



ORIGINAL

## Evaluación de la sensibilización a Der p 1 y Der p 2 en una población pediátrica del Norte de Portugal<sup>☆</sup>

Sara Peixoto<sup>a,\*</sup>, Joana Soares<sup>a</sup>, Tânia Monteiro<sup>a</sup>, Marisa Carvalho<sup>a</sup>,  
Marinela Santos<sup>b</sup>, Carla Simões<sup>c</sup> y Márcia Quaresma<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Pediatría, Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro (CHTMAD), Vila Real, Portugal

<sup>b</sup> Departamento de Psiquiatría y Salud Mental, CHTMAD, Vila Real, Portugal

<sup>c</sup> Departamento de Patología Clínica, CHTMAD, Vila Real, Portugal

Recibido el 6 de agosto de 2017; aceptado el 16 de octubre de 2017

Disponible en Internet el 28 de diciembre de 2017

### PALABRAS CLAVE

Ácaros;  
Dermatophagoides  
antígenos;  
Hipersensibilidad;  
Desensibilización;  
Inmunología;  
Alérgenos;  
Dermatophagoides  
pteronyssinus  
antígeno p 1;  
Dermatophagoides  
pteronyssinus  
antígeno p 2

### Resumen

**Introducción:** En Portugal los datos del papel de Der p 1 y Der p 2 en niños con alergia al ácaro del polvo son escasos. La inmunoterapia específica (IE) con alérgenos es el único tratamiento que mejora los síntomas, reduce la necesidad de terapia farmacológica y modifica la historia natural de la enfermedad. Con este trabajo, los autores estudian la epidemiología local y buscan aclarar si el análisis molecular de los alérgenos principales es una ventaja para decidir y/o modificar la decisión de iniciar IE en niños con indicación clínica y sensibilizados a *Dermatophagoides pteronyssinus*.

**Métodos:** Estudio retrospectivo de los niños con asma y/o rinitis. Período de estudio: enero de 2013 a diciembre de 2016. Criterios de inclusión: 1) prick-test positivo a *Dermatophagoides pteronyssinus*; y 2) enfermedad clínicamente relevante bajo tratamiento. Los valores de Der p 1 y Der p 2  $\geq 0,35$ kUA/l fueron considerados positivos. La significación estadística se estableció en  $p < 0,05$ .

**Resultados:** Se incluyeron en el estudio 279 pacientes. Edad media 9,55 años (min. 4-máx. 17). El asma estuvo presente en 199 niños (71,3%) y rinitis en 245 (87,8%). Der p 1 y Der p 2 fue  $< 0,35$ kUA/l en 29 (10,4%) pacientes. Der p 1/Der p 2 se correlacionó con el tamaño de la pápula de prick-test, con el valor de los eosinófilos y la IgE total.

**Conclusiones:** Der p 1 y Der p 2 son alérgenos dominantes en nuestra población y puede haber beneficios en la determinación de estos niveles de alérgenos moleculares en pacientes con un prick-test positivo e indicación clínica para IE.

© 2017 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

<sup>☆</sup> Los datos de este estudio se presentaron en forma de póster en el Congreso Anual de la European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) celebrado en Helsinki en 2017.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [saraccpeixoto@gmail.com](mailto:saraccpeixoto@gmail.com) (S. Peixoto).

**KEYWORDS**

Mites;  
 Dermatophagoides  
 antigens;  
 Hypersensitivity;  
 Desensitization;  
 Immunologic;  
 Allergens;  
 Dermatophagoides  
 pteronyssinus antigen  
 p 1;  
 Dermatophagoides  
 pteronyssinus antigen  
 p 2

## Evaluation of sensitization to Der p 1 and Der p 2 in a pediatric population of the North of Portugal

**Abstract**

**Introduction:** In Portugal, data on the role of Der p 1 and Der p 2 in patients with house dust mite (HDM) allergy are scarce. Allergen-specific immunotherapy (sIT) is the only treatment that improves symptoms, reduces the need for pharmacological therapy and modifies the natural history of the disease. With this study, the authors aim to understand the local epidemiology and to clarify if the molecular assay of major allergens is advantageous in deciding and/or modifying the decision to initiate sIT in children with clinical indication which are sensitized to *Dermatophagoides pteronyssinus*.

**Methods:** Retrospective study with analysis of patients with asthma and/or rhinitis. Study period: January/2013-December/2016. Inclusion criteria: 1) positive prick-test to *Dermatophagoides pteronyssinus*; and 2) clinically relevant disease under treatment. Assay Der p 1 and Der p 2 values  $\geq 0.35$  kUA/L were considered positive. Statistical significance was set at  $P < .05$ .

**Results:** The clinical files of 279 patients. Mean ages 9.55 years (min.4-max.17). Asthma was present in 199 children (71.3%) and rhinitis in 245 (87.8%). Der p 1 and Der p 2 was  $< 0.35$  kUA/L in 29 (10,4%) patients. The value of Der p 1/Der p 2 correlated with the size of the prick-test papule, the value of the eosinophils and the total IgE.

**Conclusions:** Der p 1 and Der p 2 are dominant allergens in our population and there may be benefits in determining these molecular allergen levels in patients with a positive prick-test and a clinical indication for sIT prior to a decision of initiating sIT or not.

© 2017 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Introducción**

La prevalencia de las enfermedades alérgicas ha aumentado rápidamente en las últimas décadas en países desarrollados<sup>1,2</sup>. El *Estudio internacional de asma y alergia en la infancia* (ISAAC) investigó sistemáticamente la presencia de asma, rinoconjuntivitis y eczema en 1,2 millones de niños en 98 países<sup>3</sup>, y un estudio portugués en adultos encontró una prevalencia de asma del 16,8% y de rinitis del 33,6% en la región centro de Portugal<sup>4</sup>. Los alérgenos inhalantes desempeñan un papel fundamental en el desarrollo de estas enfermedades, y los ácaros del polvo o domésticos se consideran la fuente de alérgenos más importante en todo el mundo<sup>5,6</sup>. Los ácaros del polvo, y en particular el *Dermatophagoides pteronyssinus*, se consideran una fuente importante de sensibilización a alérgenos, constituyendo uno de los factores de riesgo más importantes para enfermedades respiratorias alérgicas en pacientes con predisposición genética<sup>7</sup>. Dichos alérgenos se clasifican en grupos en función de su composición bioquímica, homología y peso molecular. Hasta el momento la Organización Mundial de la Salud y el Subcomité de Nomenclatura de Alérgenos de la *International Union of Immunological Societies* (<http://allergen.org/>) han registrado 20 alérgenos asociados al *Dermatophagoides pteronyssinus*, muchos de los cuales son enzimas digestivas, ya que las heces de los ácaros son la fuente principal de exposición a alérgenos.

Algunos estudios han descrito una predominancia de anticuerpos IgE contra los grupos 1 (Der p 1) y 2 (Der p 2) de alérgenos de los ácaros del polvo en Europa<sup>8-11</sup>. Los datos

sobre el papel de Der p 1 y Der p 2 en Portugal son todavía escasos.

Los alérgenos del grupo 1 (Der p 1, cisteín-proteasa de 25 kDa) están presentes en altas concentraciones en las heces, mientras que los del grupo 2 (Der p 2, 14 kDa) se encuentran mayoritariamente en los componentes del cuerpo del ácaro<sup>7,12</sup>. Der p 1 y Der p 2 se consideran alérgenos mayores del *Dermatophagoides pteronyssinus*, ya que se identifican en el 80% de los pacientes sensibilizados a los ácaros<sup>11,13</sup>.

La inmunoterapia específica con alérgenos (ITA) es un arma importante en el tratamiento de la alergia respiratoria en casos selectos, siempre y cuando el paciente tenga hipersensibilidad mediada por IgE. Este proceso requiere una administración progresiva de cantidades crecientes de un alérgeno al que el paciente está sensibilizado, modulando la respuesta inmune nociva al alérgeno en cuestión y aliviando los síntomas alérgicos. Es el único tratamiento que mejora los síntomas, reduce la necesidad de tratamiento farmacológico y modifica el curso natural de la enfermedad alérgica<sup>14-16</sup>. Los efectos terapéuticos pueden ser de larga duración y el tratamiento previene la progresión de formas leves a graves de hipersensibilidad<sup>16-18</sup>.

Dado que las únicas vacunas actualmente disponibles en el mercado solo están estandarizadas para los alérgenos Der p 1 y Der p 2, el objetivo del estudio era evaluar la epidemiología local y esclarecer si la determinación por métodos moleculares de estos 2 alérgenos dominantes puede orientar o modificar la decisión de iniciar la ITA en niños sensibilizados a *Dermatophagoides pteronyssinus* con indicación clínica, tal y como se ha descrito en la literatura.

## Métodos

### Pacientes

Estudio retrospectivo analítico mediante revisión de las historias clínicas de los pacientes derivados a la clínica ambulatoria de alergología del Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro con asma y/o rinitis entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2016.

Todos los pacientes fueron evaluados por un médico y se empleó un cuestionario detallado para establecer la naturaleza y gravedad de la clínica. La rinitis alérgica se diagnosticó en función de guías internacionales<sup>19</sup>, y el asma se definió en línea con los criterios de la *Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma*, como antecedentes de disnea recurrente, como episodios de sibilancias y/o tos y realización con resultado positivo de prueba de reversibilidad con broncodilatadores.

### Prueba de punción cutánea (*prick test*)

La sensibilización cutánea a *Dermatophagoides pteronyssinus* se evaluó por medio de *prick test* conforme a un proceso estandarizado<sup>20</sup>. Se emplearon extractos de alérgenos y soluciones de control de los Laboratorios Leti (Barcelona, España). El estudio de sensibilización a los principales alérgenos inhalantes incluyó ácaros (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Lepidoglyphus destructor*), combinación de pólenes de gramíneas, combinación de pólenes de maleza, olivo, *Parietaria judaica*, *Alternaria alternata* y caspa de perro y de gato. Para las soluciones de control positiva y negativa se emplearon histamina (10 mg/ml) y solución salina, respectivamente. La punción se realizó en la cara volar del antebrazo. El parámetro aplicado en la evaluación de la pápula resultante, medida a los 15 minutos, fue el diámetro de mayor longitud. Se consideró que la prueba era positiva cuando el tamaño de la pápula era como mínimo de 3 mm superior al tamaño del control negativo, siguiendo los criterios de la EAACI<sup>21</sup>. Los resultados también se expresaron en milímetros, refiriéndose al diámetro de mayor longitud de la pápula.

### Análisis serológico

Se consideró eosinofilia un valor de eosinófilos  $\geq 4\%$  del total de leucocitos<sup>22</sup>.

La IgE total se determinó mediante inmunoanálisis de quimioluminiscencia (Roche) y se expresó en unidades internacionales por unidad de volumen (UI/l), considerándose elevada, dependiendo del sexo, si superaba las 230 UI/l en los varones y las 170 UI/l en las mujeres<sup>23</sup>.

Los ensayos con extracto de *Dermatophagoides pteronyssinus*, Der p 1 y Der p 2, se realizaron mediante ImmunoCAP (ImmunoCAP-100 y 250<sup>®</sup>, Thermo Fisher Scientific), siguiendo las instrucciones del fabricante. Los niveles de IgE específica se expresaron en kUA/l, considerándose positivos valores  $\geq 0,35$  kUA/l. Los resultados del ensayo se clasificaron en 6 categorías: bajo ( $\geq 0,35$  a  $< 0,70$  kUA/l), moderado ( $\geq 0,70$  a  $< 3,50$  kUA/l), alto ( $\geq 3,50$  a  $< 17,50$  kUA/l), muy alto-clase 1 ( $\geq 17,50$  a  $< 50,00$  kUA/l),

muy alto-clase 2 ( $\geq 50,00$  a  $< 100,00$  kUA/l), y muy alto-clase 3 ( $\geq 100,00$  kUA/l).

Los criterios de inclusión fueron: 1) enfermedad con clínica significativa y síntomas perennes o presentes durante casi todo el año a pesar de tratamiento farmacológico; y 2) *prick test* positivo a *Dermatophagoides pteronyssinus*.

### Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 24.0 para Windows. Los niveles de IgE específica se expresan como medianas y rangos intercuartílicos (RIQ). La normalidad de los datos de edad, tamaño de la pápula en el *prick test*, valores de Der p 1 Der p 2, IgE total y eosinófilos se comprobó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. La prevalencia de reacciones mediadas por IgE específica se comparó mediante la prueba Chi cuadrado o el test exacto de Fisher. Se utilizó el test de Mann-Whitney para la comparación de datos cuantitativos entre grupos. La correlación entre distintas medidas serológicas se evaluó mediante el cálculo del cociente de correlación de Spearman ( $\rho$ ). La capacidad discriminativa del tamaño de la pápula en el *prick test*, el nivel de IgE total y el valor de eosinófilos para la predicción de resultados positivos para Der p 1/Der p 2 se evaluó mediante el análisis de las curvas de las características operativas del receptor (ROC), calculándose el área bajo la curva (ABC). Se estimó el ABC con su intervalo de confianza del 95% para cada biomarcador. El nivel de significación estadística se estableció en  $p < 0,05$ .

## Resultados

El análisis incluyó las historias médicas de 279 pacientes. Ciento ochenta y uno (64,9%) de sexo masculino y 98 (35,1%) de sexo femenino. La edad osciló entre los 4 y los 17 años, con una media de 9,55 (tabla 1). Ciento noventa y nueve (71,3%) tenían asma, 245 (87,8%) rinitis y 165 (59,1%) tanto asma como rinitis. Algunos pacientes tenían otras dolencias atópicas asociadas: conjuntivitis (42,7%), eczema atópico (17,2%) y alergias a alimentos (7,9%), de las que las más frecuentes fueron al pescado, el marisco, los huevos y la leche. Doscientos dos pacientes (72,4%) tenían antecedentes familiares de atopia y 54 (19,4%) antecedentes de asma materna o paterna. Se utilizó la prueba Chi cuadrado para analizar la asociación entre las historias clínicas de los pacientes y los antecedentes familiares de atopia, encontrándose que la asociación entre el asma (Chi cuadrado [1, n=279]=2,124, p=0,145) o la rinitis (Chi cuadrado [1, n=279]=3,572, p=0,059) y los antecedentes familiares de atopia no era significativa. También se empleó la Chi cuadrado para investigar la asociación entre las historias clínicas y los factores de riesgo tales como el nacimiento a término o prematuro, tipo de parto, lactancia materna exclusiva, características del lugar de residencia, humedad y contacto con animales. No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas (tabla 2).

Se encontraron valores de eosinófilos  $\geq 4\%$  en 144 pacientes, y 158 tenían valores de IgE total elevados para su edad. La tabla 3 muestra los resultados positivos para Der p 1 y Der p 2.

**Tabla 1** Características clínicas y demográficas de la muestra

	Pacientes, n	Edad media, años	Der p 1-positivos, n (%)	mediana (kUA/l)	Der p 2-positivos, n (%)	Mediana (kUA/l)
<b>Total pacientes</b>	279	9,55 (4-17)	205 (73,5)	22,0	213 (76,3)	21,7
<i>Sexo</i>						
Varón	181	9,45	133 (73,5)	22,0	136 (75,1)	22,4
Mujer	98	9,73	72 (73,5)	26,3	77 (78,6)	21,7
<i>Clínica</i>						
Asma y rinitis	165	9,45	24 (14,6)	24,4	130 (78,8)	23,9
Solo asma	34	8,88	24 (70,6)	21,0	26 (76,5)	24,0
Solo rinitis	80	10,03	24 (30)	17,9	57 (71,3)	17,9
Conjuntivitis	119	10,45	24 (20,2)	21,3	86 (72,3)	22,4
Eczema	48	8,65	24 (50)	20,6	41 (85,4)	29,0
Alergia a alimentos	22	10,32	13 (59,1)	18,9	15 (68,2)	11,4
<i>Antecedente familiar de atopía</i>						
Sí	202	9,50	156 (77,2)	23,0	157 (77,7)	24,4
No	77	9,66	49 (63,6)	19,8	56 (72,7)	16,5
Madre y/o padre con asma	54	9,39	41 (75,9)	31,0	47 (87)	32,5

**Tabla 2** Factores de riesgo para atopía

	Pacientes, n	Edad media, años	Der p 1-positivo, n (%)	Mediana (kUA/l)	Der p 2-positivo, n (%)	Mediana (kUA/l)	Asma, n (%)	Rinitis, n (%)
<i>Gestación</i>								
Nacimiento a término	72	10,01	48 (66,7)	48,3	50 (69,4)	37,5	52 (72,2)	64 (88,9)
Nacimiento prematuro	13	7,38	11 (84,6)	14,3	13 (100)	28,9	10 (76,9)	11 (84,6)
Desconocido	194							
<i>Parto</i>								
Cesárea	85	9,38	69 (81,2)	28,5	58 (68,2)	27,6	58 (68,2)	78 (91,8)
Vaginal	117	8,93	83 (70,9)	22	96 (82,1)	22,8	84 (71,8)	101 (86,3)
Desconocido	77							
<i>Lactancia materna exclusiva</i>								
Sí	117	9,25	89 (76,1)	28,5	95 (81,2)	28,9	90 (76,9)	105 (89,7)
No	22	10,05	17 (77,3)	17,9	15 (68,2)	14,8	15 (68,2)	22 (100)
Desconocido	140							
<i>Medio residencial</i>								
Área rural	92	6,65	73 (79,3)	28,5	70 (76,1)	29,3	73 (78,3)	82 (89,1)
Área urbana	59	9,66	41 (69,5)	17	47 (79,7)	18,5	40 (67,8)	56 (94,9)
Desconocido	128							
<i>Humedad</i>								
Sí	54	9,72	41 (75,9)	23,9	45 (83,3)	8,7	40 (74,1)	49 (90,7)
No	81	9,51	62 (76,5)	27,3	61 (75,3)	20	61 (75,3)	74 (91,4)
Desconocido	144							
<i>Contacto con animales</i>								
Sí	107	9,80	83 (77,6)	28,5	86 (80,4)	28,6	80 (74,8)	97 (90,7)
No	30	9,07	22 (73,3)	23,3	22 (73,3)	24,8	23 (76,3)	28 (93,3)
Desconocido	142							

**Tabla 3** Niveles séricos de Der p 1 y Der p 2 en relación con la cifra de eosinófilos, nivel de IgE total y tamaño de la pápula

	Pacientes n (%)	Edad media, (años)	Mediana (kUA/l)	Der p 1 positivo, n (%)	Mediana (kUA/l)	Der p 2 positivo, n (%)	Mediana (kUA/l)
<b>Eosinofilia (%)</b>							
Eosinófilos $\geq$ 4%	144 (63,7)	9,5	7,2% ( $\pm$ 4,1)	108 (75)	16,2	44 (30,6)	21,5
Eosinófilos < 4%	82 (36,3)	9,7	2,6% ( $\pm$ 1,1)	53 (64,6)	1,8	52 (63,4)	1,4
Desconocido	53						
<b>Valor de IgE total (UI/ml)</b>							
Valores elevados	158 (66,4)	9,7	624 UI/ml ( $\pm$ 837)	119 (75,3)	19,4	127 (80,4)	28,6
Valores normales	80 (33,6)	8,9	102 UI/ml ( $\pm$ 66)	53 (66,3)	4,7	59 (73,8)	6,6
Desconocido	41						
<b>Tamaño pápula (mm)</b>							
Conocido	218 (78,1)	9,6	7 mm ( $\pm$ 4)	162 (74,3)	10,3	162 (74,3)	11,9
Resultado positivo con tamaño desconocido	61						

**Tabla 4** Prevalencia de la sensibilización a componentes de Der p para distintos niveles de IgE específica contra Der p (n = 279)

Niveles de IgE específica contra Der p	Der p 1, n (%)	Der p 2, n (%)
Niveles negativos (< 0,35 kUA/l)	74 (26,5)	66 (23,7)
Bajos ( $\geq$ 0,35 a < 0,70 kUA/l)	12 (4,3)	11 (3,9)
Moderados ( $\geq$ 0,70 a < 3,50 kUA/l)	32 (11,5)	30 (10,8)
Altos ( $\geq$ 3,50 a < 17,50 kUA/l)	44 (15,8)	51 (18,3)
Muy altos-clase 1 ( $\geq$ 17,50 a < 50,00 kUA/l)	52 (18,6)	57 (20,4)
Muy altos-clase 2 ( $\geq$ 50,00 a < 100,00 kUA/l)	37 (13,3)	29 (10,4)
Muy altos-clase 3 ( $\geq$ 100,00 kUA/l)	28 (10)	35 (12,5)
Total	279 (100)	279 (100)

Los niveles de Der p 1 y de Der p 2 fueron inferiores a 0,35 kUA/l en 29 (10%) pacientes, y los valores positivos de Der p 1, Der p 2 o el mayor de ambos se muestran en la [tabla 4](#). En pacientes con rinitis y sin asma se observó una proporción mayor de resultados positivos para Der p 2 (71,3%) en comparación con Der p 1 (30%), aunque la diferencia no era significativa. La proporción de resultados positivos para Der p 1 fue ligeramente mayor en pacientes con antecedentes familiares de atopia (77,2%) en comparación con pacientes que no los tenían (63,6%). No se encontraron diferencias en los resultados para Der p 2 ([tabla 1](#)).

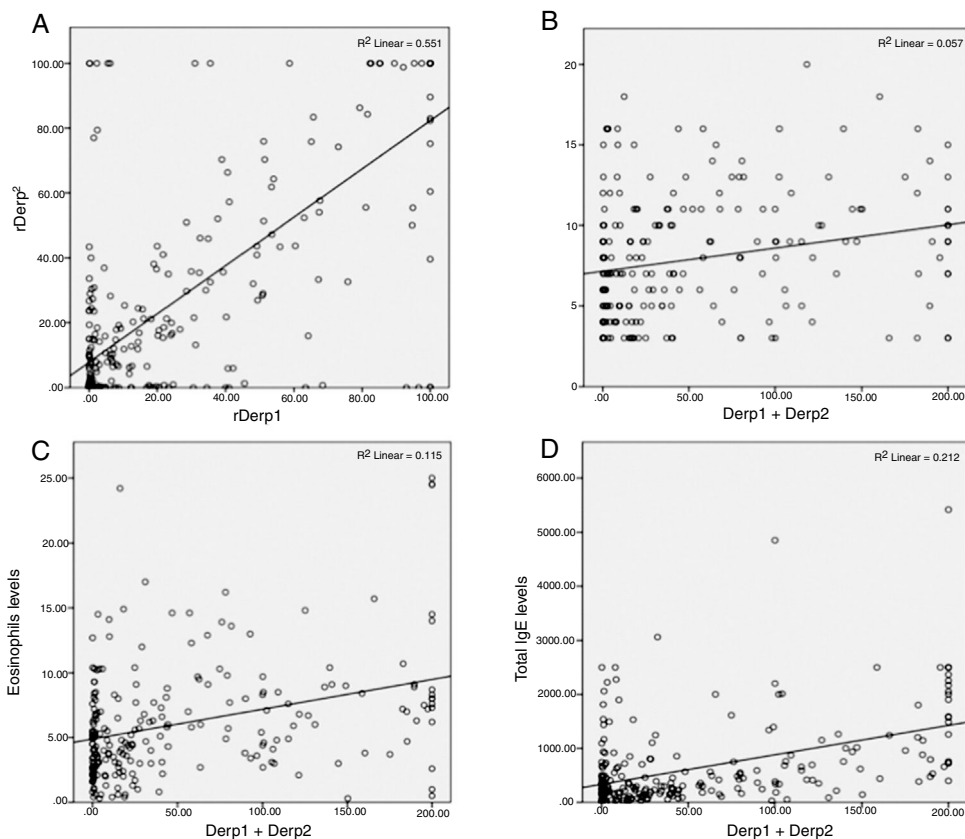
La distribución de las variables edad, tamaño de la pápula en el prick test, niveles de Der p 1, Der p 2, IgE total y eosinófilos no era normal ( $p < 0,001$ ).

Se investigó la presencia de correlaciones entre determinaciones serológicas calculando el coeficiente de Spearman, detectándose una correlación positiva y fuerte entre las variables Der p 1 y Der p 2 ( $\rho = 0,621$ ,  $p < 0,001$ ). Se encontró una correlación positiva débil entre las variables Der p 1/Der p 2 y el tamaño de la pápula en el prick test ( $\rho = 0,324$ ,  $p < 0,001$ ;  $\rho = 0,252$ ,  $p < 0,001$ ) y entre las variables Der p 1/Der p 2 y los eosinófilos ( $\rho = 0,288$ ,  $p < 0,001$ ;  $\rho = 0,371$ ,  $p < 0,001$ ). Se encontró una correlación moderada entre las variables Der p 1/Der p 2 y el

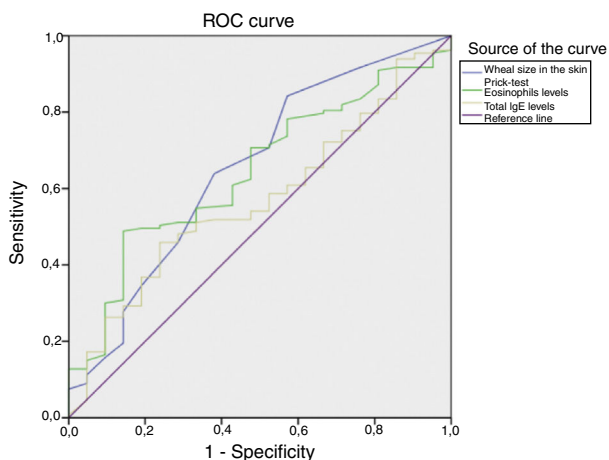
nivel de IgE total ( $\rho = 0,346$ ,  $p < 0,001$ ;  $\rho = 0,449$ ,  $p < 0,001$ ) ([fig. 1](#)).

No se hallaron correlaciones significativas entre el tamaño de la pápula en el prick test y el valor de los eosinófilos ( $\rho = -0,144$ ,  $p = 0,051$ ) o el nivel de IgE total ( $\rho = -0,055$ ,  $p = 0,478$ ), ni entre Der p 1/Der p 2 y la edad ( $\rho = -0,052$ ,  $p = 0,388/0,379$ ).

La [figura 2](#) muestra las curvas ROC que representan la capacidad del tamaño de la pápula en el prick test, los eosinófilos y el nivel de IgE total para predecir resultados positivos para Der p 1/Der p 2. El riesgo se estimó mediante el área bajo la curva ROC, calculada para cada parámetro individual y para la combinación de las 3 variables. El análisis de la combinación del prick test, los eosinófilos y el nivel de IgE total reveló un valor predictivo significativo, con un ABC de 0,653. Individualmente, el tamaño de la pápula y los eosinófilos tenían valores predictivos mayores que el de la IgE total, con ABC de 0,673 y 0,641 en comparación con un ABC de 0,598. No obstante, todos los parámetros individuales se considerarían mediocres para discriminar entre valores positivos y negativos de Der p 1 y Der p 2. Se utilizó el índice de Youden para establecer un punto de corte óptimo para el tamaño de la pápula correspondiente a un resultado positivo (4,5 mm), con una sensibilidad del 80,5%



**Figura 1** Correlaciones entre los niveles de IgE específica frente a extracto de ácaro del polvo y los componentes aislados Der p 1 y Der p 2 y otros niveles séricos. A. Nivel de IgE frente a Der p 1 en relación con el nivel de IgE frente a Der p 2. B. Suma de IgE frente a Der p 1 y Der p 2 en relación con el tamaño de la pápula en el *prick test*. C. Suma de IgE frente a Der p 1 y Der p 2 en relación con la cifra de eosinófilos. D. Suma de IgE frente a Der p 1 y Der p 2 en relación con la IgE total.



**Figura 2** Curvas ROC para analizar la capacidad discriminadora del tamaño de la pápula en el *prick test* (A), los eosinófilos (B) y el nivel total de IgE (C) para predecir niveles positivos de Der p1/Der p2. El riesgo se estimó mediante el cálculo del área bajo la curva ROC (ABC) = 0,653. .

y una especificidad del 50%, y también para el valor relativo de eosinófilos, que fue del 5,55%, con una sensibilidad del 49,8% y una especificidad del 82,6%. La eficacia predictiva del nivel de IgE total no fue significativa.

### Discusión

Los ácaros del polvo son una de las principales fuentes de alérgenos perennes y una causa importante de la rinitis y el asma alérgicas. La sensibilización a alérgenos de los ácaros en los primeros años de vida tiene un impacto clínico significativo en la función pulmonar de la población pediátrica debido a las sibilancias, y se asocia a una evolución respiratoria menos favorable a largo plazo<sup>24</sup>. Asimismo, un porcentaje alto de los pacientes con antecedentes familiares de atopia, como se pudo observar en nuestra muestra (72,4%, en particular los pacientes con padres asmáticos), presentan un riesgo mayor de sufrir asma persistente en la edad adulta<sup>25,26</sup>.

La prevalencia de la sensibilización a los ácaros descrita en la literatura oscila entre los 65 y los 130 millones de personas en la población general mundial, y puede ascender hasta el 50% en pacientes asmáticos<sup>27</sup>. Las 2 especies de ácaros más importantes en la investigación en alergia son *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Dermatophagoides farinae*. El género *Dermatophagoides* es probablemente el más estudiado dentro de los ácaros del polvo, aunque las especies dominantes varían según la región geográfica, lo que sugiere una adaptación especializada<sup>27</sup>. En Portugal se registra una alta prevalencia de los ácaros del polvo en todas las regiones, y la importancia del *Dermatophagoides*



*pteronissinus* es bien conocida. Según el mapa acarológico realizado en Portugal el *Dermatophagoides pteronyssinus* es el ácaro más prevalente en la zona septentrional del interior de Portugal. Esta es la zona donde se llevó a cabo nuestro estudio, con una prevalencia del 79,5%. *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Dermatophagoides farinae* tienen una reactividad cruzada alta, y en algunas áreas geográficas el *Dermatophagoides farinae* es más prevalente. Este no es el caso en nuestra región, pues según indica el mapa acarológico la prevalencia de *Dermatophagoides farinae* es baja, de aproximadamente el 6,8%<sup>28</sup>. En nuestro estudio el 73,5% de los pacientes con pruebas positivas para Der p 1 y el 76,3% a Der p 2. La tasa de sensibilización a Der p fue comparable a las tasas descritas en cohortes europeas (80%)<sup>24</sup>.

Aunque se han identificado y secuenciado al menos 20 componentes alergénicos de los ácaros del polvo, varios estudios demuestran que Der p 1 y Der p 2 son los alérgenos de los ácaros con mayor relevancia clínica<sup>24,29,30</sup>, lo que también se observó en los pacientes sensibilizados a Der p en nuestro estudio. El 10% de los pacientes sometidos a pruebas (29/279) tuvieron resultados negativos tanto para Der p 1 como para Der p 2. Por lo tanto, este estudio corrobora que Der p 1 y Der p 2 son los componentes alergénicos mayores de los ácaros en nuestro grupo de pacientes portugueses.

La fuerte correlación entre los niveles séricos de eosinófilos y de IgE total contra Der p 1 y Der p 2 corrobora el papel preponderante de ambos alérgenos en la respuesta frente a los ácaros mediada por IgE en Portugal. El tamaño de la pápula y el valor de los eosinófilos tienen un valor predictivo significativo para discriminar entre niveles positivos y negativos de Der p 1 y Der p 2, y el punto de corte óptimo de 4,5 mm para el tamaño de la pápula tiene una sensibilidad del 80,5% y una especificidad del 50%, mientras que el de 5,55 para los eosinófilos tiene una sensibilidad del 49,8% y una especificidad del 82,6% (fig. 2).

La inmunoterapia de alérgenos ha mostrado cierto potencial para modificar el curso de la enfermedad mediante la inducción de cambios beneficiosos en la respuesta inmune, e impidiendo parcial o totalmente el inicio de asma o el desarrollo de nuevas sensibilizaciones a alérgenos. Parece capaz de mejorar las manifestaciones clínicas (nasales, oculares y respiratorias), reducir la necesidad de fármacos de rescate, mejorar los índices de función pulmonar y, lo que es más importante, tiene el potencial de causar un cambio intrínseco en el curso de la enfermedad, previniendo en parte o totalmente el desarrollo de asma alérgica o nuevas sensibilizaciones<sup>31</sup>. En nuestra muestra alrededor del 71,3% de los pacientes tenía asma, la amplia mayoría tenía rinitis (87,8%) y solo el 28,7% tenía rinitis sin asma. El inicio temprano del tratamiento puede ofrecer ventajas relevantes, pero como las vacunas contra *Dermatophagoides pteronyssinus* actualmente disponibles en el mercado solo están estandarizadas para Der p 1 y Der p 2, en nuestra muestra solo el 89,6% de los pacientes sería subsidiario de inmunoterapia con alérgenos a ácaros del polvo. El conocimiento del perfil molecular de IgE del paciente contribuye a la caracterización de su perfil de riesgo, ya que describe los principales alérgenos a los que el paciente está sensibilizado. También ayuda a seleccionar los pacientes para la ITA y a optimizar la selección de los componentes de la inmunoterapia.

Recientemente se ha descrito que Der p 23, que se encuentra en la membrana quitinosa de las heces de los ácaros, puede unirse a IgE con títulos similares a los de Der p 1 y 2, y ha mostrado una actividad considerable en pruebas de degranulación de basófilos. Los títulos mostraron una afinidad alta en la unión con Der p 1 y Der p 2. No obstante, algunos individuos exhiben una alta frecuencia de fijación de IgE a Der p 23 sin fijación a Der p 1 o Der p 2<sup>11,32</sup>. En función de estos hallazgos sería importante estudiar el 10% de los pacientes de la muestra con resultados negativos para Der p 1 y Der p 2, y comprobar si tienen resultados positivos para Der p 23. En el momento en que se realizó el estudio el ensayo para Der p 23 no se había comercializado, siendo, por tanto, un aspecto a investigar en el futuro.

En resumen, el presente estudio confirmó que Der p 1 y Der p 2 son alérgenos mayores de los ácaros del polvo en la población pediátrica atendida en un hospital del Norte de Portugal, ya que de todos los pacientes con pruebas positivas para *Dermatophagoides pteronyssinus*, el 73,5% estaban sensibilizados a Der p 1 y el 76,3% a Der p 2. El estudio también mostró que los resultados del inmunoanálisis de Der p 1 y Der p 2 eran negativos en el 10,4% (29/279) de los pacientes. Algo similar ya se ha observado en otros neumalérgenos importantes<sup>33,34</sup>. Esto, junto con nuestros resultados, demuestra que el estudio de las fuentes de alérgenos mediante *prick test* o inmunoanálisis de IgE específica constituyen una evaluación incompleta para la prescripción adecuada de ITA. Como las vacunas frente *Dermatophagoides pteronyssinus* actualmente disponibles en el mercado solo están estandarizadas para Der p 1 y Der p 2, concluimos que la determinación de los niveles de Der p 1/Der p 2 podría ser beneficiosa en pacientes con *prick test* positivo e indicación clínica para ITA antes de tomar la decisión de iniciar la inmunoterapia, ya que el 10% de los pacientes pediátricos con manifestaciones clínicas de alergia a ácaros del polvo no se beneficiarían de este tratamiento, a pesar de los recursos humanos y económicos empleados.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

## Bibliografía

1. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006;368:733–43.
2. Janson C, Anto J, Burney P, Chinn S, de Marco R, Heinrich J, et al. The European Community Respiratory Health Survey: What are the main results so far? *European Community Respiratory Health Survey II*. *Eur Respir J*. 2001;18:598–611.
3. Mallol J, Crane J, von Mutius E, Odhiambo J, Keil U, Stewart A, et al. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: A global synthesis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2013;41:73–85.
4. Todo-Bom A, Loureiro C, Rodrigues V, Burney P, Pinto AM. Epidemiology of asthma and rhinosinusitis in Central Portugal The role of allergy. *Rev Port Imunoalergologia*. 2012;20:193–200.
5. Li J, Wang H, Chen Y, Zheng J, Wong GW, Zhong N. House dust mite sensitization is the main risk factor for the increase in

- prevalence of wheeze in 13- to 14-year-old schoolchildren in Guangzhou city China. *Clin Exp Allergy*. 2013;43:1171-9.
6. Sánchez-Borges M, Fernandez-Caldas E, Thomas WR, Chapman MD, Lee BW, Caraballo L, et al. International consensus (ICON) on: Clinical consequences of mite hypersensitivity, a global problem. *World Allergy Organ J*. 2017;10:14.
  7. Arlian LG, Platts-Mills TA. The biology of dust mites and the remediation of mite allergens in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107 3 Suppl:S406-13.
  8. Bronnert M, Mancini J, Birnbaum J, Agabriel C, Liabeuf V, Porri F, et al. Component-resolved diagnosis with commercially available D. pteronyssinus Der p 1 Der p 2 and Der p 10: Relevant markers for house dust mite allergy. *Clin Exp Allergy*. 2012;42:1406-15.
  9. Chen KW, Blatt K, Thomas WR, Swoboda I, Valent P, Valenta R, et al. Hypoallergenic Der p 1/Der p 2 combination vaccines for immunotherapy of house dust mite allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:435-43.
  10. Wang HY, Gao ZS, Zhou X, Dai Y, Yao W, Zhang XF, et al. Evaluation of the role of IgE responses to Der p 1 and Der p 2 in Chinese House Dust Mite-Allergic Patients. *Int Arch Allergy Immunol*. 2015;167:203-10.
  11. Posa D, Perna S, Resch Y, Lupinek C, Panetta V, Hofmaier S, et al. Evolution and predictive value of IgE responses toward a comprehensive panel of house dust mite allergens during the first 2 decades of life. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:541-9.
  12. Jacquet A, Haumont M, Massaer M, Daminet V, Garcia L, Mazzu P, et al. Biochemical and immunological characterization of a recombinant precursor form of the house dust mite allergen Der p 1 produced by *Drosophila* cells. *Clin Exp Allergy*. 2000;30:677-84.
  13. Hales BJ, Hazell LA, Smith W, Thomas WR. Genetic variation of Der p 2 allergens: Effects on T cell responses and immunoglobulin E binding. *Clin Exp Allergy*. 2002;32:1461-7.
  14. Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: Multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:621-31.
  15. Werfel T, Breuer K, Ruéff F, Przybilla B, Worm M, Grewe M, et al. Usefulness of specific immunotherapy in patients with atopic dermatitis and allergic sensitization to house dust mites: A multi-centre, randomized, dose-response study. *Allergy*. 2006;61:202-5.
  16. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;102 4 Pt 1:558-62.
  17. Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, Jacobsen L, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109:251-6.
  18. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy*. 2007;62:943-8.
  19. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:466-76.
  20. Heinzerling L, Frew AJ, Bindslev-Jensen C, Bonini S, Bousquet J, Bresciani M, et al. Standard skin prick testing and sensitization to inhalant allergens across Europe—a survey from the GALEN network. *Allergy*. 2005;60:1287-300.
  21. Position paper: Allergen standardization and skin tests. The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy*. 1993;48(14 Suppl):48-82.
  22. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162 4 Pt 1:1403-6.
  23. Kliegman R, Behrman RE, Nelson WE. *Nelson textbook of pediatrics*. Edition 20 Philadelphia, PA: Elsevier; 2016.
  24. Illi S, von Mutius E, Lau S, Niggemann B, Grüber C, Wahn U, et al. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: A birth cohort study. *Lancet*. 2006;368:763-70.
  25. Rhodes HL, Thomas P, Sporik R, Holgate ST, Cogswell JJ. A birth cohort study of subjects at risk of atopy: Twenty-two-year follow-up of wheeze and atopic status. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:176-80.
  26. Rhodes HL, Thomas P, Sporik R, Holgate ST, Cogswell JJ. Early life risk factors for adult asthma: A birth cohort study of subjects at risk. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:720-5.
  27. Calderón MA, Linneberg A, Kleine-Tebbe J, de Blay F, Hernandez Fernandez de Rojas D, Virchow JC, et al. Respiratory allergy caused by house dust mites: What do we really know? *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:38-48.
  28. Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Mapa acarológico. *Rev Port Imunoalergologia*. 2009;17:195-198.
  29. Miranda DO, Silva DA, Fernandes JF, Queirós MG, Chiba HF, Ynoue LH, et al. Serum and salivary IgE, IgA, and IgG4 antibodies to *Dermatophagoides pteronyssinus* and its major allergens, Der p1 and Der p2, in allergic and nonallergic children. *Clin Dev Immunol*. 2011;2011:302739.
  30. Portnoy J, Miller JD, Williams PB, Chew GL, Miller JD, Zaitoun F, et al. Environmental assessment and exposure control of dust mites: A practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;111:465-507.
  31. Biagtan M, Viswanathan R, Bush RK. Immunotherapy for house dust mite sensitivity: Where are the knowledge gaps? *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014;14:482.
  32. Thomas WR. Hierarchy and molecular properties of house dust mite allergens. *Allergol Int*. 2015;64:304-11.
  33. Nieto M, Lafuente I, Calderon R, Uixera S, Pina R, Calaforra S, et al. Component-resolved diagnosis: Performance of specific IgE to *Alternaria* compared to Alt a 1. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25:832-4.
  34. Sastre J, Landivar ME, Ruiz-García M, Andregnette-Rosigno MV, Mahillo I. How molecular diagnosis can change allergen-specific immunotherapy prescription in a complex pollen area. *Allergy*. 2012;67:709-11.