

Importancia médica de los alérgenos de ácaros domésticos

Liliana Moreno¹, Luis Caraballo¹, Leonardo Puerta¹

Resumen

En la actualidad, los trastornos respiratorios están entre los problemas de salud más frecuentes y, entre ellos, el asma aparece como una entidad muy común en niños y adultos. El asma alérgica es una enfermedad multifactorial. El componente ambiental es de gran importancia, lo cual ha sido ampliamente documentado gracias a los avances científicos que en los últimos años se han dado en el campo de la alergología experimental. Los ácaros domésticos son la principal fuente de alérgenos en el polvo casero; dichos alérgenos son considerados, hoy en día, como los principales inductores de las manifestaciones alérgicas respiratorias. Estos animales son artrópodos de distribución mundial, siendo *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Blomia tropicalis* los que más frecuentemente se encuentran en el ambiente doméstico. Las mencionadas especies ejercen un gran impacto clínico porque la mayoría de la población asmática y rinitica presenta altos niveles de IgE contra sus alérgenos lo cual, sin duda, influye en la patogénesis de la inflamación crónica que caracteriza a esas enfermedades. La presente revisión describe la biología, epidemiología y aspectos moleculares de los alérgenos de *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Blomia tropicalis*, como una información muy útil para los médicos y demás integrantes del equipo de salud que tengan el interés y la oportunidad de efectuar un manejo integral de estos problemas.

Summary

Respiratory diseases are very frequent health problems today, some of them, such as asthma, affect a great percentage of both adults and children. Allergic asthma is a multifactorial disease, the environmental component being crucial, a fact which has been widely documented as a result of recent scientific advances in experimental allergology. Domestic mites are the main allergen source in household dust. Such allergens are now considered to be important inducers of respiratory allergic symptoms. These animals are arthropoda with a worldwide distribution, being *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Blomia tropicalis*, the commonest found in the domestic environment. These species are clinically relevant because the majority of asthmatic and rhinitic patients present high titers of IgE antibodies against mite allergens which strongly influence the pathogenesis of the inflammation which characterizes these diseases. This review describes the biology, epidemiology and molecular aspects of *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Blomia tropicalis* allergens, information that could be useful for physicians and health workers having the interest and opportunity to carry out integral management of these problems.

Las enfermedades respiratorias son de las más frecuentes que padece el humano. Algunas de

ellas, como el asma, están inclusive aumentando en mortalidad por múltiples razones, entre las cuales, la falta de conocimientos sobre aspectos cruciales de su etiología y patogénesis parece ser la más importante.

¹ Investigadores, Instituto de Investigaciones Inmunológicas, Universidad de Cartagena, Cartagena.

Aunque el estudio de los factores ambientales que participan en la etiología de los problemas respiratorios alérgicos ha avanzado considerablemente en los últimos años, identificando a los ácaros del polvo de habitación como los principales agentes causales de asma, estos adelantos no han sido captados lo suficiente por la comunidad médica que, a nivel general, especializado o administrativo en salud pública, manejan estas entidades.

El problema se agrava porque precisamente los mencionados factores ambientales, ignorados habitualmente por algunos especialistas (quienes, en el mejor de los casos, los consideran simples desencadenantes de crisis) se están incrementando como consecuencia de los cambios en el diseño de viviendas y la contaminación ambiental.

Los ácaros son pequeños artrópodos de distribución mundial. Algunas especies (ácaros domésticos) inducen reacciones alérgicas en el hombre (1, 2). Ácaros como *Lepidoglyphus destructor* (Ld), *Blomia tropicalis* (Bt), *Acarus siro* (As), *Tyrophagus putrescentiae* (Tp) y *Glycyphagus domesticus* (Gd), se encuentran con frecuencia en productos almacenados como granos, heno, paja y semillas (3-5) y, también, en el polvo casero donde constituyen un alto potencial alergénico. Otros, como *Dermatophagoides pteronyssinus* (Dp), *Dermatophagoides farinae* (Df) y *Euroglyphus maynei* (Em) viven usualmente en el polvo de las casas y son los que tradicionalmente se han asociado con la alergia en el humano (6-8).

La presencia de todos estos artrópodos en el polvo de habitación y su importancia colectiva como productores de alergias en poblaciones urbanas y rurales ha llevado a agruparlos como ácaros domésticos (9-17).

Dado el papel decisivo que tienen las proteínas de estos animales en la inducción de problemas respiratorios, muy frecuentes en nuestro medio, como son el asma y la rinitis, conviene ampliar el conocimiento sobre su biología y los aspectos moleculares y epidemiológicos relacionados con sus alérgenos, lo cual es una ayuda muy importante para el manejo integral de estas enfermedades.

En la presente revisión se describirán las dos especies más importantes en Colombia: Dp y Bt.

Dermatophagoides pteronyssinus

En 1964, Voorhorst y col. (1) informaron que la principal fuente de alérgenos en el polvo casero eran los ácaros del género *Dermatophagoides* y, actualmente, se considera que Dp es un ácaro relevante en las enfermedades alérgicas como asma, rinitis y dermatitis (6, 16, 18-22).

En algunas regiones existe una época del año que se distingue por ser la estación de la atopia al polvo casero en la cual se observa un aumento de los niveles de alérgenos de Dp. Durante este período, los pacientes con asma y rinitis alérgica aumentan la frecuencia de consulta médica donde clínicamente presentan mayor reactividad bronquial. Lo anterior indica que las variaciones estacionales influyen en el contenido alergénico del ambiente, lo que se correlaciona con la expresión de las enfermedades alérgicas respiratorias (1, 6, 19).

De hecho, se ha demostrado que la temperatura, la humedad relativa y la altitud, influyen significativamente en la acarofauna del ambiente; así, un incremento en la temperatura y la humedad se correlaciona con un aumento en la densidad de ácaros (8, 19, 23, 24). Además, existe una relación directa entre la reactividad a los alérgenos de los *Dermatophagoides* y el número de estos ácaros hallados en el polvo doméstico (1, 25).

Dp se distribuye mundialmente y sus efectos sensibilizantes y desencadenantes de problemas atópicos también es universal (26). En Londres, Luczynska y col. encontraron que la prevalencia de IgE específica para Dp era del 24% (27). En Dinamarca, se encontró que, entre los granjeros, el 50% de los individuos analizados tenían RAST positivo para los *Dermatophagoides* (11). En Cartagena, Colombia, la prevalencia de sensibilización a Dp en pacientes alérgicos es de 75,3% (28) y, en un estudio realizado en una sala de urgencias de esta ciudad, se encontró alergia a Dp en el 56,5% de los pacientes que ingresaron con asma aguda, un porcentaje significativamente mayor al 16% que se detectó entre los individuos no alérgicos que consultaron a la misma sala (29).

El cultivo de Dp se hace a partir de muestras de polvo obtenidas de los sitios de mayor concentración como colchones, piso y alfombras de las casas (30). El medio que inicialmente se utilizó para el crecimiento de Dp fue el de Solomon y Cunningham (1964) el cual contenía polvo de hígado estéril y suero bovino fetal (31). Posteriormente, se empleó una mezcla de levadura deshidratada y de escamas de piel, provenientes de pelos de barba humana (6). Otros medios muy comunes para cultivar Dp contienen purina y levadura o comida de pescado (tetramín) y levadura deshidratada en proporción 1:1 (32). Las condiciones óptimas de crecimiento son: 80% de humedad relativa y temperatura de 25°C (6). El tiempo de desarrollo desde su primer estadio de maduración hasta adulto es de 14 días, aproximadamente, y las hembras producen huevos durante unos 30 días, con un promedio diario de 3,3 huevos a 35°C; a temperaturas más bajas, el ciclo de vida se prolonga (6, 8, 19, 33).

Según la anterior nomenclatura establecida por la Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas, los alérgenos se designaban con las tres primeras letras del género y la primera letra de la especie seguida de un número romano que indicaba el orden cronológico de la purificación. Por ejemplo, el nombre del primer alérgeno del Dp que se descubrió fue Der p I (34). Según una revisión reciente del estilo de nomenclatura, los alérgenos se denominan con las tres primeras letras del género, un espacio y un número arábigo (35). A los alérgenos homólogos se les agrega una letra para designar exactamente el género o la especie. Además, las proteínas recombinantes y los péptidos sintéticos se designan con sufijos "r" o "s", respectivamente. Las isoformas y las variantes también se hacen notar mediante sufijos seguidos de 4 números arábigos.

Los alérgenos de Dp que se han caracterizado son: Der p 1, Der p 2, Der p 3, Der p 4, Der p 5, Der p 6 y Der p 7; cada uno de los cuales se clasifica en grupos del 1 al 7 respectivamente (tabla 1). Los alérgenos de cada grupo presentan homología en sus características físicoquímicas y en la secuencia de aminoácidos, lo que sugiere que son funcional y antigénicamente muy parecidos (22, 36). Der p 1 tiene un peso mo-

Tabla 1. Alérgenos de *Dermatophagoides pteronyssinus*.

Alérgeno	PM	Función	Secuencia	IgE*
Der p 1	25	Cisteína-proteasa	cDNA	80-100
Der p 2	14	Lisozima	CDNA	80-100
Der p 3	28-30	Tripsina	N-terminal	70-100
Der p 4	56-60	Amilasa	N-terminal	40
Der p 5	15	?	cDNA	40
Der p 6	25	Quimotripsina	N-terminal	40
Der p 7	22-26-28	?	cDNA	40

* Porcentaje de unión

lecular de 24 Kd, punto isoeléctrico de 4,6-7,4 y es una glicoproteína termolábil. Se sabe que más del 95% se encuentra en las heces del ácaro, las cuales tienen un diámetro muy pequeño, (10-40 µm) lo que las hace susceptibles de ser inhaladas por el hombre.

Der p 1 es una enzima (cisteína-proteasa) y tiene homología con la papaína (37-40). Der p 2 tiene 129 aminoácidos, peso molecular de 15 Kd y punto isoeléctrico de 5,0-6,4. Su función es aún desconocida y se diferencia de Der p 1 por ser termoestable y sólo pierde su actividad inmunológica después de alquilación o reducción (22, 36-41). Se encuentra en mayor concentración en el cuerpo del ácaro que en las heces. Der p 3 tiene un peso molecular de 30 Kd, punto isoeléctrico entre 4,1 y 4,7 y, por su gran homología con la tripsina y la quimotripsina, parece ser una serina-proteasa (20, 22, 39).

Lake y col. detectaron otra enzima en Dp, la amilasa, y se demostró que posee actividad alérgica. Sus propiedades son diferentes a las de los alérgenos descritos anteriormente; es una proteína de peso molecular de 60 Kd, al cual responden del 25 al 46% de los sueros de pacientes alérgicos a los *Dermatophagoides*, lo que hace suponer que integra otro grupo de alérgenos, denominado grupo 4 (42). Estos datos indican una actividad enzimática de estas moléculas y sugieren alguna función en la digestión.

Los otros alérgenos de Dp (Der p 5, Der p 6 y Der p 7) han sido caracterizados a partir del análisis de clonas de cDNA. Der p 6 puede ser una quimotripsina. Der p 5 y Der p 6 tienen pesos moleculares de 15 y 25 Kd, respectivamente.

Los anticuerpos dirigidos contra Der p 6 reaccionan con componentes de 22, 26 y 28 Kd en el extracto de Dp. Estas variaciones en la migración de los alergenios probablemente se deban a las diferentes condiciones usadas en los laboratorios y a los cambios entre corridas de *immunoblotting* (43). Utilizando esta última técnica para analizar extractos de Dp con sueros de pacientes alérgicos a los *Dermatophagoides*, se han detectado 32 proteínas alérgicas en un rango de 6-110 Kd utilizando como antígeno, extracto proveniente del cuerpo del ácaro. Los pesos moleculares y el porcentaje de unión de las bandas más frecuentemente reconocidas fueron: 16 Kd (Der p 2), 88%; 30-32 Kd (Der p 3), 68%; 26 Kd, 50%; 15 Kd, 49%; y 25 Kd (Der p 1), 43% (44).

La aplicación de tecnología de DNA recombinante ha permitido clonar y conocer la secuencia de nucleótidos de los alergenios Der p 1 a Der p 7, a partir de lo cual se conoce la estructura primaria de estas moléculas. Así se ha podido determinar su grado de homología con otros alergenios y proteínas. La homología entre Der p 1 y Der p 2 es del 81%; entre Der p 2 y Der f 2 es de 88% y entre los alergenios del grupo 3 es del 75% (38, 45-49).

Anticuerpos monoclonales

Se han producido anticuerpos monoclonales contra Der p 1, de gran utilidad para la cuantificación de los alergenios de Dp en el polvo doméstico, así como para estudiar la reactividad cruzada con otras especies de ácaros (20, 47-52). También, se han producido diversos anticuerpos monoclonales contra Der p 2, algunos especie-específicos, es decir, que sólo reconocen este alergenio del Dp y otros grupo-específicos que identifican epítopes del Der p 2 y Der f 2, los cuales presentan extensa reactividad cruzada (34). Estos anticuerpos son ahora una herramienta útil para la caracterización y estandarización de extractos alérgicos, así como para estimar su potencia (20).

Los alergenios de Dp como factor de riesgo

La evaluación del papel de los alergenios como causantes de enfermedades comprende dos partes: la primera consiste en la demostración de la sensibilización alergenio-específica y, la segunda, en hallar evidencias de exposición. Esta

última se ha considerado como el principal factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad, aumento progresivo de la sintomatología y presentación de ataques agudos en pacientes con asma alérgica. El desarrollo de la hiperreactividad bronquial también es dependiente de una continua exposición al alergenio (24, 53, 54). Los niveles específicos de ácaros o de sus alergenios se han determinado en diferentes sitios. Voorhorst y col. postularon que más de 500 ácaros por gramo de polvo es factor de riesgo para asma sintomática (1). En Dinamarca se demostró que más de 100 ácaros/g de polvo constituyen un serio riesgo para desarrollar asma (11).

En 1989, se sugirieron parámetros cuantitativos como factores de riesgo: niveles de alergenios de Dp de 2 o más $\mu\text{g/g}$ de polvo (100 ácaros/g) se consideran factor de riesgo para el desarrollo de una respuesta IgE específica en personas susceptibles (nivel de sensibilización). Niveles mayores de 10 $\mu\text{g/g}$ de polvo (500 ácaros/g) incrementan el riesgo para la producción de ataques agudos de asma (55). Además, la sensibilización a los alergenios de los ácaros constituye factor de riesgo en individuos que ingresan al hospital con ataques agudos de asma (56, 57). En Tampa se determinó reactividad (IgE) contra Dp y Df en el 60% de pacientes con asma, un porcentaje tres veces mayor a la reactividad contra otros alergenios como gato, cucaracha o pólenes (33). Al estudiar la prevalencia de atopia en esa ciudad se encontró que, en niños que ingresaron a salas de urgencias con broncoespasmos agudos, el 89% tenían IgE específica contra Dp, valor significativamente diferente a la prevalencia de IgE específica a Dp en sujetos controles, la cual fue del 36% (58).

Por otro lado, los pacientes expuestos a altas concentraciones ($>10 \mu\text{g/g}$) de alergenios como el Der p 1, presentan niveles más altos de IgE específica para Dp que aquéllos expuestos a bajas concentraciones, lo cual es una indicación adicional de que la concentración de alergenios de ácaros se convierte en un factor riesgo para la sensibilización de niños y adultos jóvenes genéticamente susceptibles, facilitando así el desarrollo de la enfermedad alérgica respiratoria (58).

En Cartagena se hizo un estudio con pacientes asmáticos que ingresaron al Hospital Universitario con crisis agudas. El propósito fue establecer la prevalencia de sensibilización a los ácaros domésticos tanto en estos pacientes como en individuos controles. Mediante la técnica de RAST se encontró que el 56,5% de los pacientes con asma reaccionaban contra Dp y Df, el 54,5% contra Bt y el 69,7% contra Em. La prevalencia de sensibilización a Dp en los individuos controles analizados fue 16%, significativamente más baja que en los pacientes (29). Todas estas evidencias señalan que dentro de las casas, los alérgenos de ácaros son factores de riesgo para el desarrollo y manifestación clínica de asma, siendo la principal causa de asma identificada hasta el momento (59).

Distribución de los alérgenos en el polvo doméstico

Yasueda y col. demostraron que, la medición de los alérgenos Der p 1 y Der f 1, permitía un buen indicio de la distribución de Dp y Df en el polvo; es decir que existía una correlación entre los niveles de alérgenos del grupo 1 de los *Dermatophagoides* y la densidad de dichos ácaros (60). Al comparar los niveles de Der p 1 en el aire, en camas y en colchones se encontró que las concentraciones son más bajas en el aire que en las camas y colchones (26); además, en momentos de actividad doméstica, los niveles de Der p 1 en el aire, son mayores que los de Der p 2, probablemente debido al tamaño pequeño de Der p 1, lo cual lo hace más propenso a flotar en el aire que los alérgenos del grupo 2 (61).

En regiones muy altas, a una temperatura constante, la humedad relativa es menor que a nivel del mar y en las zonas de la costa la humedad es mayor que en el interior del continente. En estas zonas donde la humedad es elevada, se ha demostrado que la densidad de ácaros es mayor (1, 19). Por ejemplo, en dos ciudades de la costa de Australia se encontraron niveles significativamente altos de Der p 1 con respecto a otras latitudes (62). En estudios previos realizados en Colombia, se demostró que los *Dermatophagoides* se encuentran en mayor número en los colchones que en el piso y Dp fue la especie predominante con respecto a Df y Em

en todas las regiones a diferentes altitudes, excepto en las zonas más cercanas al nivel del mar (63). En Cartagena, Dp se encontró en el 90% de las muestras de polvo analizadas. Su prevalencia en muestras de polvo de los colchones fue de 96% y en las muestras de polvo tomadas del piso fue 84%. Estos hallazgos, demuestran que Dp es un ácaro doméstico común en un ambiente tropical, con altas temperaturas y humedad relativa durante todo el año (64).

Inmunogenética de la respuesta alérgica a Dp

Ensayos *in vitro* han demostrado que en clones de linfocitos T específicos para alérgenos de ácaros del género *Dermatophagoides* (Dp y Df), existe una restricción por parte de las moléculas HLA Clase II DR (65) y DP (66). En Cartagena se han realizado estudios de asociación entre genes del HLA y el asma alérgica los cuales sugieren que algunos de estos genes influyen en la patogénesis, controlando la respuesta de IgE contra los ácaros del polvo casero. En un análisis de segregación de haplotipos en 20 familias con AA, se asume la presencia de un gen recesivo ligado al HLA controlador de la respuesta inmune de IgE a los alérgenos de Dp y Df, el cual confiere susceptibilidad al asma alérgica (67). En una población mulata de la misma ciudad, se encontró que la frecuencia del gen DPB1*0401 estaba aumentada en individuos sanos y significativamente disminuida en pacientes con asma alérgica inducida por ácaros del género *Dermatophagoides* (Dp y Df), lo cual sugiere que actúa como un gen protector de dicha enfermedad (68).

O'Brien y col. realizaron un análisis inmunogenético con el fin de localizar las regiones de reactividad de los linfocitos T al Der p 1 utilizando fragmentos separados de la molécula recombinante (69). En este experimento, los epítopes T se localizaron en el extremo amino-terminal del recombinante Der p 1, específicamente entre las posiciones 1 y 94. Mediante la técnica de superposición de péptidos sintéticos utilizando linfocitos T aislados de individuos que respondían al alérgeno Der p 2, se localizaron mediante ensayos de proliferación diferentes epítopes T, entre los residuos 11-50 y 61-104, los cuales parecen ser inmunodominantes en el sentido de que estimulan

la mayoría de las clonas analizadas (70). La identificación y caracterización de estos epítopes inmunodominantes es una de las preocupaciones actuales de los laboratorios de alergología experimental, debido a su gran potencial como agentes inductores de tolerancia durante la inmunoterapia.

Blomia tropicalis

Blomia tropicalis (Bt) fue descrito por Van-Bronswijk y col. en 1973 (14, 15). Habita entre los alimentos almacenados y en el polvo casero, donde es fuente importante de alérgenos (14, 71-81). En 1982, se estudió la alergia a los ácaros en Hong Kong mediante pruebas cutáneas con *Dermatophagoides* y Bt en asmáticos alérgicos al polvo casero. Todos los pacientes respondieron a los extractos de Dp y Df y 7 de 18 lo hicieron con Bt. Esta última reactividad fue la mayor dentro de los ácaros denominados en esa época "ácaros de almacenamiento" (9). En Tampa, una ciudad de clima subtropical, se ha detectado sensibilización a Bt en individuos atópicos (71, 72).

En Colombia, se ha investigado la sensibilidad a Bt en pacientes con asma (64) y rinitis (82). Mediante RAST se ha detectado reactividad contra Bt y también contra otros ácaros como Dp, Df y Ld (83). Además, se evidenció el papel alérgico de Bt en Cartagena (73), una ciudad donde la prevalencia acumulada de asma es del 12,2% y de rinitis 16,4% (74). Los pacientes con asma alérgica fueron sensibles a Bt en un 80,5% mientras que, en aquéllos con rinitis, la sensibilidad a Bt fue del 38,3 %.

En Brasil se ha demostrado que la sensibilización a Bt es común en pacientes con asma y se han descrito altos niveles de anticuerpos contra este ácaro, principalmente en niños asmáticos también alérgicos a Dp y Df. Estos resultados sugieren que Bt es una causa importante de sensibilización en niños de ese país (75, 76). En un estudio colaborativo internacional se observó sensibilización (pruebas cutáneas positivas) a Ao, Bt, Ca, Df, Dp y Ld en ciudades de Argentina, Brasil, Colombia, México y Venezuela. Lo anterior sugiere que la sensibilización en pacientes con asma alérgica se da con frecuencia contra diversas especies de ácaros y que las condiciones

climáticas influyen en esta variada respuesta atópica (84). En Cartagena, una típica ciudad tropical, la sensibilización a las especies de ácaros se observa en el siguiente orden: Bt, Df, Dp, Ca, Ao y Ld, lo cual confirma hallazgos anteriores acerca de la alta sensibilización a Bt y a los *Dermatophagoides* (85).

En Barbados, una isla caribeña, se ha demostrado sensibilización a Bt en pacientes asmáticos y riniticos, identificándose además la hipersensibilidad a Bt como un importante factor de riesgo para alergias respiratorias, aparecido en el proceso de modernización de las casas en esa localidad (86-88). Los datos resaltados hasta aquí confirman que Bt es una causa importante de asma y rinitis alérgica, principalmente en ambientes tropicales.

El medio de cultivo más útil para este ácaro contiene levadura deshidratada y comida de pescado (tetramín), en proporción 1:1, la cual puede ser reemplazada por comida de ratón (64,83). Otros medios de cultivo incluyen escamas de piel de caballo y extracto de soya (76). Bt se desarrolla apropiadamente a temperaturas entre 25-28°C y humedades relativas entre 75-85%.

Las proteínas alérgicas de Bt se han identificado por electroforesis SDS-PAGE, isoelectroenfoque e inmunoblotting. En la Universidad de South Florida, se detectaron 15 fracciones alérgicas y el porcentaje más alto de unión a la IgE estuvo entre pH de 5,5 y 6.7 (71, 77). En la Universidad de Cartagena inicialmente se identificaron 18 alérgenos a partir de un extracto del cuerpo de Bt, con puntos isoelectrónicos entre 2,7 y 7,2 (78). Recientemente, se amplió este estudio, lográndose observar 25 fracciones alérgicas en un rango de 11 a 85 Kd. La banda de 11-13 Kd mostró el mayor porcentaje de unión a la IgE y, por tanto, se considera un alérgeno mayor (79, 89).

Con el fin de caracterizar mejor los alérgenos de Bt, en el último año hemos adoptado la estrategia de clonarlos utilizando técnicas de DNA recombinante. En este sentido se construyó una biblioteca de cDNA a partir del mRNA aislado del cuerpo de Bt. Al realizar el tamizaje de las

proteínas recombinantes usando sueros de pacientes alérgicos a Bt, se hallaron varias proteínas alergénicas, las cuales están actualmente en proceso de estudio. El recombinante Bt1, por ejemplo, presentó el mayor porcentaje de unión (47%) a la IgE. Estudios de inmunoadsorción sugieren que esta molécula recombinante comparte epítopes con el alérgeno mayor (11-13 Kd) de Bt (90).

De otro lado, analizando la reactividad cruzada con los ácaros del género *Dermatophagoides* se ha visto que los alérgenos de Bt son antigénicamente diferentes a los del grupo 1. Sin embargo, en un trabajo se comparó la especificidad de los anticuerpos IgE contra Dp y Bt mediante inmunoadsorción de sueros de pacientes alérgicos a los dos ácaros (76). Los resultados indicaron que el 64% de los sueros presentaban anticuerpos IgE especie-específicos para Bt y el 36% reconocieron antígenos de reactividad cruzada entre Bt y Dp. Lo anterior sugiere que de todas maneras existe algún grado de reactividad cruzada entre los alérgenos de las dos especies.

Los ensayos de inhibición del RAST con sueros de pacientes alérgicos a los *Dermatophagoides* también se han empleado para evaluar el grado de reactividad cruzada entre Bt, Df y Ld (83), encontrándose una mayor reactividad cruzada entre Bt y Ld que entre Bt y Df. Otro trabajo, realizado mediante inmunoelectroforesis cruzada (CIE) y radioinmunoelectroforesis cruzada (CRIE), evaluó la reactividad cruzada de algunos de estos ácaros entre sí y con *Tyrophagus putrescentiae* (Tp). Los resultados mostraron que existe una muy baja reactividad cruzada entre Bt y los ácaros Dp, Df y Tp (91). Estas investigaciones indican que Bt es una fuente de muchos alérgenos, siendo la mayoría de ellos especie-específicos.

A diferencia de los *Dermatophagoides* y otros géneros de ácaros, los alérgenos de Bt no se han caracterizado lo suficiente como para agruparlos por sus características estructurales o antigénicas, conocer sus funciones biológicas y predecir su conformación estructural. Tampoco se han producido anticuerpos monoclonales de buena calidad. En el Instituto de Investigaciones Inmuno-

lógicas de la Universidad de Cartagena, se trabaja intensamente en esta dirección.

Distribución de Bt y sus alérgenos

Bt se ha identificado en ciudades como Hong Kong (9), Tampa (71), Sao Paulo (76), Caracas (92), Cartagena (64) y otras; todas ellas de clima tropical y subtropical, confirmando los estudios de Bronswijk en 1973 (14) y de Portus (80) quienes resaltan que Bt se caracteriza por hallarse en dichas regiones. En Hong Kong, se encontró en el 75% de muestras de polvo y, en Tampa, muestra una alta densidad en el polvo casero del piso y colchones. En Estados Unidos también se ha encontrado Bt en New Orleans, San Diego y Delray; en todas estas ciudades cohabita con Bt (33).

La acarofauna de Cartagena se ha investigado con cierto detalle (64); las especies prevalentes son: Bt, Dp, *Acarus siro* (As), *Chortoglyphus arcuatus* (Ca) y *Lepidoglyphus destructor* (Ld). Bt y Dp corresponden al 39,9% y 35,5% del total de ácaros, presentes en el 96% de las muestras de polvo tomadas de las casas de los pacientes alérgicos a ácaros del polvo casero. Con respecto al número total de ácaros, el 84,1% correspondió a Bt y el 68,9% a Dp, lo que indica que estos dos ácaros son la más importante fuente de alérgenos en esta región. Además, en esa ciudad tropical también se han medido los niveles de alérgenos de Bt junto con los del grupo 1 de *Dermatophagoides*. Los de Bt alcanzan los mayores niveles. Al compararlos con la densidad de Bt y Dp en las muestras de polvo, se encontró una correlación estadísticamente significativa (81).

En sitios con estaciones, se ha demostrado que las variaciones estacionales de los niveles de alérgenos influyen en la presentación de los síntomas. Tratando de establecer el comportamiento de los alérgenos de Bt en el ambiente, se midieron los niveles de alérgenos de Bt, de Der p 1 y Der f 1, a partir de muestras de polvo recolectadas mensualmente y durante un año de las casas de pacientes con asma alérgica en Cartagena, utilizando inmunoensayo en dos sitios con anticuerpos monoclonales para el caso de los alérgenos del grupo I y RAST para Bt. Los resultados señalan que las variaciones de estos

alergenos durante el año son mínimas, indicando que los pacientes están expuestos a respirarlos durante todo el año (93).

Los alergenios de Bt como factor de riesgo

Los factores que más predisponen a las personas a desarrollar manifestaciones alérgicas son los genéticos y el grado de exposición a los alergenios. En los sitios donde las condiciones de humedad y temperatura favorecen el crecimiento de los ácaros, las personas genéticamente susceptibles expuestas a altas concentraciones de alergenios, inician una respuesta de hipersensibilidad mediada por IgE. Esta última, al darse por largos períodos, pueden producir el proceso inflamatorio crónico característico del asma y la rinitis. En Cartagena y en la mayoría de los sitios tropicales estudiados, Bt aprovecha las condiciones climáticas convirtiéndose, junto con Dp, en agentes sensibilizadores y, en consecuencia, en factores de riesgo para la adquisición de enfermedades respiratorias. Estudios en salas de urgencias demuestran una sensibilización a Bt del 54,5% en pacientes que ingresaron con ataques agudos de asma. Esta sensibilización fue significativamente diferente a la que presentaron sujetos controles que ingresaron a urgencias por otras razones, la cual fue de 22% (29).

Inmunogenética de la respuesta alérgica Bt

En general, se han hecho pocos estudios acerca del control genético de la respuesta inmunológica contra los alergenios de ácaros domésticos. En nuestro laboratorio hemos analizado la asociación de esta reactividad IgE con alelos del sistema HLA (67, 68). Recientemente averiguamos la posible asociación entre la sensibilidad (respuesta IgE) contra el alergenio recombinante Bt1 y los alelos HLA-DR3 mediante un estudio de casos y controles. Se encontró una asociación estadísticamente significativa, lo que sugiere un papel del DR3 en la predisposición a presentar alergias por alergenios de Bt (79).

Referencias

1. Voorhorst R, Spieksma F, Varekamp H. House dust atopy. In: House dust atopy and the house dust mite *Dermatophagoides pteronyssinus*. Leiden: Scientific Publishing Company, 1969:32-70.
2. Young R, Hart B, Merrett T, et al. House dust mite sensitivity: interaction of genetics and allergen dosage. *Clin Exp Allergy* 1992;22:205-211.
3. Ingram C, Jeffrey I, Symington, et al. Bronchial provocation studies in farmers allergic to storage mites. *Lancet* 1979;22:1330-1332.
4. Cuthbert O, Brighton W, Jeffrey I, et al. Serial IgE levels in allergic farmers related to the mite content of their hay. *Clin Allergy* 1980;10:601-607.
5. Leskinen L, Klen T. Storage mites in the work environment of farmers. *Eur J Resp Dis* 1987;71:101-111.
6. Van-Bronswijk J, Sinha R. Pyroglyphid mites (acarí) and house dust allergy. *J Allergy* 1971;47:31-51.
7. Voorhorst R, Spiekma F, Varekamp H. Biological aspects of the study of *D. pteronyssinus* and the origin of the allergenic factor in house dust. In: House dust atopy and the house dust mite *D. pteronyssinus*. Leyden: Scientific Publishing Company, 1969:72-148.
8. Arlian L. Biology and ecology of house dust mites, *Dermatophagoides* spp. and *Euroglyphus* spp. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 1989;9:339-356.
9. Gabriel M, Cunningham A, Allan W, et al. Mite allergy in Honk Kong. *Clin Allergy* 1982;12:157-171.
10. Terho E, Husman K, Vohlonen I, et al. Allergy to storage mites or cow danger as a cause of rhinitis among finnish dairy farmers. *Allergy* 1985;40:23-26.
11. Korsgaard J, Dahl R, Iversen M, et al. Storage mites as a cause of bronchial asthma in Denmark. *Allergol Immunopathol* 1985;13:143-149.
12. Revsbech P, Andersen G. Storage mite allergy among grain elevator workers. *Allergy* 1987;42:423-429.
13. Terho E, Vohlonen I, Husman K, et al. Sensitization to storage mites and other work-related and common allergens among finnish dairy farmers. *Eur J Resp Dis* 1987;71:165.
14. Van-Bronswijk J, Cock W, Oshima S. The genus *Blomia tropicalis* (acarí: Glycyphagidae). I. Description of *Blomia tropicalis* S.P.N. from house dust in tropical and subtropical regions. *Acarologia* 1973;15:477-489.
15. Van-Bronswijk J, Cock A. The genus *Blomia oudemans* (acarí: Glycyphagidae). II. Comparison of its species. *Acarologia* 1973;15:490-505.
16. Spieksma F. Domestic mites: their role in respiratory allergy. *Clin Exp Allergy* 1991;21:655-660.
17. Krantz G. A manual of acarology, second edition. Covallis: Oregon State University Book Stores, 1978.
18. Platts-Mills T, Mitchell B, Chapman M, et al. Dust mite allergy: its clinical significance. *Hospital Practice* 1988;2:167-178.
19. Colloff M. Practical and theoretical aspects of the ecology of house dust mites (Acarí: Pyroglyphidae) in relation

- to the study of mite-mediated allergy. *Rev Med Vet Entomol* 1991;79:611-630.
20. **Platts-Mills T, Chapman M.** Dust mites: immunology, allergic disease, and environmental control. *J Allergy Clin Immunol* 1987;80:755-773.
 21. **Chapman M.** Mites allergens and asthma. Current opinion in immunology 1990;2:525-530.
 22. **Platts-Mills T, Thomas W, Aalberse R, et al.** Dust mites allergens and asthma: summary report of the Second International Workshop. Brussels: Institute of Allergy, 1990:11-22.
 23. **Blythe M.** Some aspects of the ecological study of the house dust mites. *Brit J Dis Chest* 1976;70:3-31.
 24. **Colloff M, Ayres J, Carswell F, et al.** The control of allergens of dust mites and domestic pets: a position paper. *Clin Exp Allergy* 1992;22:1-28.
 25. **Oshika E, Kuroki Y, Sakiyama Y, et al.** Measurement of IgG subclass antibodies to the group II antigen of Dp (Der p II) in sera from children with bronchial asthma. *Ann Allergy* 1992;69:427-432.
 26. **Platts-Mills T, de Weck A.** Dust mite allergens and asthma: a worldwide problem. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:416-427.
 27. **Luczynska C, Griffin P, Davies R, et al.** Prevalence of specific IgE to storage mites (*A. siro*, *L. destructor* and *T. longior*) in an urban population and crossreactivity with the house dust mite (*D. pteronyssinus*) *Clin Exp Allergy* 1990;20:403-406.
 28. **Puerta L, Fernández-Caldas E, Caraballo L, et al.** Sensitization to *Chortoglyphus arcuatus* and *Aleuroglyphus ovatus* in *Dermatophagoides* spp. allergic individuals. *Clin Exp Allergy* 1993;23:117-123.
 29. **Puerta L, Mercado D, Martínez B, et al.** Emergency room asthma and domestic mites in Cartagena, Colombia. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:354.
 30. **Dybendal T, Vik H, Elsayed S.** Dust from carpeted and smooth floors. *Allergy* 1989;44:401-411.
 31. **Arlan L, Bernstein I, Vyszanski M, et al.** Investigations of culture medium-free house dust mites. IV. Cross antigenicity and allergenicity between the house dust mites *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Dermatophagoides farinae*. *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:467-476.
 32. **Spieksma F.** Mite biology. *Clin RevAllergy* 1990;8:31-49.
 33. **Arlan L, Bernstein D, Bernstein L, et al.** Prevalence of dust mites in the homes of people with asthma living in eight different geographic areas of the United States. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:292-300.
 34. **Marsh D, Goodfriend L, King T, et al.** Allergen nomenclature. *J Allergy Clin Immunol* 1987;80:639-645.
 35. **WHO/IUIS Allergen Nomenclature Subcommittee.** Allergen nomenclature. *ACI News* 1994;6:38-44.
 36. **Thomas WR.** Mite allergens groups I-VII. A catalogue of enzymes. *Clin Exp Allergy* 1993;23:350-353.
 37. **Lind P.** Purification and partial characterization of two major allergens from the house dust mite *Dermatophagoides pteronyssinus*. *J Allergy Clin Immunol* 1985;76:753-758.
 38. **Heyman P, Chapman M, Aalberse R, et al.** 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.
 39. **Steward G, Butcher K, Lees B, et al.** Immunochemical and enzymatic analyses of extracts of the house dust mite *Dermatophagoides pteronyssinus*. *J Allergy Clin Immunol* 1986;77:14-23.
 40. **Baldo B, Donovan G.** House dust mite (*Dermatophagoides* spp.) allergens: research directions and priorities in the 1990s. In: Baldo BA, editor. *Molecular approaches to the study of allergens 1990*:138-158.
 41. **Yasueda H, Mita H, Yui Y, et al.** Comparative analysis of physicochemical and immunological properties of the major allergens from *Dermatophagoides pteronyssinus* and the corresponding allergens from *Dermatophagoides farinae*. *Int Arch Immunol* 1989;88:402-407.
 42. **Lake F, Ward L, Simpson R, et al.** House dust mite-derived amylase: allergenicity and physicochemical characterization. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:1035-1042.
 43. **Editorial.** Mite allergens groups I-VII. A catalogue of enzymes. *Clin Exp Allergy* 1993;23:350-353.
 44. **Baldo B, Ford S, Tovey E.** Toward a definition of the "complete" spectrum and rank order of importance of the allergens from the house dust mite: *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Adv Biosciences* 1989;74:13-31.
 45. **Thomas W, Steward G, Simpson R, et al.** Cloning and expression of DNA coding for the major house dust mite allergen Der p I in *Escherichia coli*. *Int Arch Allergy Immunol* 1988;85:127-129.
 46. **Chua K, Steward G, Thomas W, et al.** Sequence analysis of cDNA coding for a major house dust mite allergen, Der p I. Homology with cysteine proteases. *J Exp Med* 1988;167:175-182.
 47. **Tovey E, Johnson M, Roche A, et al.** Cloning and sequencing of a cDNA expressing a recombinant house dust mite protein that binds human IgE and corresponds to an important low molecular weight allergen. *J Exp Med* 1989;170:1457-1462.
 48. **Chua K, Doyle C, Simpson R, et al.** Isolation of cDNA coding for the major mite allergen Der p II by IgE plaque immunoassay. *Int Arch Allergy Immunol* 1990;91:118-123.
 49. **Chua K, Dilworth R, Thomas W.** Expression of *Dermatophagoides pteronyssinus* allergen, Der p II, in *E. coli* and the binding studies with IgE. *Int Arch Allergy Immunol* 1990;91:124-129.
 50. **Horn N, Lind P.** Selection and characterization of monoclonal antibodies against a major allergen in *Dermato-*

- phagooides pteronyssinus*. Int Arch Allergy Immunol 1987;83:404-409.
51. **Chapman M, Sutherland W, Platts-Mills T.** Recognition of two *Dermatophagooides pteronyssinus*-specific epitopes on antigen P1 by using monoclonal antibodies: binding to each epitope can be inhibited by serum from dust mite-allergic patients. J Immunol 1984;133:2488-2495.
 52. **Chapman M, Heymann P, Sutherland W, et al.** Recognition of species-specific and cross-reacting antigenic determinants on house dust mite (*Dermatophagooides*) allergens using monoclonal antibodies. Int Arch Allergy Immunol 1985;77:166-168.
 53. **Guest editorial.** Mites and the mite allergy as risk factors for asthma. Ann Allergy 1989;63:364-365.
 54. **Platts-Mills T, Chapman M, Pollart S, et al.** Specific allergens evoking immune reactions in the lung: relationship to asthma. Eur Respir J 1991;4(suppl):86-77.
 55. **Pollart S, Chapman M, Platts-Mills T.** Allergen levels inside homes: risk factors for acute asthma attacks. J Allergy Clin Immunol 1989;84:718-725.
 56. **Pollart S, Chapman M, Fiacco M, et al.** Epidemiology of acute asthma: IgE abs to common inhalent allergens as a risk factor for emergency room visits. J Allergy Clin Immunol 1989;83:875-882.
 57. **Fernández-Caldas E.** Mites and cockroaches as a cause of allergic disease in the Southeastern U.S. In: Indoor allergens Exposure and Disease. Orlando: Course Syllabus AAAI, 1992:39-47.
 58. **Lau S, Falkenhorst G, Weber A, et al.** High mite allergen exposure increase the risk of sensitization in atopic children and young adults. J Allergy Clin Immunol 1989;84:718-724.
 59. **Platts-Mills T.** Indoor allergens as risk factors for asthma. In: Indoor allergens exposure and disease. Orlando: Course Syllabus AAAI, 1992:48-54.
 60. **Yasueda H, Mita H, Shida T.** Measurement of allergens associated with dust mite allergy. Int Arch Allergy Immunol 1989;90:182-189.
 61. **Sakaguchi M, Inouye S, Yasueda H, et al.** Measurement of allergens associated with dust mite allergy II. Concentrations of airborne mite allergens (Der I and Der II) in the house. Int Arch Allergy Immunol 1990;90:190-193.
 62. **Colloff M, Steward G, Thompson P.** House dust acarofauna and Der p I equivalent in Australia: the relative importance of *Dermatophagooides pteronyssinus* and *Euroglyphus maynei*. Clin Exp Allergy 1991;21:225-230.
 63. **Charlet L, Mulla S, Sánchez-Medina M.** Domestic acarina of Colombia; *Acaridae*, *Glycyphagidae* and *Cryptostigmata* recovered from house dust. Int J Acar 1978;3:23-31.
 64. **Fernández-Caldas E, Puerta L, Mercado D, et al.** Mite fauna Der p I, Der f I and *Blomia tropicalis* allergens levels in a tropical environment. Clin Exp Allergy 1993;23:292-297.
 65. **Lamb J, Kay A, O'hehir E.** HLA class II restriction specificity of *Dermatophagooides* spp. reactive T lymphocyte clones that support IgE synthesis. Clin Exp Allergy 1989;19:389-393.
 66. **Higgins J, Jonathan L, Steven G, et al.** Peptide-induced nonresponsiveness of HLA-DP restricted human T cells reactive with *Dermatophagooides* spp. (house dust mite). J Allergy Clin Immunol 1992;90:749-756.
 67. **Caraballo L, Hernández M.** HLA haplotype segregation in families with allergic asthma. Tissue antigens 1990;35:182-186.
 68. **Caraballo L, Marrugo J, Jiménez S.** Frequency of DPB1*0401 is significantly decreased in patients with allergic asthma in a mulatto population. Human Immunol 1991;32:157-161.
 69. **O'Brien R, Thomas W, Tait B.** An immunogenetic analysis of T-cell reactive regions on the major allergen from the house dust mite, Der p I, with recombinant truncated fragments. J Allergy Clin Immunol 1994;93:628-634.
 70. **Higgins J, Thorpe C, Hayball J, et al.** Overlapping T-cell epitopes in the group I allergen of *Dermatophagooides* species restricted by HLA-DP and HLA-DR class II molecules. J Allergy Clin Immunol 1994;93:891-899.
 71. **Fernández-Caldas E, Fox R, Bucholtz G, et al.** House dust mite allergy in Florida. Mite survey in households of mite sensitive individuals in Tampa, Florida. Allergy Proc 1990;11:263-267.
 72. **Fernández-Caldas E, Fox R, Trudeau W, et al.** Allergenicity of the mite *Bt*. J Allergy Clin Immunol 1988;88:270.
 73. **Caraballo L, Puerta L, Cuadros G.** Allergenic role of *Blomia tropicalis* in a Caribbean city of Colombia. J Allergy Clin Immunol 1992;89:248.
 74. **Caraballo L, Cadavid A, Mendoza J.** Prevalence of asthma in a tropical city of Colombia. Ann Allergy 1992;68:525-529.
 75. **Rosario N.** Skin test sensitivity to the tropical dust mite *Blomia*. J Allergy Clin Immunol 1992;89:259.
 76. **Arruda K, Rizzo C, Chapman M, et al.** Exposure and sensitization to dust mite allergens among asthmatic children in Sao Paulo, Brazil. Clin Exp Allergy 1991;21:433-439.
 77. **Trudeau W, Fernández-Caldas E, Dong K, et al.** Molecular weights and isoelectric points of *Blomia tropicalis* allergens. J Allergy Clin Immunol 1992;89:241.
 78. **Mercado D, Puerta L, Caraballo L.** Immunochemical study of allergens of *Blomia tropicalis* by isoelectrofocusing and immunoblotting. J Allergy Clin Immunol 1992;89:150.
 79. **Caraballo L, Puerta L, Jiménez S, et al.** An immunogenetic study of the IgE responsiveness to allergens of

- Blomia tropicalis* (Bt) in patients with allergic asthma. J Allergy Clin Immunol 1993;91:335.
80. **Portus M, Blasco C, Fontarnau R.** Presencia en España de *Blomia tropicalis*, Bronswijk, Cock y Oshima, 1973 (Glycyphagidae, sarcoptiformes) y estudio de su morfología al S.E.M. Rev Iber Parasitol 1976;36:175-180.
 81. **Puerta L, Fernández-Caldas E, Mercado D, et al.** *Blomia tropicalis*, Der p I and Der f I allergens levels in house dust samples in Cartagena. J Allergy Clin Immunol 1992;89:316.
 82. **Marrugo J, Pérez L, Puerta L, et al.** The prevalence of allergen specific IgE response in patients with rhinitis. J Allergy Clin Immunol 1993;91:199.
 83. **Puerta L, Fernández-Caldas E, Caraballo L, et al.** Sensitization to *Blomia tropicalis* and *Lepidoglyphus destructor* in *Dermatophagoides* spp-allergic individuals. J Allergy Clin Immunol 1991;88:943-50.
 84. **Fernández-Caldas E, Baena-Cagnani C, López M, et al.** Cutaneous sensitivity to six mite species in asthmatic patients from five Latin American countries. J Invest Allergol Clin Immunol 1993;3:245:249.
 85. **Puerta L, Fernández-Caldas E, Lockey R, et al.** Mite allergy in the tropics: sensitization to six domestic mite species in Cartagena, Colombia. J Invest Allergol Clin Immunol 1993;3:198-204.
 86. **Barnes K, Marrugo J, Anderson M, et al.** *Blomia tropicalis* (BT) as an indicator of asthma in a tropical developing society. J Allergy Clin Immunol 1994;93:255.
 87. **Barnes K, Marrugo J, Freidhoff L, et al.** Sensitivity to *Blomia tropicalis* among allergic individuals in Barbados. West Indian Medical Journal 1994;43:16.
 88. **Barnes K, Avjioglu A, Marrugo J, et al.** IgE antibodies to four mite allergens in atopics and non-atopics living in Barbados. West Indian Medical Journal 1994;43:45.
 89. **Caraballo L, Puerta L, Martínez B, et al.** Identification of the allergens from the mite *Blomia tropicalis*. Clin Exp Allergy 1994. En prensa.
 90. **Caraballo L, Avjioglu A, Marrugo J, et al.** Sequence and immunological studies on acDNA clone of *Blomia tropicalis*. J Allergy Clin Immunol 1994;93:205.
 91. **Arlían L, Vyszenski-Moher D, Fernández-Caldas E.** Allergenicity of the mite *Blomia tropicalis*. J Allergy Clin Immunol 1993;91:1042-1050.
 92. **Hurtado I, Parini M.** House dust mites in Caracas, Venezuela. Ann Allergy 1987;59:128-130.
 93. **Puerta L, Fernández-Caldas E, Mercado D, et al.** Seasonal variations of *Blomia tropicalis*, Der p I, Der f I, and *Dermatophagoides* spp. allergens in the tropics. J Allergy Clin Immunol 1994;93:255.