

# Hipersensibilidad tipo I frente a los ácaros del polvo doméstico: mecanismos inmunológicos y diagnóstico

*Type I hypersensitivity to the house dust mites:  
immune mechanisms and diagnosis*

*Magally Escobar Martínez<sup>1</sup>*

**Resumen:** la rinitis alérgica es una enfermedad respiratoria crónica de alta prevalencia y que tiene gran impacto en la calidad de vida y el desempeño laboral o escolar. Se relaciona estrechamente con otras enfermedades alérgicas como el asma, la sinusitis y otras afecciones como la conjuntivitis y la otitis. Uno de los principales alérgenos que ocasionan la rinitis alérgica son los ácaros del género *Dermatophagoides*, en especial las especies *D. pteronyssinus* y *D. farinae*, aunque también se ha demostrado la importancia del ácaro *Blomia tropicalis* en estas afecciones. En este artículo de revisión se analiza la importancia de las reacciones alérgicas frente a estos ácaros, en especial del género *Dermatophagoides*, tomando en cuenta los estudios realizados en el contexto nacional y latinoamericano; también se explican los mecanismos inmunológicos de la hipersensibilidad tipo I en los pacientes sensibilizados con dichos alérgenos, incluyendo el proceso de sensibilización y de producción de IgE específica, así como el papel de las citocinas en este proceso. Así mismo, se discutirán los métodos diagnósticos y los esquemas terapéuticos que se utilizan, incluyendo la inmunoterapia.

**Palabras clave:** hipersensibilidad, rinitis, ácaros, antígenos de *Dermatophagoides*, enfermedad del tracto respiratorio.

**Abstract:** allergic rhinitis is a chronic respiratory disease of high prevalence that has great impact on the standard of living, and the performance at work or school. Allergic rhinitis is related with other allergic diseases, such as asthma, sinusitis, conjunctivitis, and otitis. One of the main allergens that cause it are the mites belonging to the *Dermatophagoides* genus, mostly the species *D. pteronyssinus* and *D. farinae*, although other studies have shown the importance of *Blomia tropicalis* in these allergic conditions. This review article aims to analyze the meaning of allergic reactions to such mites, especially those of the genus *Dermatophagoides*, with regards to studies performed in a national and Latin-American context. It also explains the immunological mechanisms linked to the processes of type I hypersensitivity in patients sensitized to these allergens, including the sensitization mechanism and specific IgE production, and the role of cytokines as part of the process. In addition, the diagnostic methods and treatments used, including immunotherapy, will be discussed.

**Key words:** hypersensitivity; rhinitis; mites; antigens, *Dermatophagoides*; respiratory tract disease.

<sup>1</sup> Bacterióloga y Laboratorista Clínica. MSc Inmunología. Docente investigadora de la Facultad de Medicina de la Universidad Antonio Nariño. Bogotá, Colombia. Correspondencia: E-mail: esmagally@gmail.com

Conflicto de intereses: la autora declara no tener conflicto de intereses.

Medicina & Laboratorio 2012; 18: 513-536

Módulo 1 (La clínica y el laboratorio), número 95. Editora Médica Colombiana S.A. 2012®.

Recibido el 18 de agosto de 2012; aceptado el 6 de diciembre de 2012.

La atopía es un proceso inmunológico que se caracteriza por la predisposición a la sensibilización y a la producción de inmunoglobulina E (IgE) contra un alérgeno, lo que conlleva a las manifestaciones clínicas propias de la rinitis alérgica, el asma o la dermatitis atópica. La rinitis alérgica se caracteriza por la inflamación de la mucosa nasal a causa de la exposición a un antígeno alergénico que induce una reacción inmune de hipersensibilidad, generalmente de tipo IgE. Clínicamente, la rinitis alérgica se manifiesta como estornudos, congestión nasal, secreción de moco y prurito [1-3]. En Estados Unidos, aproximadamente 50 millones de personas padecen rinitis alérgica, afecta entre el 20% y el 30% de los adultos y adolescentes, y aproximadamente el 40% de los niños [4, 5].

Anteriormente, la rinitis alérgica se clasificaba como estacional o perenne. En la rinitis alérgica estacional pueden aparecer síntomas adicionales como sinusitis, lagrimeo, inflamación de los párpados, otalgia, dolor facial y afeción de la faringe; este tipo de rinitis es frecuente en los individuos entre los 15 a 24 años y los antígenos que la producen generalmente son el polen o las esporas de hongos. En la rinitis alérgica perenne los síntomas casi siempre son nasales y suele aparecer en personas con 20 a 30 años, los alérgenos causales más comunes son los ácaros, los pelos de animales o los mohos, y el humo de tabaco es un factor que favorece la sensibilización [6, 7].

En la actualidad, el grupo de trabajo Rinitis Alérgica y su Impacto en el Asma (ARIA, por su significado en inglés *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS), sugiere que la rinitis alérgica se clasifique según la duración de los síntomas, como intermitente, cuando duran menos de cuatro días por semana o por menos de cuatro semanas consecutivas, o como persistente, cuando la sintomatología dura más de cuatro días por semana y más de cuatro semanas consecutivas [3, 8].

Dado que en la rinitis alérgica no solo se produce inflamación local sino que se puede desencadenar una inflamación sistémica, se puede producir inflamación tanto en el tracto respiratorio superior como en el inferior y, en consecuencia, la rinitis alérgica se relaciona con otras comorbilidades, entre ellas, el asma, la rinosinusitis, la poliposis nasal, la otitis media serosa y algunos desórdenes del sueño [9-11]. De igual forma, la conjuntivitis alérgica con frecuencia se relaciona con la rinitis alérgica o el asma, sus síntomas son por lo general leves y en ocasiones la conjuntivitis es la principal manifestación de las enfermedades alérgicas [12].

Uno de los alérgenos más importantes son los ácaros del polvo doméstico, ampliamente distribuidos en todos los continentes. La exposición precoz en niños con predisposición genética condiciona la sensibilización alérgica y la aparición de asma bronquial en la población pediátrica, por lo que en el presente módulo se describen los mecanismos inmunológicos de las reacciones alérgicas frente a ácaros del polvo doméstico, en especial aquellos del género *Dermatophagoides*, como también se describen los principales grupos alergénicos y las pruebas diagnósticas disponibles. De igual forma, se revisan los estudios realizados en Colombia y en América Latina sobre los procesos alergénicos relacionados con los ácaros del polvo doméstico.

## Ácaros del polvo doméstico relacionados con la rinitis alérgica

Se han descrito aproximadamente 60.000 especies de ácaros en varias regiones del mundo. Los ácaros del polvo se clasifican en dos categorías, piroglífidos y no piroglífidos. Los piroglífidos también se conocen como ácaros del polvo doméstico (*Dermatophagoides* spp) y los no piroglífidos como los ácaros de almacenamiento (*Blomia tropicalis* y *Tyrophagus putrescentiae*) [13]. Aunque se clasifica como un ácaro de almacenamiento, *B. tropicalis* es un ácaro del polvo doméstico de gran importancia en las regiones tropicales y subtropicales [14].

La exposición precoz a los ácaros del polvo doméstico es un factor clave para la sensibilización alérgica y el asma bronquial en la población pediátrica, debido a la actividad proteasa de las proteínas alérgicas y a las respuestas de hipersensibilidad dirigidas contra éstas. Los ácaros del polvo doméstico son ubicuos en los ambientes húmedos y cálidos, y los del género *Dermatophagoides* se destacan como uno de los más frecuentes. Este género se descubrió en 1967; es un arácnido microscópico que mide alrededor de 300  $\mu\text{m}$ , vive en las alfombras y tapizados de los muebles, pero especialmente en las almohadas, los muñecos de peluche, los colchones y la ropa de la cama, ya que en estos ambientes encuentra los tres factores que necesita: humedad y calor, procedentes de la transpiración de la persona mientras duerme, y comida, correspondiente a las escamas de la piel humana [15-17].

La fuente principal de alérgenos son las partículas fecales. Cada ácaro produce aproximadamente 20 partículas fecales por día y éstas pueden ocasionar síntomas alérgicos, incluso después de la muerte del ácaro. Adicionalmente, cada hembra puede poner entre 20 y 50 huevos, y se produce una nueva generación cada tres semanas. Tanto los ácaros vivos como los muertos se pueden encontrar por centenares en cada gramo de polvo doméstico, especialmente en el colchón, la almohada y la ropa de la cama. Se ha dilucidado que dos especies del género *Dermatophagoides*, *D. pteronyssinus* (ver **figura 1**) y *D. farinae*, son las más importantes, tanto en Europa como en Norte América [18, 19], aunque se han descrito otros ácaros importantes en las áreas rurales (*Lepidoglyphus destructor*) y en áreas geográficas determinadas (*B. tropicalis*). En las regiones tropicales, la sensibilización a *B. tropicalis* es altamente prevalente y también se relaciona con las enfermedades alérgicas [15].



**Figura 1.** Ácaro del polvo doméstico, *Dermatophagoides pteronyssinus*. Imagen de Gilles San Martin. House dust mite. Creative commons <http://creativecommons.org/licenses/by-sa/2.0> Tomado de: <http://www.flickr.com/photos/sanmartin/5248002630/in/photostream/lightbox/>

## Alérgenos de los principales ácaros del polvo doméstico

En su mayoría, los alérgenos son proteínas hidrosolubles con un peso molecular entre 10.000 kDa y 50.000 kDa, y muchos de ellos tienen actividad enzimática. En los ácaros, los principales alérgenos son proteasas que se producen en el aparato digestivo y se excretan en las heces [14]. Las personas alérgicas a alguna de estas proteínas presentan una respuesta de hipersensibilidad inmediata que incluye un incremento en la producción de anticuerpos IgE y de linfocitos T de fenotipo Th2 [20].

Aunque se han identificado múltiples alérgenos de *Dermatophagoides* spp, los antígenos Der p 1, Der p 2 y Der f 2 son los más conservados y los que ocasionan más respuesta alérgica; además, inducen altos títulos de IgE y una respuesta inmune tipo Th2 en el 80% de los pacientes alérgicos [14, 21, 22]. Der p 1 es un componente de 24 kDa presente en las heces de los ácaros y Der p 2 es un componente de 14 kDa presente en el cuerpo de los mismos; las

concentraciones de ambos antígenos oscilan entre 20 µg/mL y 200 µg/mL y hasta un 75% de los pacientes están sensibilizados con estos antígenos [23, 24].

Otros alérgenos que se encuentran en concentraciones más bajas son los grupos 3, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 14, 15 y 18 [14, 25]. De éstos, los grupos 3, 5, 6, 7, 8 y 21 inducen la producción de IgE en más del 50% de los pacientes [14, 26-29]. Por su parte, los grupos alergénicos Der p 11, Der f 15 y Der f 18 se caracterizan por su unión de alta afinidad a la IgE en más del 50% de los individuos alérgicos [14, 30].

En el caso de *B. tropicalis*, de sus siete alérgenos, el grupo 5 (Blo t 5), es el más importante, ya que ocasiona gran cantidad de reacciones alérgicas, a pesar de que se encuentra en concentraciones bajas [14, 31]. Adicionalmente, dicho grupo tiene gran homología y reactividad cruzada, hasta en un 43%, con alérgenos de *D. pteronyssinus* [32, 33], mientras que el grupo Blo t 10 tiene un 95% de homología con el grupo alergénico de *D. pteronyssinus* [34]. Estos porcentajes de homología son los que explican que en las pruebas para detectar IgE específica contra una especie de ácaro, se pueda presentar reactividad cruzada con otra especie.

## Ácaros del polvo doméstico y rinitis alérgica: estudios latinoamericanos

La Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica (EAACI) promueve la búsqueda de sensibilizaciones alérgicas en niños para identificar los factores de riesgo de las enfermedades alérgicas y por supuesto, para prevenirlas o tratarlas [35]. En este sentido, el estudio de los ácaros de polvo doméstico obtiene especial interés, ya que *Dermatophagoides* spp y *B. tropicalis* son los alérgenos que ocasionan rinitis alérgica con mayor frecuencia [36-38] y, precisamente, son los más estudiados en América Latina [39].

Cavazos y colaboradores [40] caracterizaron el perfil de consulta del niño alérgico proveniente de familias mexicanas de bajos recursos económicos, el 71% de los niños provenían de zonas urbanas, la mayoría eran de sexo masculino y en edad escolar; se observó que las enfermedades alérgicas más frecuentes fueron el asma (64%) y la rinitis (30%); el 77% estaban sensibilizados contra *D. farinae* y el 60% contra *D. pteronyssinus* [40], lo cual coincide con lo hallado por otros investigadores mexicanos [41]. Además, se identificó que algunos de los factores de riesgo que posibilitan la cronicidad de las enfermedades alérgicas son los bajos recursos económicos y el bajo nivel de educación de los padres, lo que dificulta el tratamiento adecuado de las enfermedades alérgicas [40]. Por otra parte, se ha observado que en pacientes mexicanos alérgicos, ya sean con asma, rinitis o ambas, la frecuencia de sensibilización contra *B. tropicalis* es del 28% [33].

En Cuba, *D. pteronyssinus*, *D. siboney* y *B. tropicalis* son algunos de los alérgenos más importantes y se ha determinado la prevalencia de la sensibilización a estos ácaros mediante pruebas por punción. En adultos, la sensibilización más común es contra *Dermatophagoides* spp [42-44], en especial *D. siboney* y *D. pteronyssinus* [42-46], cuya frecuencia es superior al 80% en individuos con antecedentes de alergias respiratorias, como el asma y la rinitis alérgica [47]. Aproximadamente el 68% están sensibilizados contra *B. tropicalis* y alrededor del 58% contra las tres especies. En niños se ha observado una frecuencia similar de sensibilización a estos ácaros [48].

En Chile, alrededor del 50% de los individuos con atopía respiratoria (asma o rinitis) están sensibilizados contra ácaros del género *Dermatophagoides* [49]. Meyer y colaboradores evaluaron la sensibilización a alérgenos de ácaros del polvo de habitación en la población pediátrica,

mediante determinaciones de IgE específica contra *D. pteronyssinus* y *D. farinae* por el método UniCAP. En dicho estudio, se incluyeron 224 niños entre 1 mes y 5 años de edad y se observó que el 30,6% presentaba IgE contra *D. pteronyssinus*, mientras que el 23,7% presentaba IgE contra *D. farinae* [50].

Otros investigadores chilenos, como Martínez y colaboradores, han descrito que en menores de 15 años con sospecha de atopía y con síntomas bronquiales, nasales, cutáneos o combinaciones de éstos, la sensibilización más frecuente a alérgenos es contra *D. pteronyssinus* y *D. farinae*, siendo más común la sensibilización en los niños con cinco o más años de edad [51].

## Ácaros del polvo doméstico y rinitis alérgica: estudios nacionales

En Colombia, se han realizado algunos estudios sobre la prevalencia de rinitis alérgica y sobre la sensibilización contra los ácaros del polvo doméstico. Con respecto a la prevalencia de la rinitis alérgica en el territorio nacional, Dennis y colaboradores realizaron un estudio en seis ciudades colombianas e incluyeron 6.507 personas, entre niños, jóvenes y adultos; la prevalencia de rinitis fue de 22,6% (intervalo de confianza del 95%: 21, 6% a 23,6%) [52].

En Cali, en niños preescolares menores de seis años se documenta una prevalencia de rinitis alérgica de 18,1%, siendo más frecuente en niños de estrato socioeconómico alto [53]. En un estudio reciente realizado en Bogotá, se evaluó la prevalencia y los factores de riesgo relacionados con la percepción subjetiva de los síntomas de rinitis alérgica en niños de edad escolar, y se observó una prevalencia de rinitis alérgica de 30,8% en los niños y de 36,6% en los adolescentes [54]. Sin embargo, en los estudios citados no se hizo referencia alguna a la asociación entre la rinitis alérgica y la sensibilización contra ácaros del polvo doméstico.

En cuanto a la sensibilización contra ácaros de polvo doméstico, en Cartagena, Puerta y colaboradores, mediante detección de IgE específica por radioalergoadsorción (RAST), evaluaron el perfil de sensibilización de individuos con síntomas de asma, rinitis alérgica o ambas, y con prueba cutánea intraepidérmica positiva para *D. farinae* o *D. pteronyssinus*; se observó que el 89,6% de los individuos incluidos en el estudio estaban sensibilizados contra *D. farinae*, el 80,5% contra *B. tropicalis* y el 75,3% contra *D. pteronyssinus*, lo cual refleja que la sensibilización a estos ácaros es frecuente entre los individuos alérgicos de Cartagena [55].

En un estudio realizado en Medellín, Moreno y colaboradores evaluaron la sensibilización contra ácaros del polvo doméstico en 184 individuos con rinitis y en 66 con asma. Cuando se evaluó la sensibilización contra *D. pteronyssinus*, *D. farinae* y *B. tropicalis* mediante pruebas cutáneas, se observó que el 56,5% de los pacientes con rinitis presentaron sensibilización contra *Dermatophagoides* spp y el 22,2% contra *B. tropicalis*; en los pacientes con asma la frecuencia de sensibilización fue mayor, 69,6% contra *Dermatophagoides* spp y 31,8% contra *B. tropicalis* [56].

Entre 2009 y 2010, se realizó una investigación en la que se cuantificaron los niveles de IgE en pacientes asmáticos y en individuos control en seis ciudades para estimar la prevalencia de asma, rinitis alérgica y eczema atópico. La frecuencia de pacientes con síntomas de rinitis alérgica fue de 32%, de asma 12% y de eczema atópico 14%. Se cuantificó IgE total e IgE específica contra alérgenos de *D. pteronyssinus* y *B. tropicalis*, por medio del sistema ImmunoCAP y se evidenció que los pacientes con síntomas de asma tenían una prevalencia de atopía del 60%, mientras que en los pacientes con síntomas de rinitis alérgica y eczema atópico era del 63% [57].

## Mecanismos inmunológicos implicados en la fisiopatología de la rinitis alérgica

El proceso alérgico se produce inicialmente por un mecanismo de sensibilización. El contacto con un alérgeno induce la síntesis de IgE de alta afinidad, la cual, en una segunda exposición al alérgeno, inducirá la estimulación de mastocitos, basófilos y eosinófilos, con la consecuente liberación del contenido granular [1, 38, 58].

Los pacientes con rinitis alérgica tienen una respuesta mediada por IgE con infiltración de linfocitos Th2, basófilos, células de Langerhans, eosinófilos y mastocitos a la mucosa nasal. Cuando se inhala un alérgeno, éste se deposita en la mucosa nasal y las células de Langerhans lo reconocen, lo internalizan y lo procesan para presentarlo a los linfocitos T mediante el complejo mayor de histocompatibilidad clase II (HLA clase II). Los linfocitos T activados, de perfil Th2, secretan principalmente IL-3, IL4, IL-5 e IL-13, y de esta forma promueven la producción local y sistémica de IgE, que es una inmunoglobulina específica contra los alérgenos. Las moléculas de IgE secretadas se fijan con gran afinidad y de forma irreversible a los receptores Fc específicos de mastocitos y basófilos [1, 38, 58, 59].

En la segunda exposición al alérgeno, se produce un enlace cruzado entre éste y la IgE fija de la membrana de eosinófilos, basófilos y mastocitos. Ello produce la degranulación celular, liberándose gran cantidad de mediadores de la inflamación, lo que constituye una reacción de hipersensibilidad inmediata tipo I que consta de dos fases: inmediata y tardía. Durante la fase inmediata, a los minutos de la exposición alérgica, se liberan mediadores de la inflamación como leucotrienos, quininas, prostaglandina D<sub>2</sub>, triptasa e histamina; esta última es la principal responsable de las manifestaciones clínicas de la enfermedad, ya que estimula la producción de moco, y contribuye a la congestión de las vías aéreas; la irritación de las terminaciones nerviosas, que induce estornudo y prurito; el aumento de la permeabilidad de los capilares, lo que causa enrojecimiento e hinchazón, y la contracción de la musculatura bronquial, lo que produce broncoconstricción cuando se asocia con asma. A su vez, los leucotrienos y la prostaglandina D<sub>2</sub> también contribuyen a la congestión nasal, y la triptasa favorece la inflamación localizada. Estos síntomas disminuyen 30 a 60 minutos después del contacto con el alérgeno [1, 58-61].

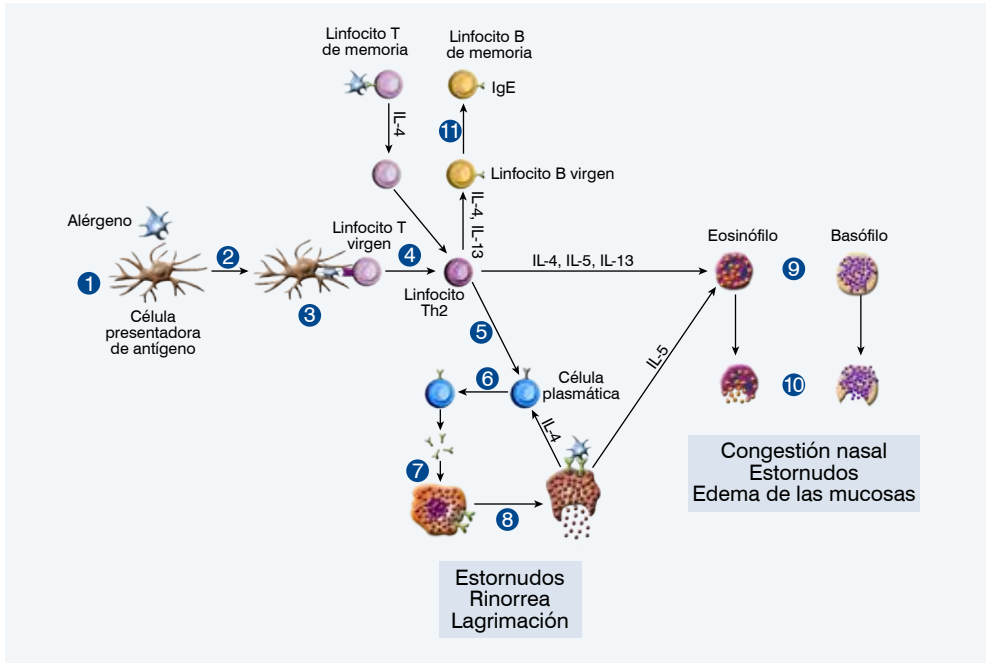
La fase tardía aparece en el 50% de los casos, cuatro a ocho horas después de la exposición al alérgeno y se caracteriza por la obstrucción nasal, lo cual puede favorecer la aparición de rinitis crónica. Durante esta fase, hay un aumento de la expresión de moléculas de adhesión celular, lo que favorece la migración e infiltración de la mucosa nasal por eosinófilos, neutrófilos y basófilos, y luego por linfocitos Th2 y macrófagos; finalmente, hay un predominio de eosinófilos y de basófilos en la secreción y en el tejido nasal, respectivamente [1, 58, 60, 61].

En la **figura 2** se esquematizan los mecanismos inmunológicos que participan en la sensibilización frente a un alérgeno y las fases de respuesta alérgica.

A continuación, se describirá el rol de las citocinas, los mastocitos, los basófilos, los eosinófilos y los linfocitos T en el desarrollo de la rinitis alérgica, así como de componentes que favorecen la participación de estas células en los procesos alérgicos.

### Las citocinas en la patogénesis de la rinitis alérgica

La principal función de las citocinas, en especial de las interleucinas (IL), es favorecer la síntesis de la IgE y la migración de las líneas celulares implicadas en la respuesta de hipersensi-



**Figura 2.** Mecanismos inmunológicos que participan en la sensibilización frente a un alérgeno y las fases de respuesta alérgica. (1) La célula presentadora de antígeno reconoce al alérgeno y (2) lo procesa; (3) mediante el complejo mayor de histocompatibilidad, se realiza la presentación antigénica al linfocito vírgen, (4) el cual se diferencia a un linfocito Th2 y (5) estimula la síntesis de IgM específica de antígeno. (6) Se produce el cambio de isotipo a IgE, específica de alérgeno. (7) Las células plasmáticas secretan IgE y ésta se une a la membrana de los mastocitos, induciendo la degranulación de dichas células. (8) En la degranulación, se libera histamina, leucotrienos, prostaglandina y triptasa, responsables de los síntomas de la fase temprana de la respuesta tardía. (9) La IL-5 producida por mastocitos y linfocitos Th2 inducen la activación de los eosinófilos y (10) su degranulación; a su vez, se degranulan los basófilos. Las sustancias contenidas en los gránulos de eosinófilos y basófilos son las responsables de los síntomas de la fase tardía de la respuesta alérgica. Por otra parte, (11) los linfocitos Th2 activados inducen la diferenciación de los linfocitos B vírgenes a linfocitos B de memoria con capacidad de producción de IgE específica del alérgeno. Modificado de **Mandhane SN, Shah JH, Thennati R.** Allergic rhinitis: an update on disease, present treatments and future prospects. *Int Immunopharmacol* 2011; 11: 1646-1662 [59].

bilidad tipo I. Los mastocitos, adicional a los mediadores que liberan cuando se activan por un mecanismo dependiente de IgE, también secretan citocinas, entre ellas, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13 y TNF- $\alpha$  [1,62]. Por su parte, los linfocitos Th2, presentes en la mucosa inflamada, producen IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13. La IL-5 estimula la producción y la activación de eosinófilos, por lo que durante la fase tardía el número de eosinófilos es proporcional al número de linfocitos T CD4 [61, 63]. Adicionalmente, la IL-4 controla la síntesis de IgE y es potenciada por la IL-13; esta última, en cooperación con la IL-9, estimula el crecimiento de colonias de mastocitos [64].

La IL-18, también denominada factor inductor del interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), es miembro de la superfamilia de la IL-1 y favorece la actividad de la diferenciación Th1 en efecto sinérgico con IL-12 e IL-15 [65]. Se ha evidenciado que los niveles séricos de IL-18 están más elevados en niños con asma, rinitis alérgica o eczema atópico que en los niños que no presentaban estos síntomas, como también son superiores en niños con niveles de IgE mayor o igual que 250 UI/mL con respecto a aquellos con niveles inferiores a 250 UI/mL [66].

La IL-18 es sintetizada por los macrófagos, las células de Kuppfer, los queratinocitos, los condrocitos articulares, los sinoviocitos y los osteoblastos. Esta citocina induce la activación de

linfocitos T citotóxicos y de células NK, y a su vez induce la secreción de IFN- $\gamma$ . Tanto el IFN- $\gamma$  como la IL-18 estimulan la activación de los monocitos mediante el contacto celular directo con los linfocitos T activados e incrementan la secreción de IL-1 $\beta$  y de TNF- $\alpha$ , las cuales promueven la quimiotaxis de neutrófilos [65].

Por su parte, la IL-1 $\beta$  es la principal forma de IL-1 secretada por monocitos y macrófagos. La IL-1 $\beta$  es esencial para la activación de las células T, ya que proporciona una de las señales necesarias para la producción de IL-2 (factor de crecimiento de células T); además, es el principal mediador de los procesos inflamatorios, ya que actúa sobre el sistema nervioso, induciendo fiebre, sueño y anorexia; estimula las células derivadas de médula ósea, induciendo quimiotaxis y activación de neutrófilos, monocitos y linfocitos, y actúa sobre otros tejidos, estimulando la proliferación de fibroblastos, la resorción de cartílago y de hueso. Las propiedades biológicas de la IL-1 $\beta$  y su papel clave en los procesos inflamatorios sugieren su implicación en la patogénesis de muchas enfermedades y se ha destacado su papel en los procesos inmunes e inflamatorios, entre ellos, las alergias [67].

Otra citocina que se relaciona fuertemente con la respuesta alérgica es la IL-35, producida por los linfocitos T CD4 reguladores. Aunque no se comprende por completo su actividad biológica, induce la expansión de las células T reguladoras y la supresión de las células Th17 [68], atenúa los efectos del linfocito T CD4 efector y más específicamente, del linfocito Th2 [69, 70], confiere capacidad reguladora a los linfocitos T vírgenes [65] y estimula la secreción de IL-10, siendo necesaria para alcanzar la máxima función supresora [71].

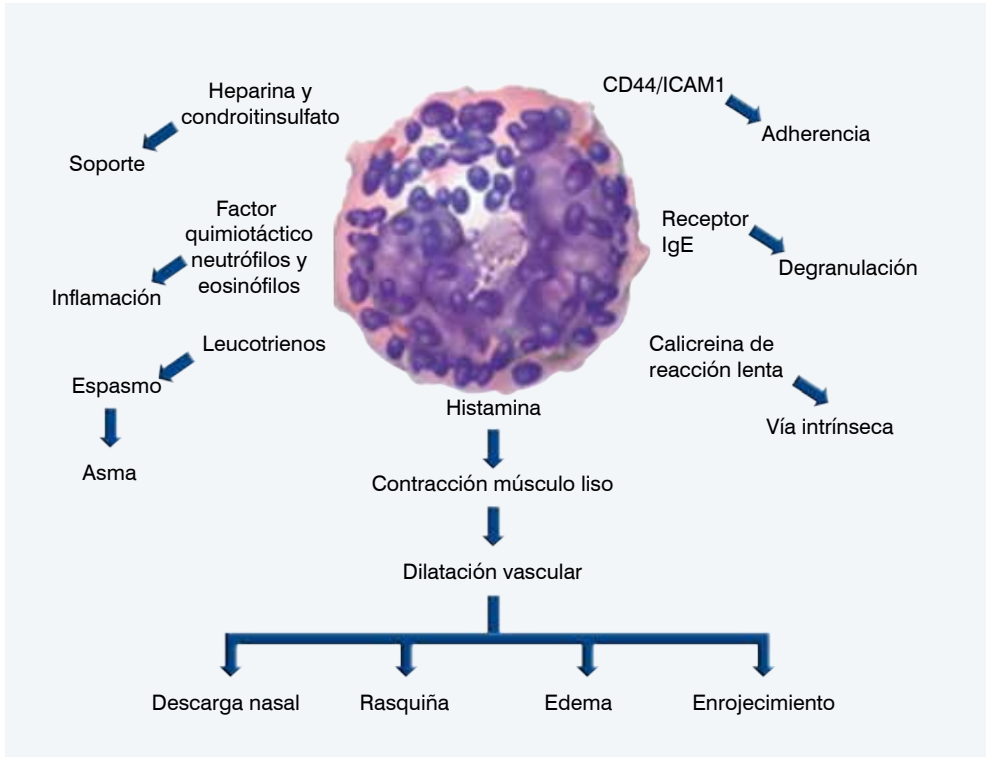
## Participación de mastocitos, basófilos y eosinófilos en la rinitis alérgica

La liberación de los mediadores inflamatorios contenidos en los gránulos de los mastocitos es en gran parte la responsable de las manifestaciones clínicas de la rinitis. Adicionalmente, estas células poseen otros mecanismos para estimular y perpetuar el proceso alérgico; por ejemplo, secretan IL-4 e IL-13 y de esta forma fomentan la síntesis de IgE [72]; los mastocitos también pueden estimular la conservación de un perfil Th2 durante el proceso alérgico, como también participan en la regulación de la expresión del receptor de IgE en mastocitos y basófilos [72], lo cual aumenta la sensibilidad de estas células a la acción de los alérgenos y por lo tanto, potencia la producción de mediadores químicos de la alergia [1, 72].

Al igual que los mastocitos, los basófilos son células clave en los procesos alérgicos, específicamente en la fase de respuesta tardía. A pesar de ser células sanguíneas, se pueden detectar en las secreciones nasales de los individuos con rinitis alérgica; así mismo, se ha observado que su cantidad se correlaciona con la severidad de la enfermedad. Si bien liberan histamina, no secretan prostaglandina D<sub>2</sub> como lo hacen los mastocitos [1, 73, 74]. En la **figura 3** se esquematiza el contenido granular de los basófilos y su acción en los procesos alérgicos.

Por su parte, los eosinófilos llegan rápidamente a la mucosa nasal luego de la exposición al alérgeno. Allí, secretan IL-5 para estimular su supervivencia y su activación; además, estas células son una fuente de mediadores lipídicos, como el leucotrieno, el tromboxano A<sub>2</sub> y el factor activador de plaquetas. Mediante la secreción de su contenido granular (proteína básica mayor, proteína catiónica eosinofílica, peroxidasa eosinofílica y neurotoxina derivada de eosinófilos) y de radicales libres de oxígeno, contribuyen al daño del epitelio nasal y a la exposición de nervios locales; esta alteración conlleva a que los neuropéptidos no se degraden y el proceso inflamatorio se prolongue [59, 74-76].





**Figura 3.** Contenido granular de los basófilos y su acción en los procesos alérgicos.

## Linfocitos T CD4 y su participación en la respuesta alérgica

Los linfocitos T CD4 se caracterizan por su participación en la síntesis de citocinas. Dependiendo del perfil de citocinas que secretan, los linfocitos T CD4 se pueden diferenciar en Th1, Th2, Th17 y reguladores (ver **figura 4**). De éstos, los linfocitos Th2 están fuertemente implicados en el desarrollo de la respuesta alérgica y en la fase tardía de la misma, ya que al producir la IL-4 controlan la síntesis de IgE y la proliferación de mastocitos, y a partir de la síntesis de IL-5 estimulan la producción y la activación de los eosinófilos [1, 61, 63].

Se ha observado que los pacientes atópicos contienen más linfocitos Th2, y los no atópicos producen una respuesta mayor de Th1. Así mismo, algunos pacientes alérgicos pueden presentar deficiencias de IFN- $\alpha$  y de IL-12, citosinas que regulan a los linfocitos Th2. En este sentido, las células CD4 de memoria o efectoras son fundamentales en la orquestación de la respuesta inmune rápida contra los antígenos. Se han estudiado alérgenos de los ácaros polvo doméstico, fundamentalmente el antígeno Blo t 5 de *B. tropicalis*, y se ha determinado que estimulan principalmente las células Th2 secretoras de IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13, pero no de IL-9 o TNF- $\alpha$  [69].

Por otra parte, la regulación de la proliferación de los linfocitos T y la diferenciación a un perfil específico depende del influjo de citocinas; por ejemplo, la IL-23, el factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ) y la IL-6 regulan el papel de los linfocitos Th17. Las citocinas producidas por los linfocitos Th1, como el IFN- $\gamma$ , inhiben a los linfocitos Th2 y Th17, lo cual constituye un factor de regulación. De forma similar, los linfocitos Th2, a través de la producción de IL-4 e IL-10, inhiben la proliferación de los linfocitos Th1 y Th17 [77].

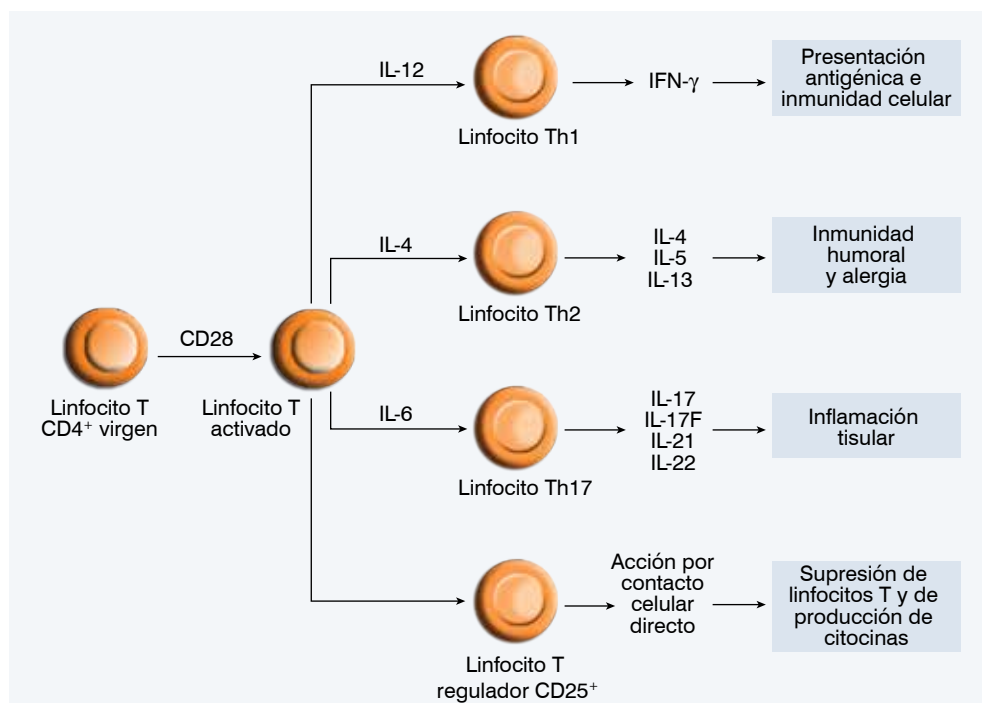


Figura 4. Subtipos de linfocitos T de acuerdo con el perfil de citocinas que secretan.

Los linfocitos T reguladores (CD4+ CD25+), estimulados por acción de la IL-35, son un subtipo de linfocitos que producen el factor nuclear FOXP3 e inducen la secreción de IL-10 y de TGF- $\beta$  de forma que suprimen la acción de otros linfocitos T, en especial de los linfocitos Th2 y por lo tanto, pueden influenciar el desarrollo de atopía y la respuesta alérgica. En los pacientes con asma disminuye la expresión de FOXP3, como también se ha evidenciado que durante la inmunoterapia aumenta la cantidad de este subtipo de linfocitos, lo que sugiere que tienen un papel importante en la tolerancia inmunológica [1, 78, 79].

## Factores relacionados con el desarrollo de la rinitis alérgica

La prevalencia del asma bronquial y de las enfermedades alérgicas ha incrementado durante el último siglo, en especial en los países desarrollados. Ello se relaciona con algunos factores ambientales, los cambios en el estilo de vida, el uso temprano de antibióticos, la disminución en la exposición a agentes infecciosos y la amplia cobertura de los programas de vacunación, en particular, si los niños se vacunan durante el primer año de vida, cuando el sistema inmune está en maduración [59, 80].

La vacunación intensiva durante la infancia ha disminuido el reto antigénico con microorganismos causantes de enfermedades en la infancia. Si hay una disminución en el desarrollo de infecciones, hay una menor estimulación de citocinas como IL-2 e IFN- $\gamma$ , importantes para activar un perfil de respuesta linfoide Th1, y en caso que haya predisposición genética, habrá un predominio de perfil de respuesta Th2, perdiéndose el balance entre el fenotipo Th1 y el Th2. En los niños alérgicos, el reto alérgico estimula a los linfocitos CD4 Th2 específicos, induce la síntesis de IgE e inhibe la producción de IFN- $\gamma$  por los linfocitos Th1 [59, 80].

Adicionalmente, la investigación epidemiológica y genética ha aportado pruebas convincentes sobre la existencia de determinantes genéticos en las enfermedades atópicas, con estimaciones de herencia de hasta un 80% [81]. Por ejemplo, la atopía se relaciona con tres polimorfismos de nucleótido único (SNP) del gen de la IL-18 (-607 C/A, -137 G/C y -133 C/G) en pacientes con rinitis alérgica [82]. También se ha encontrado que el polimorfismo C-509T de TGF- $\beta$ 1 se relaciona con los niveles de IgE total y con los de IgE específica para *D. pteronyssinus* [83].

Por otra parte, los cambios climáticos y las condiciones ambientales favorecen la aparición de alergias, tanto respiratorias como cutáneas, y se postula que hay una interacción entre las condiciones génicas y ambientales, aunque se requieren estudios para dilucidar dicha relación [59].

## Diagnóstico por el laboratorio de hipersensibilidad tipo I a ácaros del polvo doméstico

Las principales pruebas para el diagnóstico de hipersensibilidad tipo I frente a los ácaros del polvo doméstico son la prueba cutánea intraepidérmica, el parche atópico y la titulación de inmunoglobulinas en suero, entre las cuales se incluye el ImmunoCAP.

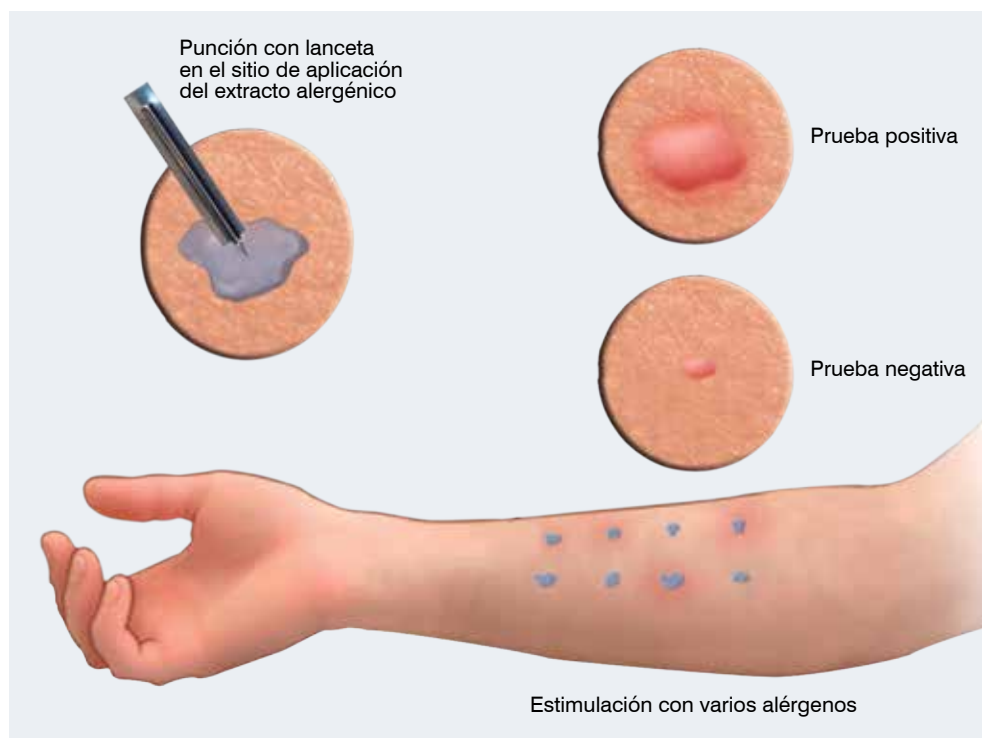
### Prueba cutánea intraepidérmica

La prueba cutánea intraepidérmica, prueba de sensibilidad inmediata o más conocida como *skin prick test*, es una de las más utilizadas y es una prueba esencial para el diagnóstico de alergias secundarias a procesos de hipersensibilidad tipo I, los cuales se caracterizan por la liberación de IgE. Es un procedimiento rápido, que sirve para identificar hipersensibilidad no solo a ácaros, sino también a una amplia gama de alérgenos [33, 51].

El grupo de trabajo ARIA en colaboración con la OMS, recomiendan que el protocolo sugerido por Pepys es la mejor prueba de sensibilidad inmediata. Este protocolo consiste en punccionar la piel con una lanceta después de haber adicionado una gota del extracto alérgico sobre piel aséptica [3].

Para la prueba cutánea intraepidérmica se requiere un extracto, con concentración conocida, de cada especie de ácaro; generalmente se emplea extractos de todo el ácaro, por lo que no se puede identificar cuál es el alérgeno responsable del proceso de hipersensibilidad [84]. En la cara externa del brazo se agrega una gota del extracto alérgico, y en el sitio donde se colocó, se realiza una incisión a un ángulo de 90° con una lanceta para que el alérgeno entre en contacto con la epidermis [33, 47]. Si la prueba es positiva, primero inicia la picazón, luego se observa enrojecimiento de la piel y finalmente aparece una pápula; a los 15 minutos, se mide el diámetro de la pápula y si supera el punto de corte definido en cada protocolo, generalmente definido como 3 mm más que el control negativo, el resultado es positivo [33, 36, 47, 85] (ver figura 5).

Dado que en la prueba se puede evaluar más de un alérgeno mediante diferentes incisiones, se debe marcar a qué corresponde cada incisión para permitir la correcta interpretación de los resultados; así mismo, en la prueba se usan dos controles, positivos y negativos, correspondientes a histamina y a la solución diluyente de los extractos, respectivamente [36]. En cuanto a las condiciones pre-analíticas, se requiere que el paciente suspenda el consumo de antihistamínicos por lo menos cinco días antes de la prueba.



**Figura 5.** Prueba de sensibilidad inmediata. Después de agregar una gota con el extracto alergénico de interés, se punciona con una lanceta y a los 15 minutos se observa la reacción. Si se forma una pápula y ésta supera el punto de corte definido, la prueba se considera positiva. Se pueden evaluar varios alérgenos simultáneamente y para cada uno se hace una incisión, por lo que se debe marcar con qué extracto alergénico se realizó la estimulación en cada punto.

## Parche atópico

El parche atópico es una prueba cutánea en la que se mide la respuesta de hipersensibilidad tardía a partir de la evaluación de reacción eczematosa 48 a 72 horas después de la exposición al alérgeno. Para ello, los extractos antigénicos se depositan en pequeños orificios, como las cámaras Finn, y ellas se adhieren a la parte superior de la espalda hasta que transcurra el tiempo preestablecido de lectura. Al transcurrir el tiempo, se evalúa si se produjo eritema, con o sin formación de pápulas o vesículas [86]. Por lo general, se emplean extractos de todo el ácaro, aunque se han realizado algunos estudios con extractos de antígenos recombinantes y como es de esperarse, la cantidad de pacientes que se detecta es inferior a cuando se emplean extractos del ácaro [87].

## Prueba de provocación alérgica nasal

Las pruebas de provocación alérgica nasal permiten evaluar la respuesta de la mucosa nasal a un alérgeno específico [88]. Para ello, se realiza una estimulación nasal con concentraciones crecientes de extractos de los alérgenos de interés, entre ellos, los extractos de ácaros del polvo doméstico. Se ha observado que esta técnica permite el diagnóstico de hipersensibilidad a ácaros en los pacientes que tuvieron una pápula pequeña en las pruebas de sensibilidad inmediata [89], y aproximadamente en un tercio de los pacientes con sospecha de asma en quienes no se detecta IgE específica para *D. farinae*, la prueba de provocación nasal resulta positiva [90].

Por ello, una de las principales indicaciones para la realización de una prueba de provocación alérgica nasal es cuando hay discrepancias entre la historia clínica y los resultados de las pruebas cutáneas o serológicas [85]; no obstante, hasta un 7,8% de pacientes alérgicos con prueba de sensibilidad inmediata positiva para *D. pteronyssinus* tienen una prueba de provocación nasal negativa [91]. Una de las indicaciones más importantes para la prueba de provocación nasal es el seguimiento de pacientes que se encuentran en tratamiento, incluyendo aquellos en inmunoterapia [85].

La exposición a un alérgeno induce vasodilatación de los cornetes y en consecuencia, se disminuye la sección aérea nasal e incrementa la resistencia al paso de una corriente aérea, ya sea en una o en ambas cavidades nasales; ello es lo que permite definir una prueba como positiva [86, 92]. Existen varias técnicas para medir la respuesta a la provocación alérgica nasal, como lo son la rinomanometría, la rinometría acústica y la medición del flujo espiratorio forzado.

- En la rinomanometría se mide la resistencia al flujo de aire al interior de las fosas nasales bajo presiones específicas [93]; existen diferentes modalidades, entre ellas la rinomanometría anterior activa y la rinomanometría anterior pasiva. En la primera, se evalúa la presión en una de las cavidades nasales y por la otra se respira normalmente, mientras que en la rinomanometría anterior pasiva, se mide simultáneamente la presión en cada fosa nasal, y aunque sea más rápida, es menos exacta que la rinomanometría anterior activa [94]. La prueba se define como positiva cuando la resistencia aumenta en 100% después de la estimulación alérgica [85].
- Algunos autores sugieren la determinación simultánea de la rinomanometría anterior y de cambios en los mediadores inflamatorios, la aparición de síntomas de alergia y la cuantificación de las secreciones nasales. Con base en estas determinaciones, se obtiene una puntuación y se define si el paciente tiene una respuesta baja o alta al alérgeno al que fue expuesto; además, este sistema de puntuaciones facilita el seguimiento de los pacientes [88, 95].
- La rinometría acústica, mediante la evaluación de ondas sonoras en función del tiempo, permite evaluar el área de la cavidad nasal y ofrece una imagen bidimensional de la misma [94]. A través de un módulo generador de sonido, se produce una onda sonora que se transmite hasta la fosa nasal por medio del rinómetro, ya sea en forma de sonda o de tubo. Cuando el sonido choca con las estructuras nasales, se produce un cambio en la onda, éste se detecta por un micrófono y se transfiere a un computador para el análisis de los datos. Con la información de las ondas, automáticamente se grafican varios relieves de la fosa nasal y su relación con las zonas anatómicas; a su vez, se calculan áreas y volúmenes, y se determina el área de sección transversa mínima (*minimal cross-section area*), la cual es el área que más condiciona el flujo de aire que pasa por la fosa nasal [94, 96, 97]. El Comité de Estandarización para la Evaluación Objetiva de las Vías Nasales, recomienda que el mejor determinante es la medición de los volúmenes de los primeros 5 cm a 6 cm en cada fosa nasal, después de que ambas hayan sido estimuladas [94], y la prueba se considera positiva cuando el volumen se reduce en un 25% o más [85].
- En la medición del flujo espiratorio forzado, se inhala el alérgeno y se usa un espirómetro para medir el cambio en el volumen espiratorio forzado; algunos autores sugieren que si el volumen disminuye en un 20% o más, la prueba es positiva [90], mientras que otros recomiendan que se defina como positiva si la disminución es del 40% o más [98]. Es una de las técnicas que menos se utilizan, debido al riesgo de contaminación con secreciones y porque es de difícil realización en pacientes con rinorrea intensa [85].

Independiente de la técnica empleada, inicialmente los pacientes se exponen a una solución salina para medir hiperreactividad nasal; a los 15 minutos inicia la estimulación alérgica, con la misma o con diferentes concentraciones del extracto a intervalos de tiempo definidos (que pueden ir hasta las 24 horas), y posteriormente se mide la respuesta 15 minutos después del último reto antigénico, a la hora, dos horas y a las 24 horas [85, 99].

La estimulación alérgica se puede realizar mediante el uso de inhaladores con extractos de ácaros disueltos, el uso de aerosoles, la aplicación en los cornetes medios de discos impregnados con los alérgenos, el uso de nebulizadores o la introducción a los cornetes de una solución líquida con el extracto mediante la aplicación con jeringas, micropipetas o goteros [85]. El Comité de rinoconjuntivitis de la Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica recomienda que se utilicen micropipetas para depositar la solución alérgica sobre los cornetes inferiores en cada fosa nasal [85].

Debido a la respuesta alérgica que se desencadena, se recomienda que al finalizar la prueba se realice irrigación nasal, se suministre un descongestionante tópico y, según la intensidad de los síntomas, un antihistamínico sistémico [85]. Además, se deben tener en cuenta los posibles eventos adversos, como lo son dolor nasal, tos, cefalea, hiperemia, irritación de las conjuntivas, fotofobia y en algunos casos, anafilaxia [88].

Respecto a los aspectos pre-analíticos, los pacientes deben suspender el uso de antihistamínicos o corticosteroides cinco días a tres semanas antes de la prueba según el medicamento y el esquema terapéutico, como también se debe suspender el consumo de medicamentos descongestionantes, antidepressivos tricíclicos, entre otros; de igual forma, los pacientes no pueden tener infecciones respiratorias y se recomienda que no se emplee en mujeres gestantes. En caso que el paciente haya tenido una exacerbación de los síntomas, se sugiere esperar por lo menos dos a cuatro semanas. Adicionalmente, si se van a realizar varias pruebas de estimulación antigénica, se debe esperar por lo menos una semana entre cada prueba [85, 88].

## Detección de anticuerpos específicos contra ácaros del polvo doméstico o sus grupos alérgicos

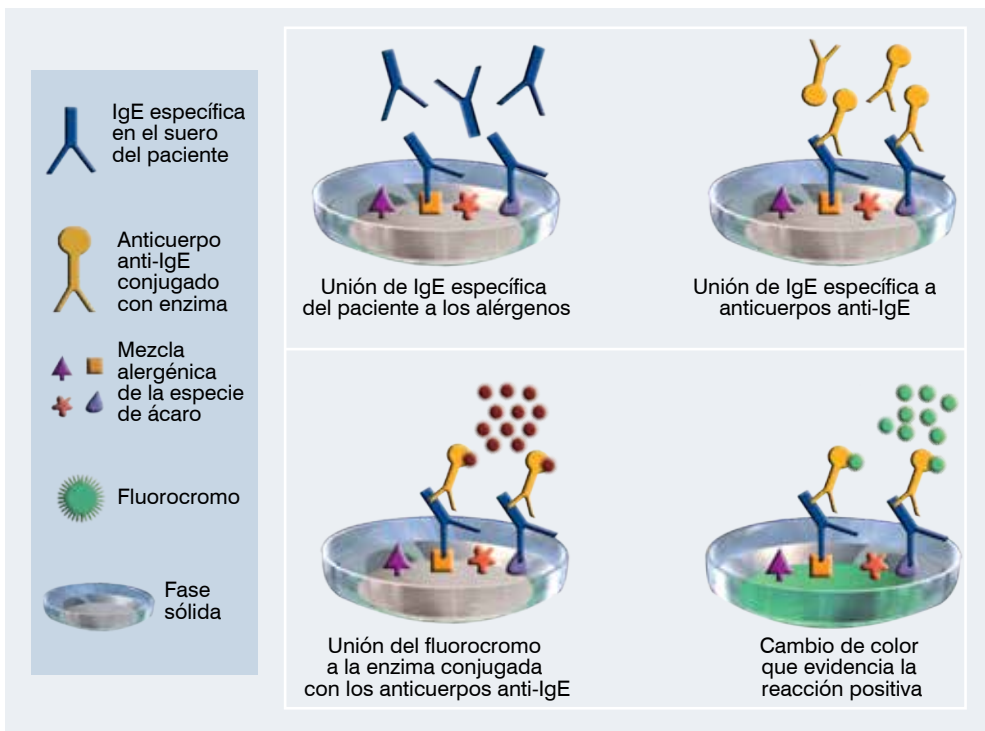
El diagnóstico serológico de hipersensibilidad a ácaros se basa en la cuantificación de IgE específica contra estos organismos. Para ello, existen varias pruebas, como el ELISA, el inmunoensayo fluoroenzimático (CAP, UniCAP, ImmunoCAP y otros), el radio inmunoensayo (RIA) y la radioalergoadsorción (RAST) [36, 87, 90, 100]. Existen varios estuches comerciales para la titulación específica de IgE contra ácaros, ya sea que permita definir la especie responsable del proceso de hipersensibilidad o que se identifique cuál es específicamente el alérgeno [87].

Con respecto a la técnica de ELISA, en algunos ensayos se puede cuantificar IgE específica contra grupos alérgicos de estos ácaros, por ejemplo, Der p 1 o Der p 2 de *D. pteronyssinus*, y existe una correlación positiva entre IgE contra *D. pteronyssinus* e IgE contra cada grupo de alérgenos [101]. Además, en algunos estudios no solo se ha cuantificado los títulos de IgE contra *D. pteronyssinus* o sus principales alérgenos, contra *B. tropicalis* o sus fracciones antigénicas, o contra ambos ácaros, sino que también se han cuantificado los niveles de IgA, IgG1 o IgG4, en muestras de sangre, saliva o ambos por medio de ELISA [36, 101, 102]. Almeida y colaboradores no observaron diferencias en los títulos de IgG1 e IgG4 específicos contra *B. tropicalis* entre los pacientes con prueba de sensibilidad inmediata positiva y aquellos con prueba negativa [36], por lo que se postula que estos anticuerpos reflejan una respuesta

inmune protectora y limitan las reacciones de hipersensibilidad inmediata en los pacientes alérgicos [36, 103, 104].

Respecto a la respuesta frente a *D. pteronyssinus* o sus alérgenos, Miranda y colaboradores encontraron que en niños con rinitis alérgica y con prueba de sensibilidad inmediata positiva para *D. pteronyssinus*, los niveles de IgG4 específicos contra *D. pteronyssinus* o contra Der p 1 son más altos en comparación con los niños sin alergia y con prueba de sensibilidad inmediata negativa, mientras que observaron que las concentraciones de IgA en suero y en saliva son más bajas en los niños alérgicos y se sugiere que los anticuerpos IgA específicos del alérgeno tienen un rol protector frente al desarrollo de procesos respiratorios alérgicos [101]. No obstante, existe controversia frente a los cambios en la concentración sérica de IgA específica en pacientes sensibilizados frente a ácaros del polvo doméstico y en algunos casos se han observado títulos más altos en los individuos sensibilizados contra dichos alérgenos [105].

En relación con los ensayos inmunofluoroenzimáticos, uno de los que más se utiliza es el ImmunoCAP, el cual se basa en la detección de anticuerpos IgE específicos presentes en el suero del paciente. Para ello, se utiliza una mezcla alérgénica, de la especie de ácaro o de otro alérgeno de interés, unida a una fase sólida, los cuales son reconocidos por la IgE del paciente sensibilizado y se forman inmunocomplejos. Posteriormente, se adiciona un anticuerpo anti-IgE conjugado con una enzima, se agrega un fluorocromo revelador de la reacción y se mide la fluorescencia [106] (ver figura 6).



**Figura 6.** Principio de los ensayos inmunofluoroenzimáticos para el diagnóstico de IgE específica contra un alérgeno de interés. Para la captura de los anticuerpos IgE presentes en el suero del paciente, se emplea una mezcla de alérgenos de la especie de ácaro que se está evaluando. Posteriormente, se adiciona un anticuerpo anti-IgE conjugado a una enzima, la cual al reaccionar con el sustrato, producirá un cambio en la fluorescencia y permitirá identificar y cuantificar los títulos de IgE. Tomado y modificado de Johansson SG. ImmunoCAP Specific IgE test: an objective tool for research and routine allergy diagnosis. *Expert Rev Mol Diagn* 2004; 4: 273-279 [106].

Al comparar el ImmunoCAP con las pruebas de sensibilidad inmediata para el diagnóstico de alergia a ácaros del polvo doméstico, se ha observado que en niños con antecedentes de alergia la concordancia entre las pruebas es del 93% para el diagnóstico de *D. pteronyssinus* y del 95% para *D. farinae*, lo que se relaciona con el buen desempeño de la prueba [107].

En general, para los métodos de cuantificación de IgE total o específica, se deben considerar las recomendaciones del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio, CLSI (de su significado en inglés, *Clinical and Laboratory Standard Institute*), así como el empleo de técnicas que utilicen un calibrador trazable al material de referencia de la Organización Mundial de la Salud [106, 108].

La detección de IgE específica contra los alérgenos tiene varias ventajas con respecto a las demás pruebas para el diagnóstico de alergias: se puede llevar un estricto control de calidad de las pruebas; no se induce estimulación antigénica en el paciente y, por lo tanto, no presenta efectos adversos; no se afecta por el uso de medicamentos, por lo que no se requiere la suspensión del tratamiento antes de la toma de muestra; se puede realizar inmediatamente después de un episodio de respuesta alérgica severa, y se puede realizar en pacientes con anomalidades cutáneas, como el dermatografismo y la dermatitis activa [109].

En cuanto a las limitantes de la cuantificación de anticuerpos específicos contra los ácaros del polvo doméstico, es que se pueden presentar reacciones cruzadas entre especies, lo cual afecta la identificación de cuál especie es la responsable del proceso alérgico [36].

En la **tabla 1** se resumen las ventajas y desventajas de las pruebas para el diagnóstico de hipersensibilidad tipo I frente a ácaros del polvo doméstico [109].

**Tabla 1. Ventajas y desventajas de las pruebas cutáneas, serológicas y de provocación nasal para el diagnóstico de hipersensibilidad tipo I. Modificado de Plebani M. Clinical value and measurement of specific IgE. Clinical Biochemistry 2003; 36: 453-469 [109]**

Tipo de prueba	Ventajas	Desventajas
Pruebas cutánea intraepidérmica y parche atópico	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Refleja tanto la presencia como la actividad biológica de IgE</li> <li>▪ En el caso de la prueba de sensibilidad inmediata, los resultados se obtienen en pocos minutos</li> <li>▪ Se pueden evaluar varios alérgenos simultáneamente</li> <li>▪ Se pueden usar extractos de todo el ácaro o alérgenos recombinantes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hay variabilidad en los extractos alérgicos que se emplean entre laboratorios</li> <li>▪ Se requiere entrenamiento, habilidad y experiencia del personal que realiza la prueba</li> <li>▪ Hay varios sistemas para informar los resultados, lo cual dificulta la estandarización entre laboratorios</li> <li>▪ No hay estándares para el control de calidad</li> <li>▪ Hay riesgo de reacción sistémica a la estimulación alérgica</li> </ul>
Detección de IgE específica	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Es una prueba no invasiva</li> <li>▪ No hay eventos adversos relacionados con la estimulación antigénica</li> <li>▪ Se obtiene un resultado cuantitativo o semicuantitativo</li> <li>▪ Si se emplean pruebas con alérgenos unidos a fase sólida, se previene la pérdida de reconocimiento de alérgenos por parte de los anticuerpos</li> <li>▪ Los medicamentos no interfieren con los resultados</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Se pueden presentar reacciones cruzadas</li> <li>▪ Se requiere estandarización de la técnica y trazabilidad con el material de referencia de la Organización Mundial de la Salud</li> <li>▪ Se sugiere el uso de estándares alérgicos aprobados por la Organización Mundial de la Salud</li> <li>▪ Es más costosa que las pruebas cutáneas</li> <li>▪ No sirve para seguimiento de pacientes en tratamiento</li> </ul>
Provocación alérgica nasal	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Permite el diagnóstico en pacientes con resultados no concluyentes en la prueba de sensibilidad inmediata</li> <li>▪ Permite resolver discrepancias diagnósticas</li> <li>▪ Sirve para el seguimiento de pacientes en tratamiento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hay poca disponibilidad</li> <li>▪ Requiere experiencia del personal</li> <li>▪ Pueden aparecer eventos adversos relacionados con la estimulación antigénica</li> <li>▪ Si se desea evaluar más de un alérgeno, se debe esperar como mínimo una semana entre cada prueba</li> <li>▪ Requiere gran colaboración del paciente</li> </ul>



## Tratamiento

El principal tratamiento en la rinitis alérgica es eliminar el contacto con el alérgeno, pero en algunos casos es necesario una terapia farmacológica o una inmunoterapia [59], según la gravedad y la persistencia de los síntomas. A continuación, se describirán los medicamentos más utilizados para el tratamiento de la rinitis alérgica.

### Antihistamínicos

El mecanismo de los antihistamínicos es bloquear de forma reversible los receptores H1 de la histamina, de forma que disminuyen la permeabilidad vascular, la contracción del músculo liso, y por lo tanto, la secreción de moco y el prurito [110]. Así mismo, mediante mecanismos independientes de receptores, algunos de los antihistamínicos estabilizan la membrana de mastocitos y basófilos, por lo que se inhiben algunos mediadores inflamatorios, entre ellos, la histamina, la triptasa y la prostaglandina [59].

### Corticosteroides

Son los fármacos antiinflamatorios más potentes, logran el control de los síntomas en el 90% de los pacientes con rinitis alérgica, tanto en la fase inmediata como en la tardía [59, 111]. Su acción se basa en la reducción de la respuesta inmune celular y humoral; los corticosteroides se unen a los receptores citoplasmáticos de glucocorticoides, lo que conduce al aumento de proteínas antiinflamatorias, entre ellas, la IL-1 y la endopeptidasa neutra, y simultáneamente disminuye la expresión de proteínas inflamatorias [59].

No obstante, su eficacia se demora entre tres a 10 días, razón por la cual algunas veces se administran en conjunto con antihistamínicos tópicos o descongestionantes nasales. Además, se debe tener presente los efectos adversos relacionados con el uso sistémico, entre ellos, la inmunosupresión, el riesgo de glaucoma, la inhibición del crecimiento en niños, entre otros [59].

### Antileucotrienos

En la actualidad, existe un nuevo fármaco antiinflamatorio que son los antileucotrienos, los cuales tienen la capacidad de inhibir la producción de leucotrienos o de bloquear sus receptores [59]. Hay disponibles varios antileucotrienos para el tratamiento de la rinitis alérgica, como Zileuton y Montelukast; su administración disminuye la congestión nasal, la rinorrea y el prurito en los individuos con rinitis alérgica [112, 113].

### Estabilizadores de mastocitos

Los estabilizadores de mastocitos evitan que se liberen los mediadores vasoactivos y proinflamatorios. El cromolín sódico es un estabilizador de mastocitos que se administra por vía intranasal, y tiene capacidad de inhibir la fase temprana y tardía de la respuesta alérgica [114]. Su mecanismo de acción se basa en inhibir la degranulación de los mastocitos mediante la alteración de la función de los canales de cloro, importantes para regular el volumen celular y el flujo extracelular de calcio [115].

### Descongestionantes nasales

Los descongestionantes nasales son agentes agonistas de los receptores  $\alpha$ -adrenérgicos. Se pueden administrar por vía oral o intranasal, y su uso en combinación con antihistamínicos aumenta su efectividad [59]. Algunos de los descongestionantes nasales, como la oximetazo-

lina, tienen propiedades inmunomoduladoras, como la inhibición de la activación de linfocitos T y la inhibición de secreción de citocinas, entre ellas IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-8 [116].

## Inmunoterapia específica de alérgeno

La inmunoterapia específica de alérgeno consiste en la administración de cantidades ascendentes del alérgeno (escalada de dosis), hasta lograr la desensibilización clínica del paciente [18]. La inmunoterapia induce el aumento de la concentración de IgG, inhibe el reclutamiento y la activación de células inflamatorias, restaura el equilibrio entre los fenotipos Th1 y Th2, y disminuye la producción de algunas citocinas. Con todo esto, se logra la disminución a largo plazo de manifestaciones clínicas cuando el paciente entra en contacto con el alérgeno [59, 117-119]. En la actualidad, la eficacia de la inmunoterapia es ampliamente reconocida, incluyendo su uso en pacientes con rinitis alérgica o asma sensibilizados contra ácaros del polvo doméstico, y está avalada por numerosos ensayos clínicos y meta-análisis [3, 42, 120, 121].

Para el tratamiento de la rinitis alérgica causada por ácaros del polvo doméstico, generalmente se emplea con escalada de dosis, pero en algunos estudios se ha evaluado la efectividad de inmunoterapia con dosis estándar y se ha confirmado que reduce los síntomas nasales con una efectividad similar a la de la inmunoterapia convencional [122]. No obstante, para cada inmunoterapia se debe estandarizar la dosis alérgica adecuada [3].

Aunque clásicamente la inmunoterapia se realiza por vía subcutánea, ha aumentado la administración por vía sublingual, especialmente en niños, debido a su facilidad de administración y a una disminución de eventos adversos [123]; se recomienda la inmunoterapia sublingual en pacientes con rinitis, conjuntivitis o asma causadas por polen y ácaros, con control insuficiente mediante el tratamiento farmacológico convencional, o que hayan presentado reacciones adversas a la inmunoterapia subcutánea o se rehúsen a ésta [3].

## Conclusiones

---

La rinitis alérgica se caracteriza por un infiltrado inflamatorio variado, en el que hay una acción sinérgica de linfocitos T, macrófagos, mastocitos, eosinófilos y linfocitos en un ambiente adecuado de citocinas. Estos eventos se llevan a cabo en individuos previamente sensibilizados con el alérgeno, en quienes la producción de IgE específica desencadena fenómenos de hipersensibilidad tipo I, con la consecuente liberación de mediadores de la inflamación responsables de las manifestaciones clínicas de la rinitis alérgica [1, 38, 58, 59], la cual, cuando es crónica, conlleva a un impacto físico y mental [124], e incluso económico y social.

Es por ello, que la alta prevalencia de enfermedades alérgicas como rinitis, asma y eczema cobra especial interés y es importante reconocer sus causas, factores de riesgo y principales alérgenos desencadenantes de dicho proceso. En Colombia, varios estudios demuestran la importancia de los ácaros del polvo doméstico del género *Dermatophagoides*, principalmente las especies *D. pteronyssinus* y *D. farinae*, los cuales se consideran los alérgenos que más ocasionan reacciones alérgicas respiratorias; sin embargo, es importante tener en cuenta la rinitis alérgica causada por *B. tropicalis*, que a pesar de ser un ácaro de polvo de almacenamiento, es un alérgeno frecuente en regiones tropicales y subtropicales [54-57].

Adicionalmente, es de gran importancia entender cuáles son los mecanismos inmunológicos relacionados con los procesos de hipersensibilidad tipo I, ya que a partir de la comprensión de dichos mecanismos se podrán establecer nuevos blancos terapéuticos. En este sentido, los avances en el campo de la inmunidad innata y de las células T reguladoras permitirán un

conocimiento más amplio de los procesos inflamatorios en las vías respiratorias, así como de la respuesta inmune en el sistema de mucosas de superficie; además, permitirá la comprensión de la inmunoregulación de las citocinas, la búsqueda de medicamentos efectivos y el desarrollo de agentes monoclonales para el tratamiento de los procesos alérgicos [125].

En cuanto al diagnóstico, al momento de seleccionar una prueba se debe tener en cuenta no solo su disponibilidad, sino sus ventajas y sus limitantes, de forma que se seleccione la mejor para cada caso [85, 94, 109]. En este sentido, si se desea conocer el estado de sensibilización frente a más de un alérgeno, la prueba cutánea intraepidérmica y el parche atópico son una buena opción; pero, si el paciente no colabora ni está de acuerdo con el procedimiento, se debe considerar la posibilidad de la cuantificación de IgE específica, por ejemplo, mediante ensayos inmunofluoroenzimáticos, que al parecer son los que tienen mejor desempeño analítico. En contraste, si el paciente está en tratamiento y se desea evaluar la disminución en la respuesta alérgica, la cuantificación sérica de IgE específica pierde utilidad y se sugiere la realización de pruebas de provocación alérgica nasal.

Para finalizar, no se puede dejar a un lado las condiciones pre-analíticas para cada prueba, previamente mencionadas en el texto, como tampoco los controles de calidad que se requieren en los inmunoensayos para cuantificar IgE, y el uso de técnicas y estuches comerciales trazables con el material de referencia propuesto por la Organización Mundial de la Salud [85, 94, 109]. En el caso de las pruebas cutáneas, los resultados se deben comparar con los controles negativos y los controles positivos, es imprescindible la correcta identificación de cada punción y como en todos los casos, que la prueba se realice por personal experto y que los resultados se interpreten a la luz de las manifestaciones clínicas del paciente.

En conclusión, la sensibilización a ácaros del polvo doméstico es un hallazgo frecuente en pacientes atópicos colombianos y latinoamericanos, por lo que la correcta identificación de los pacientes mediante las pruebas diagnósticas disponibles es un reto tanto para los laboratorios clínicos como para el personal médico de la región.

## Bibliografía

1. Pawankar R, Mori S, Ozu C, Kimura S. Overview on the pathomechanisms of allergic rhinitis. *Asia Pac Allergy* 2011; 1: 157-167.
2. Talesnik E, Hoyos R. Nueva nomenclatura de las enfermedades alérgicas: Su aplicación a la práctica pediátrica. *Rev chil pediatr* 2006; 77: 239-246.
3. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008; 63 Suppl 86: 8-160.
4. Galant SB, Robert W. Allergic rhinitis: An assessment of current pharmacotherapeutic options. *Formulary* 1999; 34: 1016-1032.
5. Meltzer EO, Swarcberg J, Pill MW. Allergic rhinitis, asthma, and rhinosinusitis: diseases of the integrated airway. *J Manag Care Pharm* 2004; 10: 310-317.
6. Linneberg A, Jorgensen T, Nielsen NH, Madsen E, Frolund L, Dirksen A. The prevalence of skin-test-positive allergic rhinitis in Danish adults: two cross-sectional surveys 8 years apart. *The Copenhagen Allergy Study. Allergy* 2000; 55: 767-772.
7. Linneberg A, Nielsen NH, Madsen E, Frolund L, Dirksen A, Jorgensen T. Increasing prevalence of allergic rhinitis symptoms in an adult Danish population. *Allergy* 1999; 54: 1194-1198.
8. Bachert C, van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. In collaboration with the World Health Organization. Executive summary of the workshop report. 7-10 December 1999, Geneva, Switzerland. *Allergy* 2002; 57: 841-855.
9. Boulay ME, Morin A, Laprise C, Boulet LP. Asthma and rhinitis: what is the relationship? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012.
10. Feng CH, Miller MD, Simon RA. The united allergic airway: connections between allergic rhinitis, asthma, and chronic sinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2012; 26: 187-190.
11. Young T, Finn L, Kim H. Nasal obstruction as a risk factor for sleep-disordered breathing. *The University*

- of Wisconsin Sleep and Respiratory Research Group. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: S757-762.
12. Nunez JA, Cuesta U. Local conjunctival immunotherapy: the effect of *Dermatophagoides pteronyssinus* local conjunctival immunotherapy on conjunctival provocation test in patients with allergic conjunctivitis. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2000; 28: 301-306.
  13. Liao EC, Ho CM, Lin MY, Tsai JJ. *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Tyrophagus putrescentiae* allergy in allergic rhinitis caused by cross-reactivity not dual-sensitization. *J Clin Immunol* 2010; 30: 830-839.
  14. Thomas WR, Smith WA, Hales BJ. The allergenic specificities of the house dust mite. *Chang Gung Med J* 2004; 27: 563-569.
  15. Arlian LG, Morgan MS. Biology, ecology, and prevalence of dust mites. *Immunol Allergy Clin North Am* 2003; 23: 443-468.
  16. Brussee JE, Smit HA, van Strien RT, Corver K, Kerkhof M, Wijga AH, et al. Allergen exposure in infancy and the development of sensitization, wheeze, and asthma at 4 years. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 946-952.
  17. Grunstein MM, Veler H, Shan X, Larson J, Grunstein JS, Chuang S. Proasthmatic effects and mechanisms of action of the dust mite allergen, Der p 1, in airway smooth muscle. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 94-101.
  18. Batard T, Hrabina A, Bi XZ, Chabre H, Lemoine P, Couret MN, et al. Production and proteomic characterization of pharmaceutical-grade *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Dermatophagoides farinae* extracts for allergy vaccines. *Int Arch Allergy Immunol* 2006; 140: 295-305.
  19. Bussieres L, Bordas-Le Floch V, Bulder I, Chabre H, Nony E, Lautrette A, et al. Recombinant fusion proteins assembling Der p 1 and Der p 2 allergens from *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 153: 141-151.
  20. Isidoro-García M, Dávila I, Moreno E, Laffond E, Lorente F, González-Sarmiento R. El polimorfismo Q 576R del gen IL-4RA se asocia con valores elevados de IgE total en pacientes con antecedentes familiares de atopía. *Med Clin Barc* 2005; 124: 211-212.
  21. Trombone AP, Tobias KR, Ferriani VP, Schuurman J, Aalberse RC, Smith AM, et al. Use of a chimeric ELISA to investigate immunoglobulin E antibody responses to Der p 1 and Der p 2 in mite-allergic patients with asthma, wheezing and/or rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 1323-1328.
  22. Monteverde-Maldonado A, Orea-Solano M. Relación entre la concentración de los antígenos Der p2 y Der f2 en polvo casero y el grado de sensibilización en pacientes con asma. *Rev Mex Alerg* 2005; 52: 67-71.
  23. Heymann PW, Chapman MD, Aalberse RC, Fox JW, Platts-Mills TA. Antigenic and structural analysis of group II allergens (Der f II and Der p II) from house dust mites (*Dermatophagoides* spp). *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 1055-1067.
  24. Tsai JJ, Shen HD, Chua KY. Purification of group 2 *Dermatophagoides pteronyssinus* allergen and prevalence of its specific IgE in asthmatics. *Int Arch Allergy Immunol* 2000; 121: 205-210.
  25. Aki T, Kodama T, Fujikawa A, Miura K, Shigeta S, Wada T, et al. Immunochemical characterization of recombinant and native tropomyosins as a new allergen from the house dust mite, *Dermatophagoides farinae*. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 74-83.
  26. Cui Y, Zhou Y, Shi W, Ma G, Yang L, Wang Y, et al. Molecular cloning, expression, sequence analyses of dust mite allergen Der f 6 and its IgE-binding reactivity with mite allergic asthma patients in southeast China. *Mol Biol Rep* 2012; 39: 961-968.
  27. Gao YF, Wang de Y, Ong TC, Tay SL, Yap KH, Chew FT. Identification and characterization of a novel allergen from *Blomia tropicalis*: Blo t 21. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 105-112.
  28. Kidon MI, Chiang WC, Liew WK, Ong TC, Tiong YS, Wong KN, et al. Mite component-specific IgE repertoire and phenotypes of allergic disease in childhood: the tropical perspective. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22: 202-210.
  29. Pittner G, Vrtala S, Thomas WR, Weghofer M, Kundi M, Horak F, et al. Component-resolved diagnosis of house-dust mite allergy with purified natural and recombinant mite allergens. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 597-603.
  30. Weber E, Hunter S, Stedman K, Dreitz S, Olivry T, Hillier A, et al. Identification, characterization, and cloning of a complementary DNA encoding a 60-kd house dust mite allergen (Der f 18) for human beings and dogs. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 79-86.
  31. Tan KW, Ong TC, Gao YF, Tiong YS, Wong KN, Chew FT, et al. NMR structure and IgE epitopes of Blo t 21, a major dust mite allergen from *Blomia tropicalis*. *J Biol Chem* 2012.
  32. Caraballo L, Mercado D, Jimenez S, Moreno L, Puerta L, Chua KY. Analysis of the cross-reactivity between BtM and Der p 5, two group 5 recombinant allergens from *Blomia tropicalis* and *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Int Arch Allergy Immunol* 1998; 117: 38-45.
  33. Martínez JNE, Aguilar AD, Rojas RE. Prevalencia de la sensibilización a *Blomia tropicalis* y *Dermatophagoides pteronyssinus*, *farinae* y *siboney* en pacientes con rinitis o asma alérgica (o ambas) en una población de la zona metropolitana de la Ciudad de México. *Rev Mex Alerg* 2010; 57: 3-10.
  34. Yi FC, Cheong N, Shek PC, Wang DY, Chua KY, Lee BW. Identification of shared and unique immunoglobulin E epitopes of the highly conserved tropomyosins in *Blomia tropicalis* and *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 1203-1210.
  35. Host A, Andrae S, Charkin S, Diaz-Vazquez C, Dreborg S, Eigenmann PA, et al. Allergy testing in children: why, who, when and how? *Allergy* 2003; 58: 559-569.

36. Almeida KC, Silva DA, Gennari-Cardoso ML, Cunha-Junior JP, Alves R, Ynoue LH, 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: 1445-1454.
37. Mariana A, Santhana Raj AS, Tan SN, Ho TM. Scanning electron micrographs of *Blomia tropicalis* (Acari: Astigmata: Echinopodidae), a common house dust mite in Malaysia. *Trop Biomed* 2007; 24: 29-37.
38. Rondon C, Campo P, Galindo L, Blanca-Lopez N, Cassinello MS, Rodriguez-Bada JL, et al. Prevalence and clinical relevance of local allergic rhinitis. *Allergy* 2012.
39. Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Malka S. Inhalant allergens clinically significant in Latin American. *Allergy Clin Immunol Int-J World Allergy Org* 2004; 16: 28-32.
40. Rodríguez-Orozco AR, Huato MS, Ponce H. Perfil de consulta en niños alérgicos provenientes de familias de bajos ingresos. *Rev Cubana Pediatr* 2007; 79.
41. Cavazos GM, Guerrero NB, Ramírez AD. Estudio comparativo de sensibilización a ácaros y cucarachas en tres ciudades de México. *Rev Mex Alerg* 2008; 55: 234-239.
42. Castro-Almarales RL, Alern A, Batista A. Pros y contras de la Inmunoterapia alérgeno-específica en el tratamiento y prevención del asma. In: Sociedad-Cubana-de-Inmunología ed. V Congreso Nacional de Inmunología y Bodiagnóstico 2006 en honor al Prof A Béguéz; 2006.
43. Castro-Almarales RL, Alern A, Batista A. Correlación entre pruebas cutáneas para *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides siboney* y *Blomia tropicalis* en asmáticos cubanos. In: Sociedad-Cubana-de-Inmunología ed. V Congreso Nacional de Inmunología y Bodiagnóstico 2006 en honor al Prof A Béguéz; 2006.
44. Castro-Almarales RL, González-León M, Labrada-Rosado A, Navarro-Viltre BI, Alvarez -Castelló M, García-Gómez I. Sensibilización a *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides siboney* y *Blomia tropicalis* en niños de tres Consultorios. *Rev Cubana Med Gen Integr* 2005; 21.
45. Moreno MAR, Sánchez RA, Yrarragorri TC, Abdo RA. Asociación entre el *Dermatophagoides pteronyssinus* y la rinitis alérgica. *Alerg Asma Immunol Pediatr* 1999; 8: 21-24.
46. Águila CR, García RRG, Torre MF, Fernández-Caldás RE, Martínez A. Sensibilización a diferentes ácaros en niños asmáticos atendidos en el Hospital Pediátrico Docente del Cerro. 2001. *Alerg Asma Immunol Pediatr* 2002; 11: 83-87.
47. Castro-Almarales RL, Mateo-Morejon M, Naranjo-Robalino RM, Navarro-Viltre BI, Alvarez-Castello M, Ronquillo-Diaz M, et al. Correlation between skin tests to *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides siboney* and *Blomia tropicalis* in Cuban asthmatics. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2006; 34: 23-26.
48. Castro-Almarales RL, Alvarez -Castelló M, Ronquillo-Díaz M, Rodríguez-Canosa JS, García-Gómez I, González-León M, et al. Sensibilización a tres especies de ácaros en pacientes alérgicos de la zona costera de la ciudad de La Habana. *Rev Mex Alerg* 2009; 56: 31-35.
49. Muñoz V, Reyes H, Fuentes E, Vicherat L. Acaros del polvo de habitaciones: sensibilización a *Dermatophagoides* sp y presencia de estos ácaros en el dormitorio de personas con o sin atopía respiratoria. *Parasitol día* 1989; 13: 10-14.
50. Meyer A, Barrera T, Hidalgo H. Determinación de sensibilización alérgica a dermatofagoides en niños de 5 años y menores por fluoroinmuno ensayo-UniCAP. *Rev chil enferm respir* 2007; 23: 94-98.
51. Martínez J, Méndez C, Talesnik E, Campos E, Viviani P, Sánchez I. Pruebas cutáneas de hipersensibilidad inmediata en una población pediátrica seleccionada. *Rev Méd Chile* 2005; 133: 195-201.
52. Dennis R, Caraballo L, García E, Caballero A, Aristizabal G, Cordoba H, et al. Asthma and other allergic conditions in Colombia: a study in 6 cities. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93: 568-574.
53. Arévalo-Herrera M, Reyes MA, Victoria L, Villegas A, Badiel M, Herrera S. Asma y rinitis alérgica en pre-escolares en Cali. *Revista Colombia Médica* 2003; 34: 4-8.
54. Penaranda A, Aristizabal G, Garcia E, Vasquez C, Rodriguez-Martinez CE, Satizabal CL. Allergic rhinitis and associated factors in schoolchildren from Bogota, Colombia. *Rhinology* 2012; 50: 122-128.
55. Puerta L, Fernandez-Caldas E, Lockey RF, Caraballo LR. Mite allergy in the tropics: sensitization to six domestic mite species in Cartagena, Colombia. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1993; 3: 198-204.
56. Moreno MV, Duque ML. Sensibilidad cutánea a la *Blomia tropicalis* en pacientes alérgicos de la ciudad de Medellín. *Rev Asoc Colomb Alerg Immunol* 2001; 10: 51-54.
57. Dennis RJ, Caraballo L, García E, Rojas MX, Rondon MA, Perez A, et al. Prevalence of asthma and other allergic conditions in Colombia 2009-2010: a cross-sectional study. *BMC Pulm Med* 2012; 12: 17.
58. Dykewicz MS. Rhinitis and sinusitis. In: R. Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, Schroeder Jr HW, Frew AJ, Weyand CM, eds. *Clinical Immunology Principles and Practices* (ed 3rd): Mosby Elsevier; 2008.
59. Mandhane SN, Shah JH, Thennati R. Allergic rhinitis: an update on disease, present treatments and future prospects. *Int Immunopharmacol* 2011; 11: 1646-1662.
60. Pawankar R, Ra C. Heterogeneity of mast cells and T cells in the nasal mucosa. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: S248-262.
61. Pawankar RU, Okuda M, Okubo K, Ra C. Lymphocyte subsets of the nasal mucosa in perennial allergic rhinitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 2049-2058.

62. Toru H, Pawankar R, Ra C, Yata J, Nakahata T. Human mast cells produce IL-13 by high-affinity IgE receptor cross-linking: enhanced IL-13 production by IL-4-primed human mast cells. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 491-502.
63. Varga EM, Jacobson MR, Till SJ, Masuyama K, O'Brien F, Rak S, et al. Cellular infiltration and cytokine mRNA expression in perennial allergic rhinitis. *Allergy* 1999; 54: 338-345.
64. de Zubiría E. Citocinas y asma. *Rev Asoc Colomb Alerg Asma Inmunol* 1999; 7.
65. Sánchez-Ramón S, López-Longo FJ, Carreño L. Interleucinas en la fisiopatología de la artritis reumatoide: más allá de las citocinas proinflamatorias. *Reumatol Clin* 2011; 6, Supplement 3: 20-24.
66. Ando M, Shima M. Serum interleukins 12 and 18 and immunoglobulin E concentrations and allergic symptoms in Japanese schoolchildren. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007; 17: 14-19.
67. Bailly S, Fay M, Ferrua B, Gougerot-Pocidallo MA. Comparative production of IL-1 beta and IL-1 alpha by LPS-stimulated human monocytes: ELISAs measurement revisited. *Cytokine* 1994; 6: 111-115.
68. Niedbala W, Wei XQ, Cai B, Hueber AJ, Leung BP, McInnes IB, et al. IL-35 is a novel cytokine with therapeutic effects against collagen-induced arthritis through the expansion of regulatory T cells and suppression of Th17 cells. *Eur J Immunol* 2007; 37: 3021-3029.
69. Huang CH, Loo EX, Kuo IC, Soh GH, Goh DL, Lee BW, et al. Airway inflammation and IgE production induced by dust mite allergen-specific memory/effector Th2 cell line can be effectively attenuated by IL-35. *J Immunol* 2011; 187: 462-471.
70. Collison LW, Workman CJ, Kuo TT, Boyd K, Wang Y, Vignali KM, et al. The inhibitory cytokine IL-35 contributes to regulatory T-cell function. *Nature* 2007; 450: 566-569.
71. Kochetkova I, Golden S, Holderness K, Callis G, Pascual DW. IL-35 stimulation of CD39+ regulatory T cells confers protection against collagen II-induced arthritis via the production of IL-10. *J Immunol* 2010; 184: 7144-7153.
72. Pawankar R, Okuda M, Yssel H, Okumura K, Ra C. Nasal mast cells in perennial allergic rhinitis exhibit increased expression of the Fc epsilonRI, CD40L, IL-4, and IL-13, and can induce IgE synthesis in B cells. *J Clin Invest* 1997; 99: 1492-1499.
73. Naclerio RM, Proud D, Togias AG, Adkinson NE, Jr., Meyers DA, Kagey-Sobotka A, et al. Inflammatory mediators in late antigen-induced rhinitis. *N Engl J Med* 1985; 313: 65-70.
74. Sin B, Togias A. Pathophysiology of allergic and nonallergic rhinitis. *Proc Am Thorac Soc* 2011; 8: 106-114.
75. Ayars GH, Altman LC, McManus MM, Agosti JM, Baker C, Luchtel DL, et al. Injurious effect of the eosinophil peroxidase-hydrogen peroxide-halide system and major basic protein on human nasal epithelium *in vitro*. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 125-131.
76. Weller PF, Lee CW, Foster DW, Corey EJ, Austen KE, Lewis RA. Generation and metabolism of 5-lipoxygenase pathway leukotrienes by human eosinophils: predominant production of leukotriene C4. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1983; 80: 7626-7630.
77. Serrano A. Células colaboradoras (TH1,TH2,TH17) y reguladoras (Treg,TH3,NKT) en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin* 2009; 5: 1-5.
78. Meszaros G, Szalay B, Toldi G, Mezei G, Tamasi L, Vasarhelyi B, et al. FoxP3+ regulatory T cells in childhood allergic rhinitis and asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19: 238-240.
79. Provoost S, Maes T, van Durme YM, Gevaert P, Bachert C, Schmidt-Weber CB, et al. Decreased FOXP3 protein expression in patients with asthma. *Allergy* 2009; 64: 1539-1546.
80. Alerm-González A. Maduración del sistema inmune y vacunaciones. ¿Diferencias en las respuestas y riesgo incrementado de alergia? *Revista Habanera de Ciencias Médicas* 2005; 4: 1-3.
81. Weidinger S, Baurecht H, Naumann A, Novak N. Genome-wide association studies on IgE regulation: are genetics of IgE also genetics of atopic disease? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10: 408-417.
82. Sebelova S, Izakovicova-Holla L, Stejskalova A, Schuller M, Znojil V, Vasku A. Interleukin-18 and its three gene polymorphisms relating to allergic rhinitis. *J Hum Genet* 2007; 52: 152-158.
83. Acevedo N, Vergara C, Gusmao L, Jimenez S, Martinez B, Mercado D, et al. The C-509T promoter polymorphism of the transforming growth factor beta-1 gene is associated with levels of total and specific IgE in a Colombian population. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 151: 237-246.
84. Taketomi EA, Silva DA, Sopenete MC, Gervasio AM, Alves R, Sung SJ. Differential IgE reactivity to Der p 1 and Der p 2 allergens of *Dermatophagoides pteronyssinus* in mite-sensitized patients. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006; 16: 104-109.
85. Dordal MT, Lluch-Bernal M, Sanchez MC, Rondon C, Navarro A, Montoro J, et al. Allergen-specific nasal provocation testing: review by the rhinoconjunctivitis committee of the Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011; 21: 1-12; quiz follow 12.
86. Guler N, Kirerleri E, Tamay Z, Ones U. Atopy patch testing in children with asthma and rhinitis symptoms allergic to house dust mite. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17: 346-350.
87. Simpson A, Green R, Custovic A, Woodcock A, Arruda LK, Chapman MD. Skin test reactivity to natural and recombinant *Blomia* and *Dermatophagoides* spp. allergens among mite allergic patients in the UK. *Allergy* 2003; 58: 53-56.

88. Becerril-Ángeles MH, Pérez-López A, Azuara-Pliego E. Prueba de provocación alérgica nasal. *Rev Alerg Mex* 2000; 47: 166-168.
89. Chusakul S Fau - Phannaso C, Phannaso C Fau - Sangsarsri S, Sangsarsri S Fau - Aejumjaturapat S, Aejumjaturapat S Fau - Snidvongs K, Snidvongs K. House-dust mite nasal provocation: a diagnostic tool in perennial rhinitis.
90. Choi IS, Koh YI, Koh JS, Lee MG. Sensitivity of the skin prick test and specificity of the serum-specific IgE test for airway responsiveness to house dust mites in asthma. *J Asthma* 2005; 42: 197-202.
91. Kirelerli E, Guler N, Tamay Z, Ones U. Evaluation of the nasal provocation test for its necessity in the diagnosis of nasal allergy to house dust mite. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2006; 24: 117-121.
92. Olivé-Pérez A. Provocaciones nasales: puesta al día. *Alergol Immunol Clin* 2005; 20: 116-126.
93. Olivé-Pérez A. La obstrucción nasal y su medida. *Allergol et Immunopathol* 2004; 32: 361-367.
94. Clement PA, Gordts F. Consensus report on acoustic rhinometry and rhinomanometry. *Rhinology* 2005; 43: 169-179.
95. Bousquet J, Maasch H, Martinot B, Hejaoui A, Wahl R, Michel FB. Double-blind, placebo-controlled immunotherapy with mixed grass-pollen allergoids. II. Comparison between parameters assessing the efficacy of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 439-446.
96. Mamikoglu B, Houser SM, Corey JP. An interpretation method for objective assessment of nasal congestion with acoustic rhinometry. *Laryngoscope* 2002; 112: 926-929.
97. Yepes-Nunez JJ, Bartra J, Munoz-Cano R, Sanchez-Lopez J, Serrano C, Mullol J, et al. Assessment of nasal obstruction: Correlation between subjective and objective techniques. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2012.
98. Terrien MH, Rahm F, Fellrath JM, Spertini F. Comparison of the effects of terfenadine with fexofenadine on nasal provocation tests with allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 1025-1030.
99. Rondón C, Campo P, Herrera R, Blanca-Lopez N, Melendez L, Canto G, et al. Nasal allergen provocation test with multiple aeroallergens detects polysensitization in local allergic rhinitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2011; 128: 1192-1197.
100. Silva DA, Gervasio AM, Sopelete MC, Arruda-Chaves E, Arruda LK, Chapman MD, et al. A sensitive reverse ELISA for the measurement of specific IgE to Der p 2, a major *Dermatophagoides pteronyssinus* allergen. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86: 545-550.
101. Miranda DO, Silva DA, Fernandes JE, Queiros 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.
102. Aydogan M, Mete N, Yazı D, Akkoc T, Ozdemir C, Blaser K, et al. Comparison of Der p1-specific antibody levels in children with allergic airway disease and healthy controls. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 320-325.
103. Aalberse RC, Stapel SO, Schuurman J, Rispens T. Immunoglobulin G4: an odd antibody. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 469-477.
104. Pereira EA, Silva DA, Cunha-Junior JB, Almeida KC, Alves R, Sung SJ, et al. IgE, IgG1, and IgG4 antibody responses to *Blomia tropicalis* in atopic patients. *Allergy* 2005; 60: 401-406.
105. Kitani S, Ito K, Miyamoto T. IgG, IgA, and IgM antibodies to mite in sera and sputa from asthmatic patients. *Ann Allergy* 1985; 55: 612-620.
106. Johansson SG. ImmunoCAP Specific IgE test: an objective tool for research and routine allergy diagnosis. *Expert Rev Mol Diagn* 2004; 4: 273-279.
107. Gleeson M, Cripps AW, Hensley MJ, Wlodarczyk JH, Henry RL, Clancy RL. A clinical evaluation in children of the Pharmacia ImmunoCAP system for inhalant allergens. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 697-702.
108. Setting the Bar for Quality: Improving IgE Antibody Assay Performance and Clinical Utility. Updated CLSI Guideline Valuable for Clinicians, Laboratories, Regulators, and Manufacturers. *LabMedicine* 2009; 40: 395-396.
109. Plebani M. Clinical value and measurement of specific IgE. *Clinical Biochemistry* 2003; 36: 453-469.
110. Bachert C. The role of histamine in allergic disease: re-appraisal of its inflammatory potential. *Allergy* 2002; 57: 287-296.
111. Barnes PJ. Mechanisms and resistance in glucocorticoid control of inflammation. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 120: 76-85.
112. Knapp HR. Reduced allergen-induced nasal congestion and leukotriene synthesis with an orally active 5-lipoxygenase inhibitor. *N Engl J Med* 1990; 323: 1745-1748.
113. Modgill V, Badyal DK, Verghese A. Efficacy and safety of montelukast add-on therapy in allergic rhinitis. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2010; 32: 669-674.
114. Gschwentner M, Susanna A, Schmarda A, Laich A, Nagl UO, Ellemunter H, et al. ICl<sub>n</sub>: a chloride channel paramount for cell volume regulation. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: S98-101; discussion S105-106.
115. Stenton GR, Chow SM, Lau HY. Inhibition of rat peritoneal mast cell exocytosis by frusemide: a comparison with disodium cromoglycate. *Life Sci* 1998; 62: PL49-54.
116. Tuettenberg A, Koelsch S, Knop J, Jonuleit H. Oxy-metazoline modulates proinflammatory cytokines and the T-cell stimulatory capacity of dendritic cells. *Exp Dermatol* 2007; 16: 171-178.

117. **Dykewicz MS, Fineman S.** Executive Summary of Joint Task Force Practice Parameters on Diagnosis and Management of Rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81: 463-468.
118. **Spector S.** Ideal pharmacotherapy for allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: S386-387.
119. **Lai X, Li J, Xiao X, Liu E, Zhang C, Wang H, et al.** Specific IgG4 Production during House Dust Mite Immunotherapy among Age, Gender and Allergic Disease Populations. *Int Arch Allergy Immunol* 2012; 160: 37-46.
120. **Liu YH, Tsai JJ.** Production of salivary immunoglobulin A and suppression of *Dermatophagoides pteronyssinus*-induced airway inflammation by local nasal immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 138: 161-168.
121. **García-Robaina JC, Sanchez I, de la Torre F, Fernández-Caldas E, Casanovas M.** Successful management of mite-allergic asthma with modified extracts of *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Dermatophagoides farinae* in a double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 1026-1032.
122. **Mun SJ, Shin JM, Han DH, Kim JW, Kim DY, Lee CH, et al.** Efficacy and safety of a once-daily sublingual immunotherapy without escalation regimen in house dust mite-induced allergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2012.
123. **de Bot CM, Moed H, Berger MY, Roder E, de Groot H, de Jongste JC, et al.** Randomized double-blind placebo-controlled trial of sublingual immunotherapy in children with house dust mite allergy in primary care: study design and recruitment. *BMC Fam Pract* 2008; 9: 59.
124. **Yepes-Nunez JJ, Gomez-Garcia C, Espinosa-Herrera Y, Cardona-Villa R.** Health-related quality of life in children and adults with respiratory allergy in Colombia: prospective study. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2012; 40: 379-384.
125. **Huerta JG, Ruiz F, López D.** Inmunología, alergia e infección. Importancia de los superantígenos. *Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría* 2004; 22: 78.



Campos Elíseos  
París, Francia  
**Juan Jairo Pareja Pérez**