidos en diferentes países, lo cual podría influir en los resultados.

Un factor que también puede haber incidido en los resultados es el diagnóstico basado, fundamentalmente, en los aspectos clínicos, pues se ha avizorado que la inmunopatología de la rinitis alérgica y de la rinitis no alérgica comparten algunas características. Así, pacientes con rinitis alérgica tienen IgE alérgeno-específica demostrable, tanto a nivel sistémico (pruebas cutáneas positivas) como IgE local producida en la mucosa nasal. Estudios en pacientes con rinitis no alérgica, utilizando provocación nasal con alérgeno, han revelado

pruebas de provocación alérgica positivas con pruebas cutáneas negativas (13).

Se hace difícil realizar un diagnóstico de rinitis alérgica o de asma en el niño pequeño sin pruebas objetivas de indicadores alérgicos, los cuales arrojarían que algunos niños que empiezan a caminar tendrían alergias nasales. También muchos niños pequeños tienen episodios ocasionales de sibilancias, generalmente asociados con una infección viral y a la mayoría no se le diagnostica asma cuando crecen (14). La rinitis alérgica y el asma se consideran estrechamente relacionadas, siendo la rinitis alérgica un factor de riesgo para la aparición del asma en adultos. Sin embargo, la asociación entre los dos trastornos en los niños no está clara, aunque existen evidencias de la participación de los bronquios en niños con solo síntomas nasales (15).

A pesar de que el diagnóstico inicial se hizo fundamentalmente por la clínica, se pudo observar que en aquellos niños con asma y rinitis asociadas se encontraban los pacientes más severos, lo cual ha sido estudiado por otros investigadores que señalan una correlación positiva entre el grado de rinitis y la gravedad del asma, así como una correlación negativa respecto a la puntuación de calidad de vida (16).

Se concluye que la potencia relativa de extractos alérgenicos de ácaros, producidos y estandarizados en DIATER, Argentina, BIOGEN, Cuba y ALK-Abelló, España, es similar y proporciona un resultado adecuado para el diagnóstico específico.

## Referencias

1. Vandemplas O, Dramaix M, Joos G, Louis R, Michils A, Verleden G, et al. The impact of concomitant rhinitis on asthma related quality of life and asthma control. *Allergy* 2010;65:1290-6.
2. Larenas-Linnemann D, Matta JJ, Kijawasch SH, Michels A, Mösges R. Skin prick test evaluation of Dermatophagoides pteronyssinus diagnostic extracts from Europe, México and the United States. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104:420-5.
3. Pagani M, Antico A, Cilia M, Calabró D, Poto S, Pecora S, et al. Comparison of different diagnostic products for skin pricks testing. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2009;41(1):23-31.
4. Labrada A. Desarrollo a ciclo completo de las primeras vacunas estandarizadas de alérgenos de ácaros para la inmunoterapia del asma en Cuba [Tesis Doctoral]. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana; 2009. Disponible en: <http://tesis.repo.sld.cu/145/>. Consultado: 15 de septiembre de 2011.
5. Labrada A, Oliva Y, Mateo M, Castro RL, Más A, Navarro BA. Method for relative potency determination of new In House Reference batches of allergen products, by parallel Skin Prick Test. (Abstract). International Workshop on Allergen Vaccines, Varadero Cuba 2009. Disponible en: [http://www.sci.sld.cu/congress/allergenvaccines2009\\_opt1.pdf](http://www.sci.sld.cu/congress/allergenvaccines2009_opt1.pdf). Consultado: 15 de septiembre de 2011.

6. Dreborg S. Skin testing. The safety of skin tests and the information obtained from using different methods and concentrations of allergen. *Allergy* 1993;48:473-5.
7. Nordic Council on Medicines. Registration of allergen preparations. Nordic Guidelines. 2nd edition. Uppsala, Sweden: Nordic Council on Medicines; 1989.
8. Rodríguez SO, Labrada A, Yedra AM. Rinitis y pólipos nasales: su relación con ácaros domésticos. *Rev Alergia Méx* 2000;47(2):78-81.
9. Rodríguez SO. Ensayo clínico diagnóstico en niños asmáticos con extracto alergénico de *Blomia tropicalis*. *Arch Alerg Immunol Clin* 2001;32:117-20.
10. Rodríguez SO, Celio MR. Prueba de Prick test con *Dermatophagoides pteronyssinus* en alergia respiratoria. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas* 2009;18(3):40-3.
11. Rodríguez SO, Abou KF, Tinoco MO, Celio MR, Meli VR, Barata HJ, et al. Pruebas cutáneas de punción con extractos estandarizados de ácaros de diferente procedencia en pacientes con asma y rinitis alérgica. *Rev Alergia Méx* 2010; 57(6):196-201.
12. Ferrándiz R, Casas R, Dreborg S. Crossreactivity between *Dermatophagoides siboney* and other Domestic Mites. II. Analysis of Individual Cross reacting Allergens after SDS-PAGE and Western Blotting Inhibition. *Int Arch Allergy Immunol* 1998;116:206-14.
13. Khan DA. Allergic rhinitis with negative skin tests: Does it exist? *Allergy and Asthma Proceedings* 2009;30:465-9.
14. Herr M, Clarisse B, Nikasinovic L, Foucault C, Le Marec C, Giordanella C, et al. Does allergic rhinitis exist in infancy? Findings from the PARIS birth cohort. *Allergy* 2010;66(2):214-221.
15. Capasso MA, Varricchio A, Ciprandi G. Impact of allergic rhinitis on asthma in children: effects on bronchodilation test. *Allergy* 2010; 65:264-8.
16. Ponte EV, Franco R, Nascimento H, Souza-Machado A, Cunha S, Barreto M, et al. Lack of control of severe asthma is associated with co-existence of moderate-to-severe rhinitis. *Allergy* 2008;63:564-9.

---

## Comparison of the potency of allergenic mite extracts in asthma and allergic rhinitis patients

### Abstract

Skin tests require extracts with high quality, which can be measured by determining their allergenic potency using different concentrations of extracts from a manufacturer or comparing extracts from different manufacturers. To compare dust mite extracts produced by manufacturers from Spain, Argentina, and Cuba by using the skin response to the Prick Test. The Prick Test was performed on 26 patients aged 2 to 15 years with asthma and rhinitis at the city of Camagüey, Cuba, with extracts of *Dermatophagoides pteronyssinus*, *D. farinae*, *D. siboney* and *Blomia tropicalis* produced by DIATER (Argentina), ALK- Abelló (Spain) y BIOCEN (Cuba). Among the patients 84.6% attributed the symptoms to changes in weather and house dust. The diameter of the wheal was apparently greater for ALK-Abelló, but no statistical significance was found. The relationship between wheal diameter and log of allergen concentration with BIOCEN products showed a linear dependence in the concentration in the range of 4000 to 100000 UB/mL. Prick tests with diameters  $\geq 3$  mm suggested a greater proportion for ALK than for DIATER and BIOCEN, particularly with *D. pteronyssinus* and *D. farinae*, although no statistical significance was found again. Dust mite extracts produced and standardized by DIATER, ALK-Abelló and BIOCEN are similar with respect to allergenic potency.

**Keywords:** Mites, allergens, bronchial asthma, rhinitis, Prick test.

---

Recibido: Agosto de 2011

Aceptado: Septiembre de 2011