

Potencia relativa de extractos alergénicos de diferente procedencia en pacientes con asma y rinitis alérgica

Dr. Feres Abou-Khair,* Dr. Olimpio Rodríguez-Santos,** Dr. Alexis Labrada-Rosado,***
Dr. Rodolfo Celio Murillo,**** Dr. Víctor R Meli,***** Dr. Humberto J Barata*****

RESUMEN

Antecedentes: Las pruebas cutáneas, requieren extractos de calidad, la cual puede ser medida determinando potencia alergénica, utilizando concentraciones distintas de extractos de un fabricante o comparando los de laboratorios diferentes. **Objetivo:** Comparar extractos de ácaros producidos en laboratorios de España, Argentina y Cuba utilizando respuesta cutánea a la prueba de Prick Test. **Materiales y métodos:** Se realizó Prick Test a 26 pacientes de entre 2 y 15 años con asma y rinitis de previsor, Camagüey, con extractos de *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides siboney* y *Blomia tropicalis*; producidos en DIATER Argentina, ALK- Abelló España y BIOCEN Cuba. El análisis estadístico se realizó utilizando las herramientas de Microsoft Excel. **Resultados:** 84.6% asociaban los síntomas a cambios de tiempo y polvo casero. El diámetro de habones fue mayor para ALK, pero sin diferencia significativa ($p > 0.05$). La relación entre el diámetro del habón y la concentración de alérgeno, con productos BIOCEN, mostró dependencia lineal entre el diámetro promedio y el logaritmo de la concentración en rango de 4,000 a 100,000 UB/mL. Los Prick Test con diámetro ≥ 3 mm, mostraron una proporción mayor para ALK con Dp y Df, en comparación a BIOCEN y DIATER. **Conclusión:** Los extractos de ácaros, producidos y estandarizados en DIATER, BIOCEN y ALK-Abelló, son similares en cuanto a potencia alergénica.

Palabras clave: *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides siboney*, *Blomia tropicalis*, potencia alergénica.

ABSTRACT

Background: Skin tests require extracts with high quality, which can be measured by determining their allergenic potency by using different concentrations of extracts from a manufacturer or comparing extracts from different manufacturers. **Objective:** To compare dust mite extracts produced by manufacturers from Spain, Argentina and Cuba by using the skin response to the Prick Test. **Materials and methods:** The Prick Test was performed on 26 patients aged 2 to 15 years with asthma and rhinitis at the clinic Previsor, Camaguey, Cuba, with extracts of *Dermatophagoides pteronyssinus* (Dp), *Dermatophagoides farinae* (Df), *Dermatophagoides siboney* (Ds) and *Blomia tropicalis* produced by

* Médico Alergólogo. Clínica Santa Rosa el Tigre Estado Anzoátegui Venezuela.

** Especialista de II Grado en Alergología Policlínico Previsor Camagüey Cuba.

*** Dr. C. Jefe Laboratorio Alergenos, Centro Nacional de Biopreparados (BIO-CEN) La Habana Cuba.

**** Especialista en Pediatría y Alergología. Tehuacan México.

***** Diater Laboratorios Buenos Aires Argentina.

DIATER (Argentina), ALK- Abelló (Spain) y BIO-CEN (Cuba). The statistical analysis was carried out with Microsoft Excel. **Results:** Among the patients, 84.6% attributed the symptoms to changes in weather and house dust. The diameter of the wheal was greater for ALK- Abelló, but no statistical significance was found ($p > 0.05$). The relationship between wheal diameter and allergen concentration with BIO-CEN showed a linear correlation between average diameter and log of the concentration in the range of 4,000 to 100,000 UB/mL. Prick tests with diameters ≥ 3 mm showed a greater proportion for ALK than for DIATER and BIO-CEN with Dp and Df. **Conclusion:** Dust mite extracts produced and standardized by DIATER, ALK-Abello and BIO-CEN are similar with respect to allergenic potency.

Key words: *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides siboney*, *Blomia tropicalis*, allergenic potency.

INTRODUCCIÓN

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 uso en humanos.

La calidad de estas producciones pueden ser medidas, fuera de la industria, por diferentes métodos, 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 alérgicos de diferentes laboratorios se comprobó los resultados obtenidos *in vitro* sobre potencia alérgica; donde varios extractos de *D. pteronyssinus* usados para diagnóstico en Europa y México, son menos potentes que los utilizados en Estados Unidos.¹

Por otro lado, en pacientes mono sensibilizados con nivel de IgE específica > 0.70 KU/L los productos comerciales Stallergenes (Antony, France), Lofarma Allergeni (Milan, Italy) y ALK Abelló (Hoersholm, Denmark); mostraron diferencias significativas, usando a *Dermatophagoides pteronyssinus* en la prueba Prick test.²

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 alérgica de los extractos.

En Cuba se ha tratado de definir la concentración óptima, de extractos alérgicos de ácaros, con un balance adecuado entre la sensibilidad y especificidad, teniendo en cuenta que a mayor concentración del producto se obtiene mayor sensibilidad, pero también se deteriora la especificidad.^{3,4}

Al ser los ácaros domésticos los alérgenos que ocasionan mayor sensibilización en pacientes con asma y rinitis alérgica, se propone con esta investigación comparar los extractos alérgicos producidos en laborato-

rios 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

Se realizó prueba de Prick Test a 26 pacientes, de las edades comprendidas entre 2 y 15 años, con asma y/o rinitis, procedentes del médico de familia y del Especialista de Otorrinolaringología, remitidos al Servicio de Alergología del Policlínico Previsora de la ciudad de Camagüey Cuba, durante el mes de enero de 2011.

Las pruebas se realizaron con extractos de *Dermatophagoides pteronyssinus* (Dp), *Dermatophagoides siboney* (Ds) y *Blomia tropicalis* (Bt), producidos y estandarizados en el Centro Nacional de Biopreparados de Cuba (BIOCEN) a las diluciones de 4,000 UB/mL, 20,000 UB/mL y 100,000 UB/mL.

Se utilizaron también extractos de *Dermatophagoides pteronyssinus* (Dp) *Dermatophagoides farinae* (Df) y *Blomia tropicalis* (Bt), producidos y estandarizados en los laboratorios DIATER de Argentina a 50,000 UB. Estos extractos habían permanecido más de 60 días fuera de las condiciones óptimas de almacenamiento.

Por otro lado, se utilizaron extractos de las mismas especies, procedentes de los laboratorios ALK- Abelló de España, estandarizados en HEP (1HEP equivale a 1,000 UB). Los extractos Dp y Df a 30 HEP/mL y el extracto Bt a 10 HEP/mL.

El análisis estadístico se realizó utilizando las funciones y herramientas estadísticas de Microsoft Excel.

RESULTADOS

Del total de pacientes, 16 fueron del sexo femenino para un 61.5% y mostraban rinitis 14, representando el 53.8% de la muestra, 10 tenían rinitis con asma y 2 sólo asma. En cuanto a la edad de los pacientes la moda fue de 5 y la media aritmética de 8.3.

Con relación al grupo que padecía sólo rinitis, el 78% eran persistentes moderados y el resto intermitentes.

De los 12 enfermos que sufrían solamente asma o con asociación a rinitis, 6 fueron leves, 5 moderados y 1 grave.

El 84.6% de la muestra asociaban los síntomas a los cambios de tiempo y al polvo casero.

Con respecto al diámetro promedio de los habones, se observan en la *figura 1* que las reacciones fueron similares entre los productos, algo mayor para ALK-Abelló, pero sin alcanzar diferencia significativa en ningún caso (ANOVA, $p > 0.05$).

Con respecto a la relación entre el diámetro del habón y la concentración de alérgeno empleada en la

prueba de Prick Test, con los productos de BIOCEN, se apreció una dependencia 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 (*Figura 2*).

En correspondencia con el comportamiento observado, los pacientes positivos al Prick Test (diámetro ≥ 3 mm); mostraron una proporción ligeramente mayor para ALK-Abelló con Dp y Df de 85% respectivamente (*Figura 3*), en comparación a los productos de BIOCEN y DIATER.

Con respecto a la coincidencia del resultado del diagnóstico (positivo o negativo) entre los tres productos, los mejores efectos se obtuvieron con el producto de BIOCEN a una concentración de 20,000 UB/mL, sin embargo las diferencias aun fueron apreciables, se consideran más bien de carácter aleatorio y por lo tanto no resultaron significativas (Prueba de McNemar, $p > 0.05$), como se aprecia en el (*Cuadro I*).

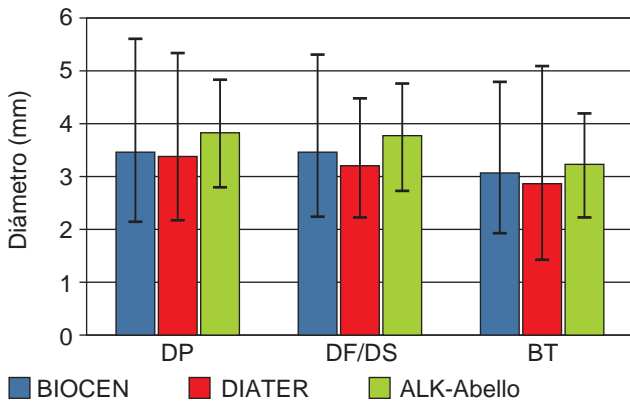


Figura 1. Diámetro promedio de los habones con diferentes productos (BIOCEN, DIATER, ALK). Las barras verticales muestran el intervalo del 95% de confianza.

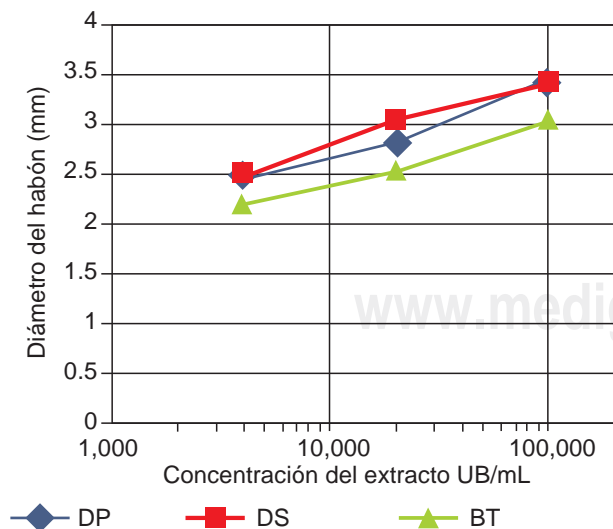


Figura 2. Relación entre el diámetro del habón y la concentración de alérgeno empleada en la prueba de Prick Test con los productos de BIOCEN.

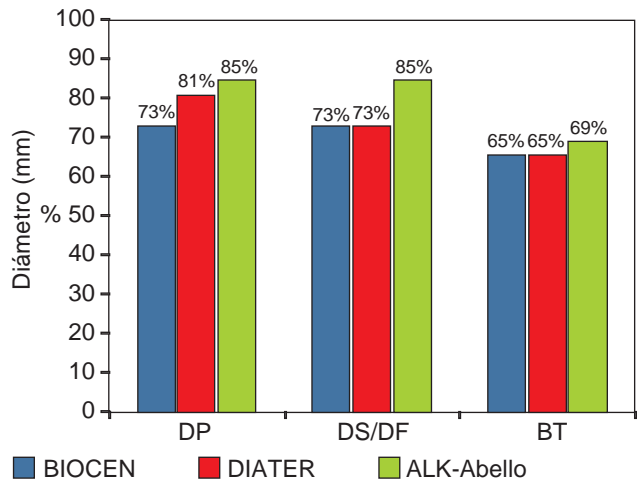


Figura 3. Pacientes que resultaron positivos al Prick Test (diámetro ≥ 3 mm) con los tres productos.

Cuadro I. Coincidencia del resultado del diagnóstico (positivo o negativo) entre los productos de BIOCEN (20,000 UB/mL) y los de DIATER y ALK. (p: prueba estadística de McNemar).

	BIOCEN	DIATER	ALK
DP		76.9%	73.1%
	p	0.221	0.131
DS/DF		65.4%	65.4%
	p	0.752	0.505
BT		65.4%	53.8%
	p	0.505	0.386

DISCUSIÓN

El tamaño promedio de las reacciones fue similar entre los productos, lo cual indica una actividad biológica similar, pero con diferentes resultados a los obtenidos por autores extranjeros.^{1,2} Nótese que la precisión del método *in vivo* no es suficiente para apreciar las diferencias de actividad biológica nominal en una muestra de pacientes tan limitada. Por otra parte, 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.

Con los productos de BIOCEN se apreció una dependencia 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. La dependencia fue similar entre los tres productos, de acuerdo a lo esperado. Estos resultados coinciden con otro estudio realizado, en Cuba, con los mismos productos.⁴

También, se observaron habones ligeramente mayores para DP y DS o DF en comparación con BT lo cual concuerda con otros estudios realizados en Cuba, sugiriendo un grado de sensibilización menor, en el territorio cubano, hacia ese ácaro.⁵⁻⁸ Autores de otras latitudes encuentran una asociación significativa entre el diámetro del habón y los valores de IgE específica a los ácaros.⁹

La proporción de pacientes positivos fue ligeramente mayor para ALK-Abelló y bastante similar para BIOCEN y DIATER (con la excepción de DP). La comparación entre productos arroja una mayor proporción de pacientes positivos para DP o DS en comparación con BT, lo cual se comportó de forma similar para los tres fabricantes.

La proporción de pacientes con resultado igual (positivo o negativo) entre cada pareja de productos, mostró el mejor valor de coincidencia con la concentración de 20,000 UB/mL en los productos de BIOCEN. No obstante los valores no son elevados (máximo 77% para DP y mínimo de 54% entre BT de BIOCEN y ALK-Abelló).

El hecho de que la prueba de MacNemar para la comparación de proporciones (coincidencia del diagnóstico) no arroje resultados significativos ($p > 0.05$), a pesar de los valores bajos de coincidencia (54-77%), indica que los resultados no coincidentes son más bien aleatorios, o sea, que no hay una tendencia significativa a que un producto diagnostique más positivos o negativos que otro, lo cual sugiere alta variabilidad intrínseca en la ejecución del método.

Los extractos alergénicos son mezclas complejas de proteínas y los productos elaborados por diferentes fabricantes no son idénticos, en particular, existen diferencias apreciables si son extractos de cultivo completo

(más ricos en partículas fecales y en alérgenos del Grupo 1: 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). En este caso los extractos de BIOCEN 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.

En el caso de las especies *D. farinae* y *D. siboney*, aunque con muy alta similitud y reactividad cruzada,¹⁰ existen pequeñas diferencias que pudiera tener algún reflejo en el diagnóstico de algunos pacientes.

Para BT, aún no existe un conocimiento cabal del espectro de todos sus alérgenos y de 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 en el caso de la nariz, la inmunopatología de la rinitis alérgica (RA) y de la rinitis no alérgica (NAR) se considera que comparten algunas características; así, pacientes con RA tienen IgE alérgeno-específica demostrable tanto a nivel sistémico: pruebas cutáneas positivas, como IgE local producida en la mucosa nasal. Estudios en pacientes con NAR utilizando provocación nasal con alérgeno han revelado pruebas de provocación alérgica positivas con pruebas cutáneas negativas.¹¹

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 bebés y niños que empiezan a caminar tendrían alergias nasales. También muchos bebés y niños pequeños tienen episodios ocasionales de sibilancias, generalmente asociados con una infección viral, y a la mayoría no se le diagnostica asma cuando crecen.¹²

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 que perciben sólo síntomas nasales.¹³

A pesar de que el diagnóstico inicial se hizo fundamentalmente por la clínica, se pudo observar que en aquellos niños que asociaban asma y rinitis, se encontraban los pacientes más severos, lo cual ha sido asociado por otros investigadores que plantean una correlación positiva entre el grado de rinitis y la gravedad del asma y una correlación negativa respecto a la puntuación de calidad de vida.¹⁴

Por todo lo expuesto, se concluye, que la potencia relativa de extractos alergénicos de ácaros, producidos y estandarizados en DIATER Argentina, BIOCEN Cuba

y ALK-Abelló España, es similar en los tres productos comerciales y proporciona un resultado adecuado para el diagnóstico específico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Désirée Larenas-Linnemann, Matta JJ, Kijawasch SH, Michels SA, Mösges R. Skin prick test evaluation of *Dermatophagoides pteronyssinus* diagnostic extracts from Europe, México, and the United States. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 104: 420-425.
2. Pagani M, Antico A, Cilia M, Calabró D, Poto S, Pecora S, Burastero SE. Comparison of different diagnostic products for skin prick testing. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2009; 41(1): 23-31.
3. Labrada RA. Desarrollo a ciclo completo de las primeras vacunas estandarizadas de alérgenos de ácaros para la inmunoterapia del asma en Cuba [tesis]. *La Habana Universidad* 2008.
4. 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. (poster) *Allergen Vaccines* 2009.
5. Rodríguez SO, Labrada A, Yedra AM. Rinitis y pólipos nasales: su relación con ácaros domésticos. *Rev Alergia Méx* 2000; 47(2): 78-81.
6. Rodríguez SO. Ensayo clínico diagnóstico en niños asmáticos con extracto alérgico de *Blomia tropicalis*. *Arch Alerg Immunol Clin* 2001; 32(4): 117-120.
7. Rodríguez SO, Celio Murillo R. Prueba de Prick test con *Dermatophagoides pteronyssinus* en alergia respiratoria. *Alergia asma e Inmunología Pediátricas* 2009; 18(3): 40-43.
8. Almarales RL, Castelló MA, Díaz MR, Canosa JS, Gómez IG, León MG, Domínguez IE, Rosado AL, Viltre BI, Díaz YO, Moréjón MM. Sensitization to three species of mites in allergic patients from the coastal area of Havana city. *Rev Alerg Mex* 2009; 56(2): 31-5.
9. Wang X, Zhang L, Han D, Zhao Y. *The association between skin prick test and serum specific IgE of dust mites in Chinese with allergic rhinitis (poster)*. XXVIII Congress EEACI 2009.
10. Ferrándiz R, Casas R, Dreborg S. Cross reactivity between *Dermatophagoides siboney* and other Domestic Mites. II. Analysis of Individual Crossreacting Allergens after SDS-PAGE and Western Blotting Inhibition. *Int Arch Allergy Immunol* 1998; 116: 206-14.
11. Khan, David A. Allergic rhinitis with negative skin tests: Does it exist? *Allergy and Asthma Proceedings* 2009; 30(5): 465-469.
12. Herr BM, Clarisse L, Nikasinovic C, Foucault AM, Le Marec JP, Giordanella J, Just IM. Does allergic rhinitis exist in infancy? Findings from the PARIS birth cohort. *Allergy*, Article first published online: 30 AUG 2010 | DOI: 10.1111/j.1398-9995.2010.02467.x <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1398-9995.2010.02467.x/abstract>
13. Capasso AM, Varricchio & GC. Impact of allergic rhinitis on asthma in children: effects on bronchodilation test. *Allergy* 2010; 65: 264-268.
14. Ponte RRV, Franco HF, Nascimento A, Souza-Machado S, Cunha ML, Barreto C, Naspitz CAA. Lack of control of severe asthma is associated with coexistence of moderate to severe rhinitis. *Allergy* 2008; 63: 564-569.

Dirección para correspondencia:
Dr. Olimpio Rodríguez Santos
Calle Heredia, edificio D apartamento 2
Bembeta y Lugareño
Reparto Boves
Camagüey
E-mail: olimpiors@finlay.cmw.sld.cu