

UNIVERSIDAD
DE
CANTABRIA

FACULTAD
DE
MEDICINA

DEPARTAMENTO
MEDICINA Y
PSIQUIATRÍA



TESIS DOCTORAL

**OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DIAGNÓSTICO
ALERGOLÓGICO EN LOS PACIENTES ALÉRGICOS A
ÁCAROS. APLICACIÓN Y UTILIDAD DEL
DIAGNÓSTICO BASADO EN COMPONENTES
MOLECULARES**

Directores: Dr. D. JOSÉ ANTONIO AMADO SEÑARÍS

Dr. D. MARCOS LÓPEZ HOYOS

Doctorando: D. FERNANDO RODRÍGUEZ FERNÁNDEZ

Santander, 2013

A mi esposa, Silvia y a mis hijos Jaime y Sara, por su paciencia y tolerancia con mis "ausencias" y agobios.

A mis padres, José y Nori y a mi hermano José Pedro, por estar ahí.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mis directores de tesis, los Dres. López Hoyos y Amado Señarís, el interés y dedicación que han mostrado en la elaboración de este trabajo. Gracias por sus ánimos, consejos, correcciones y gracias por su disponibilidad.

Gracias a laboratorios ALK-Abelló por su ayuda moral y material así como por su apoyo científico. Sin su ánimo y ayuda hubiera sido imposible la realización de este proyecto. Muy especial agradecimiento a Pilar Rico y María Arina por su inagotable colaboración. Gracias también a Santiago Martín, Domingo Barber y Manuel Lombardero. Muchas gracias a Paloma Mariño por ayudarme en la elaboración y maquetación de este manuscrito y por suplir mi inutilidad con su habilidad y destreza.

Gracias al Servicio de Alergología por la colaboración en la realización de las técnicas diagnósticas *in vivo*, por la meticulosidad mostrada en su aplicación e interpretación, así como en la obtención de los sueros de los pacientes.

Gracias a todos los pacientes que han aceptado participar en el proyecto, por su disposición y tolerancia con las molestias ocasionadas.

Quiero dar las gracias muy especialmente al Dr. Pedro Muñoz, por ofrecerme su amistad, su anónima colaboración y por su eterna paciencia. Muchas gracias por su comprensión con mis múltiples ignorancias y por poner a mi disposición su infinita sabiduría.

Yo únicamente he puesto mi tiempo y mi trabajo.

ABREVIATURAS

A. Siro: *Ácarus siro*

AUC: Area under the curve. Area bajo la curva

B. tropicalis: *Blomia tropicalis*

C. arcuatus: *Chortoglyphus arcuatus*

CRD: Cuaderno de recogida de datos

DE: Desviación estándar

D. farinae: *Dermatophagoides farinae*

DMP: Diámetro medio de pápula en el prick test

D. pteronyssinus: *Dermatophagoides pteronyssinus*

E. maynei: *Euroglyphus maynei*

G. domesticus: *Glycyphagus domesticus*

HUMV: Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

IC: Intervalo de confianza

IgE: Inmunoglobulina E

L. destructor: *Lepidoglyphus destructor*

PMP: Partícula paramagnética

RIC: Rango intercuartílico

RLU: Unidades relativas de luz

ROC: *Receiver Operating Characteristic*. Características operativas del receptor

SPT: *Skin prick test*. Técnica de puntura en las pruebas cutáneas

T. putrescentiae: *Tyrophagus Putrescentiae*

UB: Unidades biológicas

ÍNDICE

| | |
|--|-----------|
| 1. INTRODUCCIÓN | 1 |
| 1.1. Los ácaros como fuente de alérgenos de interior | 1 |
| 1.1.1. Exposición a los ácaros en los domicilios..... | 1 |
| 1.1.2. Taxonomía de los ácaros..... | 2 |
| 1.1.3. Componentes moleculares alérgicos de los ácaros | 4 |
| 1.1.4. Reacciones cruzadas de los alérgenos de los ácaros | 8 |
| 1.2 Los ácaros y las enfermedades alérgicas | 10 |
| 1.2.1. Papel de la exposición en la sensibilización a los ácaros. | 10 |
| 1.2.2. Sensibilización a los ácaros y las enfermedades alérgicas..... | 12 |
| 1.3. Importancia de la alergia a los ácaros en Cantabria | 13 |
| 1.4. Diagnóstico etiológico de las enfermedades alérgicas | 15 |
| 1.4.1. Evolución histórica | 15 |
| 1.4.2. Diagnóstico por componentes moleculares | 17 |
| | |
| 2. HIPÓTESIS | 21 |
| | |
| 3. OBJETIVOS | 23 |
| 3.1. Objetivos principales | 23 |
| 3.2. Objetivos secundarios | 23 |
| 3.3. Objetivos exploratorios | 23 |
| | |
| 4. MATERIAL Y MÉTODOS | 25 |
| 4.1. Diseño del estudio | 25 |
| 4.2. Pacientes | 25 |
| 4.2.1. Ámbito del estudio..... | 25 |
| 4.2.2. Criterios de inclusión | 25 |
| 4.2.3. Criterios de exclusión..... | 26 |
| 4.2.4. Pérdida de pacientes | 26 |
| 4.2.5. Procedimiento de confidencialidad | 27 |
| 4.3. Pruebas cutáneas | 27 |
| 4.4. Determinaciones de IgE específica sérica | 29 |
| 4.4.1. IgE específica frente a extractos totales | 29 |
| 4.4.2. IgE específica frente a componentes moleculares | 29 |
| 4.5. Cuantificación de los alérgenos en las muestras de polvo doméstico | 32 |
| 4.6. Procesamiento de datos y análisis estadístico | 33 |

| | |
|---|-----------|
| 5. RESULTADOS | 35 |
| 5.1. Datos descriptivos | 35 |
| 5.1.1. Datos socio-demográficos | 35 |
| 5.1.2. Datos clínicos..... | 36 |
| 5.1.3. Diagnóstico convencional..... | 37 |
| 5.1.3.1. Pruebas cutáneas | 37 |
| 5.1.3.2. Determinaciones de IgE específica | 41 |
| 5.1.4. Diagnóstico por componentes moleculares..... | 42 |
| 5.1.5. Cuantificación alérgenos en polvo doméstico | 45 |
| 5.2. Comparación entre datos analíticos | 46 |
| 5.2.1. Medidas de correlación | 46 |
| 5.2.2. Medidas de concordancia | 52 |
| 5.2.2.1. Tablas de contingencia | 52 |
| 5.2.2.2. Curvas Característica Operativa del Receptor..... | 58 |
| 6. DISCUSIÓN | 65 |
| 6.1. Sensibilización a los ácaros y a sus alérgenos mayoritarios. | |
| Reactividad cruzada | 65 |
| 6.2. Discordancia entre el nivel de exposición ambiental y el grado de sensibilización a los alérgenos | 69 |
| 6.3. Verificación de la composición de los extractos para inmunoterapia | 70 |
| 6.4. Puntos óptimos de corte en el diagnóstico tradicional | 72 |
| 6.5. Limitaciones del estudio | 77 |
| 7. CONCLUSIONES | 79 |
| 8. BIBLIOGRAFÍA | 81 |
| 9. ANEXOS | |
| 9.1. Aprobación Comité Ético de Investigación Clínica de Cantabria | |
| 9.2. Hoja de información al paciente | |
| 9.3. Consentimiento informado | |
| 9.4. Cuaderno de recogida de datos | |
| 9.5. Gráficos de dispersión | |
| 9.6. Curvas Característica Operativa del Receptor | |
| 9.7. Comunicación a Congreso Academia Americana de Alergia | |

1.

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. LOS ÁCAROS COMO FUENTE DE ALÉRGENOS DE INTERIOR

1.1.1. Exposición a los ácaros en los domicilios.

En la actualidad la vida en los países industrializados se desarrolla en su mayor parte en el interior de edificios y viviendas. De este estilo de vida se deriva la importancia que han adquirido las sustancias que componen y se vehiculan en el aire respirable de estos espacios cerrados, de manera que su calidad y composición es muy importante en la salud y especialmente en el desarrollo de las enfermedades alérgicas. El polvo de los domicilios está compuesto por numerosas sustancias de naturaleza tanto orgánica como inorgánica, algunas de ellas con capacidad alérgica, entre las que se encuentran bacterias, epitelios, esporas de hongos, pólenes, fibras, restos de alimentos, insectos y ácaros. El significado del polvo de casa como alérgeno fue descrito inicialmente por Kern hace 90 años al observar que muchos pacientes con asma y rinitis reaccionaban con formación de pápulas eritematosas ante la inoculación en la piel de extractos de polvo de sus domicilios (Kern RA 1921). En los años 60 estudios realizados con polvo obtenido de viviendas en Holanda identificaron al ácaro *Dermatophagoides pteronyssinus* (*D. pteronyssinus*) como el principal responsable de la actividad alérgica del polvo doméstico (Voorhorst R y cols. 1964 y 1967).

Los ácaros precisan de un balance hídrico muy crítico con una extrema facilidad para la deshidratación consiguiendo la regulación osmótica gracias a la captación de agua procedente del aire, de esta manera los principales factores ambientales que influyen en su presencia en los domicilios son la temperatura y humedad relativa (Platts Mills TAE 2009). Para el *D. pteronyssinus* las condiciones óptimas son una temperatura superior a 25 °C y una humedad relativa por encima del 75%. Estas condiciones favorables para su desarrollo en los domicilios las encuentran en lugares de clima templado y húmedo (Arlian LG 1985).

Los ácaros del género *Dermatophagoides* conviven con el hombre, ya que su fuente alimentaria principal la constituyen las escamas dérmicas humanas. Los alérgenos

de los ácaros se acumulan en muchas zonas del interior de las viviendas donde se desarrolla la actividad humana, incluyendo colchones, mantas, alfombras, sofás, ropas, etc. Los colchones y almohadas de las camas aportan unas condiciones ideales de humedad, temperatura y alimentación gracias al calor corporal, transpiración y abundante presencia de residuos dérmicos de sus ocupantes, por lo que representan su hábitat ideal (Fernández Caldas E y cols. 2005). Aunque en ciertas épocas del año las condiciones ambientales de los domicilios no sean tan favorables para su crecimiento, como sucede con el empleo de la calefacción en invierno, las partículas alergénicas de los ácaros pueden permanecer en el ambiente durante periodos de tiempo prolongados. Por este motivo con frecuencia los pacientes alérgicos presentan síntomas perennes y evolucionan de manera crónica.

Las heces constituyen la principal fuente de alérgenos de los ácaros. Son partículas relativamente grandes con un diámetro mayor de 10 μm que permanecen únicamente unos 20 minutos en suspensión tras la realización de las labores domésticas como aspirar o barrer y que difícilmente alcanzan las vías respiratorias periféricas. Sin embargo, la membrana de las heces no es impermeable y pueden liberarse partículas pequeñas (Tovey ER y cols. 1981). Se han detectado alérgenos de ácaros en partículas muy pequeñas, menores de 1 μm (Sakaguchi M 1989) las cuales permanecen en el ambiente durante periodos más prolongados. Estas pequeñas partículas alergénicas pueden alcanzar las vías respiratorias más distales, detectándose alérgenos de ácaros en lavados broncoalveolares de niños asmáticos (Ferguson P y col. 1995).

1.1.2. Taxonomía de los ácaros

Los ácaros son artrópodos quelicerados que pertenecen a la clase de los arácnidos. Se han descrito más de 40.000 especies, aunque sólo una veintena de ellos están relacionados con enfermedades alérgicas. Los más importantes desde el punto de vista alergológico son los que se encuentran en los domicilios y pertenecen a la familia *Pyroglyphidae*. Dentro de esta familia se incluye el género *Dermatophagoides*, compuesto por varias especies entre las que destaca el *D. pteronyssinus* (figura 1), que es el ácaro más frecuente en Europa, seguido por el *Dermatophagoides farinae* (*D. farinae*), el cual predomina en Estados Unidos y Japón, mientras que en zonas del Caribe

lo hace el *Dermatophagoides siboney* y el *Dermatophagoides microceras*. También pertenece a esta familia el género *Euroglyphus* con una sola especie relevante, el *Euroglyphus maynei* (*E. maynei*). Existen otras familias con importancia alergológica como la *Glycyphagidae*, entre los que destacan el *Lepidoglyphus destructor* (*L. destructor*) (figura 2), *Blomia tropicalis* (*B. tropicalis*) y *Glycyphagus domesticus* (*G. domesticus*), la familia *Acaridae* con las especies *Acarus siro* (*A. siro*) y *Tyrophaghus putrescentiae* (*T. putrescentiae*) como más destacadas, y la familia *Chortoglyphidae* al cual pertenece el *Chortoglyphus arcuatus* (*C. arcuatus*).

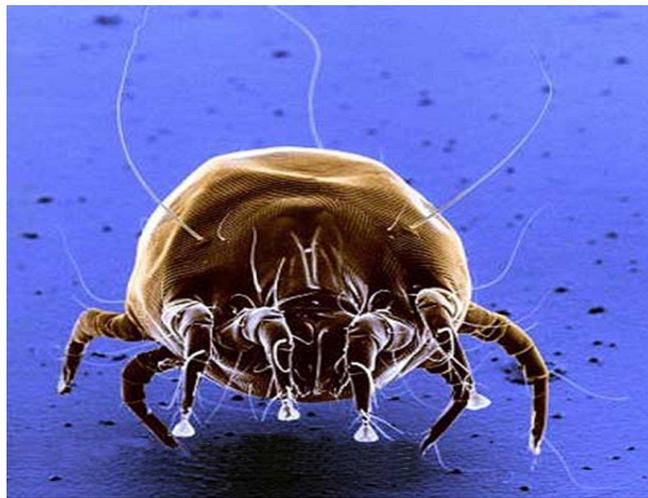


Figura 1: *D. pteronyssinus* (imagen cedida por ALK-Abelló)



Figura 2: *L. destructor* (imagen cedida por ALK-Abelló)

Tradicionalmente se reservaba el término de “ácaros del polvo de casa” a los hallados en las viviendas, haciendo mención a los pertenecientes a la familia

Pyroglyphidae, en especial al *D. pteronyssinus* y *D. farinae*, y se utilizaba el término “ácaros de depósito o de almacenamiento” para designar a las otras familias las cuales se hallaban en almacenes y depósitos de grano o harina y afectaban a los trabajadores causando una enfermedad ocupacional (Blainey AD y cols. 1989; Armentia A y cols. 1992). Hoy en día es bien conocido el hecho de que la exposición a algunos de estos ácaros también sucede en las viviendas, especialmente en aquellas con elevada humedad relativa.

Los ácaros de depósito precisan para su crecimiento óptimo unos niveles más altos de humedad ambiental, proliferando en casas con presencia de hongos en las paredes, de los que además pueden alimentarse (Iversen M y col. 1990; Tee RD 1994). Varias especies de ácaros de almacén han sido identificadas en el polvo de muchas casas, formando parte de la fauna acarina domiciliaria habitual. Así pues, el término “ácaros domésticos” se aplica actualmente a todas las especies de ácaros que se pueden encontrar en el medio ambiente doméstico y causar patologías alérgicas como el asma bronquial (Kroidl RF y cols. 2007).

La fauna acarina predominante es diferente según determinadas circunstancias locales que favorezcan el desarrollo de una determinada especie, como pueden ser el nivel de humedad, temperatura y existencia de almacenes de cereales próximos a las viviendas. En nuestro país los ácaros domésticos se distribuyen de manera heterogénea. De esta manera, en zonas del sur de España abunda el *G. domesticus* (Arias Irigoyen J y cols. 2007), en las islas Canarias el ácaro de depósito más frecuente es la *B. Tropicalis* (García Robaina JC y cols. 2003), mientras que en el norte del país, como se ha objetivado en Galicia, se detectan elevados niveles de *L. destructor* (Vidal C y cols. 1997 y 2004; Marcos C y cols. 1999; Boquete M y cols. 2000).

1.1.3. Moléculas alergénicas de los ácaros

En los ácaros se han descrito varias moléculas con capacidad alergénica, es decir, con capacidad de inducir una respuesta inmune mediada por IgE. En 1980, utilizando técnicas con anticuerpos policlonales, se purificó el primer alérgeno de los ácaros del polvo, el Der p1 del *D. pteronyssinus* (Chapman MD y cols. 1980). Pocos años después se

consiguió clonar la secuencia completa y se identificó su naturaleza enzimática como cisteín proteasa (Chua KY y cols. 1988). Desde entonces, y en especial en los últimos años, ha tenido lugar un progreso notable en la identificación de las características moleculares de los alérgenos en general y de los ácaros en particular.

Hasta la fecha se han descrito 23 grupos de alérgenos de los ácaros. Estos alérgenos se pueden obtener de manera natural purificando los extractos acuosos, dando lugar a los alérgenos nativos o, una vez aislada su secuencia de nucleótidos y aminoácidos, produciendo los alérgenos recombinantes mediante técnicas de ingeniería genética (Fernández-Caldas E y cols. 2004). La mayoría tienen naturaleza proteica y su peso molecular oscila entre los 3 y los 100 kDa. A esta diversidad molecular se le añade la existencia de polimorfismos en las secuencias de aminoácidos de estos alérgenos que pueden afectar a la unión con los anticuerpos o interacción con los linfocitos T (Smith WA y cols. 2001; Piboonpocanun S y cols. 2006). En el caso de las variantes detectadas en la molécula Lep d 2, Lep d 2.0101 y Lep d 2.0201, éstas parecen no tener relevancia en la respuesta inmune (Kaiser L y cols. 2003).

No todos estos alérgenos tienen la misma importancia desde el punto de vista alergológico. Denominamos alérgenos principales o mayoritarios a aquellos que son reconocidos por más del 50% de los sujetos sensibilizados al extracto al cual pertenece el alérgeno. Por otro lado, reservamos el término de alérgenos secundarios o minoritarios para aquellos reconocidos por un porcentaje menor de la población. En el *D. pteronyssinus* los alérgenos más importantes son el Der p1 y Der p2, los cuales son reconocidos por el 80-90% de los individuos alérgicos a este ácaro (Meyer CH y cols. 1994; Fernández-Caldas E y cols. 2008). Estos alérgenos se consideran los marcadores específicos de sensibilización a los ácaros del polvo doméstico (Thomas WR y cols. 2002) y pueden utilizarse como indicadores de utilidad de la inmunoterapia específica (Pittner G y cols. 2004).

En relación con los ácaros de depósito, se ha observado que la mayoría de los pacientes sensibilizados al *L. destructor* lo están al componente molecular Lep d2 (inicialmente denominado Lep d1) (Johansson E y cols. 1991; Ventas P. y cols. 1992),

siendo reconocido por aproximadamente el 90% de los pacientes (Varela J y cols. 1994). Estudios posteriores de Johansson y cols. (1999) han detectado IgE específicas a este alérgeno en el 73% de los pacientes alérgicos a *L. destructor*. Se trata por consiguiente del alérgeno mayoritario de este ácaro y, al igual que sucede con el *D. pteronyssinus*, podría utilizarse como marcador de sensibilización a *L. destructor*.

Los alérgenos también se pueden clasificar en función de su actividad biológica y así podemos distinguir:

- Alérgenos con actividad enzimática, al cual pertenecen los grupos 1, 3, 4, 6, 8, 9 y 15. Destaca el Der p1, alérgeno mayoritario del *D. pteronyssinus* con un peso molecular de 25 kDa. Entre otras funciones, favorecen la inmunogenicidad de los ácaros al aumentar la permeabilidad de las mucosas y favorecer la penetración del antígeno (Wan H y cols 2001).
- Alérgenos con propiedades de ligandos. Incluye los grupos 2, 13, 14 y 16. Los alérgenos del grupo 2 son los más ubicuos y están presentes en todas las especies de ácaros siendo los principales responsables de la reactividad cruzada entre los ácaros (Thomas WR y cols. 2002). Gafvelin G y cols. (2001) concluyen que las estructuras terciarias de los alérgenos del grupo 2 de las diferentes especies de ácaros son esencialmente idénticas y la mayoría de las diferencias residen en cambios en la secuencia de aminoácidos de las cadenas laterales de la superficie de la molécula alergénica, las cuales son más accesibles a los anticuerpos IgE. Entre estos alérgenos destacan el Der p2 y Lep d2, alérgenos mayoritarios del *D. pteronyssinus* y *L. destructor* respectivamente. Tienen un peso molecular aproximado de 14 kDa. Se comportan como fijadores de lípidos y proteínas de transporte (Derewenda U y cols. 2002). El Der p2 parece ser un potente inmunógeno con propiedades auto-adyuvantes como consecuencia de su homología estructural y funcional con el MD-2, lipopolisacárido con capacidad de unión a los receptores Toll-like 4, básicos para el desarrollo de las respuestas inmunológicas (Hammad H y cols. 2009; Trompette A y cols. 2009).

- Alérgenos con actividad sobre el citoesqueleto. Incluye los grupos 10 y 11, que corresponden a la tropomiosina y paramiosina respectivamente. Participan en la contracción muscular de los invertebrados. El Der p10 tiene una elevada homología con la tropomiosina de otros invertebrados como crustáceos y moluscos, pudiendo comportarse como un panalérgeno (Reese G y cols. 1999). Según diferentes autores (Lopata AI y col. 2009; Fernandes J y cols. 2003) este alérgeno puede estar en el origen de la mayor frecuencia de sensibilización al marisco observada en los pacientes alérgicos a los ácaros. De igual manera se le atribuye un papel en la reactividad cruzada existente entre ácaros alejados en la escala taxonómica (Yi FC y cols. 2002).
- Alérgenos con actividad biológica desconocida, al cual pertenecen los grupos 5, 7 y 12. Entre ellos se encuentra el Blo t 5, el cual se comporta como alérgeno mayoritario en los pacientes sensibilizados a *B. tropicalis*, ácaro predominante en zonas próximas a los trópicos (Tsai JJ y cols. 2003). Presenta una reactividad cruzada parcial con *D. pteronyssinus* y su presencia podría indicar una polisensibilización a varias especies de ácaros (Caraballo y cols. 1998).
- Nuevos alérgenos clonados. En algunas especies de ácaros se han identificado los grupos 17, 18, 19, 20, proteínas con funciones biológicas diversas y generalmente reconocidas por un número más reducido de personas sensibilizadas. El Der p18, al igual que el Der p 15, parece tener actividad como quitinasa (O'neil SE y cols. 2006). Otros alérgenos secuenciados son proteínas homólogas a las alfa-tubulinas, proteínas estructurales del citoesqueleto con una gran conservación en la secuencia de aminoácidos, que se han identificado en el *L. destructor* (Saarne T y cols. 2003) y *T. putrescentiae* (Jeong KY y cols. 2005), aunque con unas frecuencias de reconocimiento muy bajas, próximas al 10%. En los últimos años se han aislado en el *D. pteronyssinus* el Der p 21 (Weghofer M y cols. 2008) y el Der p22, de función desconocida. Muy recientemente se ha identificado en el aparato digestivo y heces de este ácaro el Der p23, al cual se le atribuye una importante actividad alérgica y relevancia clínica (Weghofer M y cols. 2013). El progreso de las nuevas técnicas de ingeniería genética hace

posible el avance en la identificación y clonación de diferentes proteínas alergénicas y es seguro que en un futuro próximo se identificarán nuevos alérgenos.

1.1.4. Reacciones cruzadas de los alérgenos de los ácaros

La reactividad cruzada existe cuando diferentes proteínas muestran cierto grado de homología, conteniendo secuencias polipeptídicas comunes a nivel de los epítomos o determinantes antigénicos (lugares donde se unen a los anticuerpos IgE en el caso de los alérgenos). En los individuos alérgicos es frecuente la existencia de sensibilización a diferentes ácaros (van der Heide S y cols. 1998; Sade K y cols. 2010). Aunque los ácaros tienen alérgenos específicos, también comparten moléculas alergénicas. Este hecho explica la existencia de cierta reactividad cruzada, especialmente en las especies más relacionadas taxonómicamente. Ante la presencia de múltiples sensibilizaciones a diferentes extractos de ácaros se hace necesario diferenciar la polisensibilización real de la derivada de la reactividad cruzada por la existencia de epítomos comunes.

Existen en la literatura médica múltiples estudios sobre la reactividad cruzada entre los diferentes tipos de ácaros. Esta parece ser más marcada en los pertenecientes a una misma familia y a un mismo grupo de alérgenos. Está bien documentado el alto grado de reactividad cruzada entre los ácaros de la familia *Pyroglyphidae* (*D. pteronyssinus*, *D. farinae* y *E. maynei*) implicando a varios alérgenos, en especial a los del grupo 2 (Yascuda H y cols. 1989; Smith AM y cols. 2001), los cuales presentan una homología del 88% (Ovsyannikova IG y cols. 1994). También se ha encontrado reactividad cruzada entre los ácaros de la familia *Glycyphagidae* (*L. destructor*, *B. tropicalis* y *G. domesticus*), implicando, al igual que los anteriores, al grupo 2 de alérgenos (Johansson E y cols. 1997). Esta reactividad cruzada no se limita a los ácaros de la misma familia, de manera que también se ha detectado, aunque en menor cuantía, entre ácaros más alejados taxonómicamente, mostrando unas homologías en las secuencias polipeptídicas en torno al 40% (van Hage-Hamsten M y col. 1998). Mediante técnicas de inhibición de radio-inmuno-ensayo empleando extractos completos de diferentes ácaros, varios autores (Luczynska CM y cols. 1990; Ebner y cols. 1994; van der Heide S y cols. 1998) encuentran diferentes grados de reactividad cruzada entre *D. pteronyssinus* y

diferentes ácaros de depósito. Mueller y cols. (1998) empleando sofisticadas técnicas de cristalografía y resonancia magnética de modelado molecular, objetivan homologías en el grupo 2 de alérgenos. Se ha publicado una reactividad cruzada parcial entre el *D. pteronyssinus* y otros ácaros de almacenamiento como *B. tropicalis* (Puerta L y cols. 1991), *G. domesticus* (Arias-Irigoyen J y cols. 2007); *L. destructor* (Olsson S col. 2000) y *T. putrescentiae* (Park JW y cols. 1999).

El fenómeno de reactividad cruzada no se limita a un mismo grupo de alérgenos y, de este modo, existe también reactividad cruzada de los ácaros con otros componentes del reino animal (Sidenius KE y cols. 2001) con posible implicación de los panalérgenos. Éstos consisten en estructuras proteicas homólogas que contienen epítomos alergénicos conservados a través de diferentes especies de plantas o animales. Dichas proteínas, denominadas panalergénicas, están ampliamente extendidas e implicadas en funciones biológicas importantes, por lo que sus secuencias y estructuras están altamente conservadas. Clínicamente esto se traduce en fenómenos de reactividad cruzada entre especies que pueden incluso ser filogenéticamente muy distintas. Entre estas proteínas panalergénicas se encuentra la tropomiosina, presente en el tejido muscular y con un peso molecular aproximado de 36 KDa (Reese G y cols. 1999). Es bien conocido el hecho de que las personas sensibilizadas a los ácaros del género *Dermatophagoides* pueden presentar síntomas al ingerir crustáceos y moluscos. Como se comentó previamente (Lopata AI y col. 2009; Fernandes J y cols. 2003), la tropomiosina parece estar en el origen de este fenómeno al presentar una elevada homología el alérgeno del grupo 10 del *D. pteronyssinus* (Der p 10) y el Pen a1 (tropomiosina de la gamba). Esta identidad en las secuencias polipeptídicas de las tropomiosinas también puede explicar el hecho observado por algunos autores de que algunos pacientes que siguen tratamiento de inmunoterapia con ácaros puedan desarrollar una sensibilización a marisco (van Ree R y cols. 1996; Pagno GB y cols. 2002; Antonicelli L y col. 2003).

Pacientes alérgicos a *D. pteronyssinus* pueden presentar reacciones con la ingestión de caracoles de tierra. En este caso, además de la tropomiosina, parecen otras moléculas como la hemocianina, proteína transportadora de oxígeno, las responsables

de la reactividad cruzada con algunos alérgenos minoritarios de los ácaros como Der p 4,5, 6 y 7 (Guilloux L y cols. 1998).

Se ha estudiado la existencia de reacción cruzada entre el parásito *Anisakis simplex* y diferentes ácaros, aunque su relevancia clínica debe ser evaluada más en detalle (Johansson E y cols. 2001). Ésta parece ser más acentuada para el *Acaro siro* y sensiblemente menor para *L. destructor*, *T. putrescentiae* y *D. pteronyssinus*. La tropomiosina, además de otros alérgenos, parece estar implicada en este fenómeno (Lorenzo S y cols. 2000).

Aunque de significado clínico incierto también es conocida la reactividad cruzada de los ácaros con alérgenos de cucaracha, ácaro de la sarna y mosquito (Sidenius KE y cols. 2001). Como en los casos anteriores, la tropomiosina, además de otras proteínas, puede estar en el origen de este hallazgo.

1.2. LOS ÁCAROS Y LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS

Como se ha comentado previamente, en los países industrializados pasamos la inmensa mayoría del tiempo en espacios cerrados. Este estilo de vida hace que nuestro aparato respiratorio esté muy expuesto a las sustancias vehiculadas en el aire del interior de los edificios. Los principales alérgenos de interior lo constituyen los ácaros del polvo doméstico. Así pues, no es de extrañar que estos ácaros representen el principal agente etiológico de la alergia respiratoria perenne, causando patologías como el asma bronquial y la rinoconjuntivitis (Platts-Mills TAE y cols. 1987 y 1992).

1.2.1. Papel de la exposición en la sensibilización a los ácaros.

Los ácaros están presentes en la inmensa mayoría de las viviendas. Sus alérgenos están asociados a partículas relativamente grandes, superiores a 10 µm de diámetro, por lo que se detectan en muy pequeñas cantidades en el aire. Sin embargo, la concentración en el aire respirable del interior de los domicilios se incrementa exponencialmente con las turbulencias surgidas al realizar ciertas tareas domésticas como barrer, vaciar armarios etc., con las cuales permanecen las partículas alérgicas

en suspensión durante varios minutos. Parece ser que existe una relación dosis-respuesta entre los niveles ambientales de alérgenos de ácaros y la sensibilización a los mismos (Illi S y cols. 2006). Se ha establecido en 100 ácaros/gramo de polvo o 2 µg de alérgenos del grupo I (Der p1+Der f1)/gramo de polvo la concentración umbral capaz de inducir sensibilización en personas genéticamente predispuestas (Platts-Mills TAE y cols. 1997). Una exposición a 10 µg de Der p1/gramo de polvo puede considerarse un riesgo mayor para el desarrollo de sensibilización y asma en este tipo de individuos. Estudios posteriores han cuestionado sin embargo la existencia de esta relación lineal dosis-respuesta (Tovey E y cols. 2008).

La sensibilización a los ácaros ocurre principalmente en los primeros años de vida, precediendo habitualmente a la aparición de los síntomas alérgicos. La carga genética del individuo y su predisposición atópica parece desempeñar un papel trascendente en el desarrollo de la alergia respiratoria. Así pues, dejando aparte la predisposición genética, parece fundamental intentar reducir la exposición a los ácaros antes de que la sensibilización se establezca, con el objetivo de reducir la probabilidad de desarrollar la patología alérgica (Carrillo T y cols. 2009).

Esta relación entre nivel de exposición y grado de sensibilización no se cumple de igual manera para los diferentes alérgenos. Es conocido el hecho de que convivir desde los primeros años de vida con gatos y perros supone una probabilidad menor de desarrollar sensibilización a los mismos. Parece ser que todos los alérgenos de interior no se comportan de modo similar. De esta manera, los alérgenos de mamíferos como gatos y perros, que son de pequeño tamaño (2-15 µm) y permanecen de manera continua en el aire, desarrollan frecuentemente una tolerancia a los mismos con modificación de la respuesta Th2 hacia Th1 y producción de inmunoglobulinas de clase IgG (Platts-Mills TAE y cols. 2001). Por el contrario, los alérgenos de los ácaros, al ser de mayor tamaño y presentar picos de exposición con ciertas actividades, inducen fenómenos de sensibilización, generando anticuerpos IgE, en relación directa con la cantidad presente en el aire de las viviendas (Erwin EA y cols. 2007).

1.2.2. Sensibilización a los ácaros y enfermedades alérgicas

Los ácaros constituyen un agente etológico de primer orden en el desarrollo de las enfermedades alérgicas del aparato respiratorio. Grandes esfuerzos de investigación y estudio se destinan a su mejor conocimiento y manejo con aparición de numerosas publicaciones sobre este tema. La Organización Mundial de la Salud ha considerado la alergia a los ácaros y su repercusión en el asma como un problema de índole mundial (Platts-Mills TAE y cols. 1989).

Está ampliamente documentado el papel de los ácaros en la etiología y en la evolución de la enfermedad asmática (Sporik R y cols. 1990; Chan-Yeung M y cols. 1995; Henderson FW y cols. 1995). Es bien conocida la importancia de la exposición a los ácaros, en zonas de clima propicio, en la patogenia de las enfermedades alérgicas respiratorias (Squilace SP y cols. 1997). Distintos investigadores han observado que las pruebas de provocación con alérgenos de ácaros inducen una respuesta positiva en las vías respiratorias, confirmando el papel de éstos en la etiopatogenia del asma y la rinitis alérgicas (Arshad SH y cols. 1998; Van Der Veen MJ y cols. 2001). Parece evidente, por tanto, que la inhalación de alérgenos domésticos en personas sensibilizadas es uno de los factores determinantes en la gravedad del asma, considerando la sensibilización a los alérgenos de interior, y en especial a los ácaros, como un factor primordial en el desarrollo de la enfermedad asmática (Custovic A y cols. 1998). Se ha sugerido cierto efecto sinérgico en el riesgo de hospitalización por crisis de asma entre la exposición a alérgenos domiciliarios en pacientes atópicos y la infección viral de las vías respiratorias (Green RM y cols. 2002). Inclusive se ha observado un efecto deletéreo en la evolución del asma, con un incremento de la hiperreactividad bronquial y deterioro espirométrico, en pacientes que no son alérgicos a los ácaros pero que tienen un alto nivel de exposición a los mismos (Langley SJ y cols. 2005).

Un estudio multicéntrico realizado en más de 1300 niños alemanes observó que más del 50% de estos niños estaban sensibilizados a alérgenos de los ácaros y además, la presencia de esta sensibilización era un factor determinante en la cronificación de la sintomatología y el deterioro funcional en la edad adulta (Illi S y cols. 2006). Revisiones recientes confirman el papel de los alérgenos de interior y el protagonismo de los ácaros

en el desarrollo del asma y las enfermedades alérgicas, actuando sobre individuos genéticamente predispuestos (Gaffin JM y col. 2009; Arshad SH 2010).

1.3. IMPORTANCIA DE LOS ÁCAROS EN CANTABRIA

El clima de Cantabria se caracteriza por presentar unas temperaturas benignas y tener unos niveles elevados de humedad y pluviosidad. De acuerdo a los datos extraídos del Instituto Nacional de Meteorología, las temperaturas medias anuales de esta región oscilan entre 20 °C de máxima y 10,8 °C de mínima, la humedad media relativa está en unos niveles próximos al 80% y su pluviometría anual es habitualmente superior a los 1200 litros/metro cuadrado, presentando entre 120 y 150 días con lluvia al año. Estas características meteorológicas hacen que algunos ácaros encuentren en nuestra región unas condiciones óptimas para su desarrollo. Un estudio clásico analizó la fauna acarina en domicilios de Cantabria e identificó 19 especies de ácaros, siendo el *D. pteronyssinus* la más frecuente, encontrándose en el 68,9% de las viviendas (García-Abujeta JL y cols. 1992). Se han publicado recientemente los datos de la población de ácaros en hogares de las diferentes regiones del territorio español (Mapa acarológico de España 2009) y, en lo que respecta a Cantabria, se confirma la predominancia del *D. pteronyssinus*, identificándose en el 96,5% de las viviendas de Cantabria, mientras que el *L. Destructor* se aísla en el 21,1% de estos hogares. Si, como ponen de manifiesto los diferentes estudios, la presencia de ácaros es generalizada en los domicilios de nuestra región, no es de extrañar la prevalencia elevada que tienen las enfermedades causadas por alergia a los ácaros en Cantabria.

En el año 2006 salieron a la luz los resultados de un estudio epidemiológico que reflejaba la realidad de la patología alergológica en las diversas regiones de nuestro país, encontrando que el 77,3% de los asmáticos que acuden a las consultas de Alergología en Cantabria están sensibilizados a los ácaros del polvo doméstico, siendo éstos el factor etiológico más destacado en el asma alérgico (Quirce S. 2006). Este mismo estudio encuentra una sensibilización al *D. pteronyssinus* en el 52,4% de los pacientes diagnosticados de rinoconjuntivitis (Navarro AM. 2006). En relación a los ácaros de almacén, el *L. destructor* es el principal protagonista, con un 26,2% de pacientes

sensibilizados al mismo. Estos hallazgos vienen a confirmar la importancia que tienen los ácaros en la génesis y desarrollo de la patología alérgica. Este hecho es especialmente cierto en diferentes zonas del país como Cantabria, donde se puede considerar un problema de Salud Pública.

Otros estudios observacionales se han llevado a cabo en Cantabria con el objetivo de determinar el nivel de sensibilización a los diferentes ácaros en pacientes con patología respiratoria que acuden a las consultas de Alergología, mediante la realización de test cutáneos (Rodríguez F y cols. 2010) y determinaciones de Ig E específicas (Díaz S y cols. 2010) frente a un extenso panel de ácaros. A la luz de sus resultados se confirmó la prevalencia elevada de sensibilización a los diferentes ácaros, así como la existencia frecuente de polisensibilización a los mismos. La mayor intensidad de sensibilización, determinada por los diámetros medio de pápula (DMP) en la prueba cutánea y valores de IgE específica sérica, correspondió al *D. pteronyssinus*. Entre los ácaros de depósito, se observó un mayor índice de sensibilización para el *L. destructor*, con un 83,9% y 68% de positividades en las pruebas cutáneas y determinaciones de Ig E específica en suero respectivamente, observándose, no obstante, una intensidad de sensibilización muy inferior a la obtenida para el *D. pteronyssinus*.

Estudios comparativos de prevalencia de sensibilización a los ácaros entre zonas de España con una meteorología diferente, observaron perfiles distintos en zonas templadas y húmedas, de clima atlántico, (Cantabria y Lugo) y en zonas más cálidas, de clima mediterráneo, (Cartagena y Barcelona) (Iraola V y cols. 2010 y 2011). Estos estudios confirmaron el predominio del *D. pteronyssinus* en todas las zonas y la frecuente existencia de sensibilización a los ácaros de depósito, aunque raramente se observaba de manera aislada. En el área atlántica la existencia de co-sensibilización a los ácaros domésticos y de almacén era un hecho habitual, afectando casi al 100% de los pacientes, mientras que en el área mediterránea, siendo frecuente, no era tan generalizada. El perfil de sensibilización a los ácaros de depósito era también diferente, predominando en la zona norte el *L. destructor*.

1.4. DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS

El diagnóstico sindrómico de las enfermedades alérgicas más frecuentes no presenta habitualmente grandes dificultades, sobre todo si estas se manifiestan de manera típica. Conocer la causa real de esa patología, es decir, establecer el diagnóstico etiológico puede entrañar mayores dificultades y, en ocasiones, suponer un auténtico desafío para el clínico. El abordaje de los pacientes alérgicos debe comenzar con una minuciosa historia clínica, a veces con matices detectivescos, en la cual, además de los datos clínicos y hallazgos exploratorios, se intente establecer la causa y agente etiológico responsable. Para el diagnóstico etiológico se han desarrollado diferentes técnicas, las cuales tratan de poner de manifiesto la respuesta alterada por exceso, es decir, una respuesta de hipersensibilidad, mediante la detección de anticuerpos específicos o linfocitos sensibilizados, frente a diferentes sustancias o agentes externos que son inocuos para la población sana. Existen técnicas *in vivo* que se realizan directamente sobre el paciente, entre las cuales la más utilizada son las pruebas cutáneas, y existen técnicas *in vitro*, en las cuales actuamos sobre sus fluidos o secreciones.

1.4.1. Evolución histórica

Como en otras ramas de la Medicina, en un principio el avance en el diagnóstico de las enfermedades alérgicas se apoyaba en métodos empíricos, cuando no en hallazgos casuales. El descubrimiento de la IgE a finales de la década de los 60 (Ishizaka K y col. 1967), así como el conocimiento de su papel protagonista en la reacciones de hipersensibilidad inmediata supuso un auténtico avance en el progreso del conocimiento de estas patologías. Al ser un hecho muy bien establecido la asociación de estos anticuerpos con la enfermedad alérgica, la determinación de la IgE específica debería ser una herramienta muy eficaz en el diagnóstico etiológico de la misma. Rápidamente se desarrollaron métodos para la determinación de la IgE específica frente a diferentes alérgenos. Se empezaron a utilizar técnicas de radioinmunoensayo como el RAST (radioalergosorbent test), empleando como marcadores isótopos radiactivos (Johansson SG y cols. 1973). También se introdujeron técnicas como el ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) que utiliza marcadores enzimáticos para la cuantificación de la IgE en suero (Hoffman DR. 1973).

Las técnicas diagnósticas en un principio eran más artesanales y laboriosas y han ido progresando aceleradamente para adaptarse a las necesidades que establecen las rutinas diagnósticas en la clínica. La actualización de estas técnicas tiene por objetivos aportar una mayor garantía de calidad, mayor rapidez en la respuesta y una minimización de los errores. Se ha ido avanzando en la automatización, estandarización de la metodología y en la adaptabilidad a los sistemas informáticos. De esta manera, la técnica diagnóstica ideal debería ser rápida, siendo capaz de desarrollarse en el punto de encuentro médico-paciente, y debería poder analizar múltiples datos simultáneamente y de manera automatizada.

Se han introducido modificaciones en el material inmunoabsorbente donde se fijan los alérgenos con el objetivo de aumentar la capacidad de fijación de anticuerpos específicos, como en las técnicas de ImmunoCAP y el sistema Advia-Centaur. Por último, mediante la utilización de estándares de referencia, se ha avanzado en la determinación cuantitativa y en la utilización de unidades no arbitrarias y referidas a patrones internacionales. No obstante, no existe un patrón por cada IgE específica y todos los ensayos se refieren al estándar internacional de la OMS (75/502).

Acompañando al desarrollo y perfeccionamiento de los diferentes métodos para medir la IgE específica, se ha producido una auténtica revolución en el campo de los extractos alérgicos. En el diagnóstico de las enfermedades alérgicas, en un principio se empleaban extractos crudos procedentes de fuentes naturales, constituidos por una mezcla de proteínas las cuales no todas tenían capacidad alérgica, pudiendo incluso contener sustancias irritantes que podían inducir a errores en la interpretación de los test diagnósticos. Como consecuencia de los patrones de calidad exigidos para la utilización de extractos alérgicos en el diagnóstico inmunológico de las enfermedades alérgicas, en los últimos años se ha logrado un gran avance en el control de su producción, mejorando enormemente en su caracterización y estandarización. Esto ha originado un salto cualitativo muy importante en la calidad de las técnicas diagnósticas y en sus parámetros de sensibilidad y especificidad (Martínez Quesada J y cols. 2007).

1. 4.2. Diagnóstico por componentes moleculares

El impresionante auge que ha experimentado la biología molecular en las últimas décadas, y muy especialmente en los campos de la proteómica y la genómica, ha tenido una gran influencia en las diferentes áreas de la medicina, incluyendo la Alergología. En la actualidad tenemos a nuestra disposición nuevas y eficaces herramientas diagnósticas en el campo de la genética y la fisiopatología de las enfermedades alérgicas. De igual manera, los progresos en la biología molecular nos han permitido avanzar de forma rápida en el conocimiento de los agentes etiológicos de estas enfermedades, en este caso los alérgenos (Valenta R y col. 2002).

A finales de los años 80 se identificaron las primeras secuencias de ADN que codificaban, entre otras, la molécula alergénica Der p1 (Chua KY y cols. 1988) y se consiguió su clonación (Thomas WR y cols. 1988). Desde entonces hasta la fecha, el número de nuevas moléculas proteicas identificadas con capacidad alergénica sobrepasa el millar y pertenecen a más de 200 especies distintas de los reinos animal y vegetal. Esta enorme y rápida explosión de datos ha obligado a una reconsideración constante al hablar de la etiología real de las patologías alérgicas y ha abierto una nueva etapa en el diagnóstico y tratamiento de estas enfermedades (González-Buitrago JM y cols. 2007).

Estos componentes moleculares se pueden extraer de las fuentes alergénicas naturales, obteniendo así componentes alergénicos naturales o, mediante técnicas de ingeniería genética utilizando sistemas de expresión heteróloga como el de la *Escherichia coli*, produciendo de esta manera alérgenos recombinantes. La utilización de esta tecnología recombinante permitirá la producción de grandes cantidades de moléculas alergénicas para el uso clínico, evitando el obstáculo que suponía la disponibilidad limitada de alérgenos naturales, en especial en el caso de los pólenes, lo cual acarrea enormes dificultades y suponía una carga económica importante a la hora de la comercialización de estos materiales. Una ventaja adicional de los alérgenos recombinantes reside en el hecho de que, al alterar su secuencia genética, se puede modificar artificialmente la estructura molecular de un determinado alérgeno y así poder profundizar en el estudio de las reacciones alérgicas (Chapman MD 2000). Una de

las debilidades del empleo de alérgenos recombinantes es la posible alteración de la estructura tridimensional del epítipo alergénico que desencadena la respuesta alérgica.

Hay disponibles varias bases de datos que contienen información detallada sobre las familias de proteínas y alérgenos, destacando la base de datos oficial de nomenclatura de alérgenos, International Union of Immunological Societies (<http://www.allergen.org>). Existen otras bases de datos como Allergome (<http://www.allergome.org>), basada en las publicaciones sobre alérgenos.

Una de las utilidades clínicas más importantes del diagnóstico molecular en la alergia es su capacidad para revelar los alérgenos frente a los que está sensibilizado un determinado paciente. Hasta el nacimiento y utilización de este método diagnóstico, con el estudio alergológico convencional únicamente se podía saber la fuente alergénica frente a la cual estaba sensibilizado un paciente. Mediante el diagnóstico por componentes moleculares se puede identificar su perfil de sensibilización individual, es decir, que parte o molécula de esa sustancia alergénica reconoce y frente a la que posee IgE específicas cada paciente.

El diagnóstico molecular también nos ayuda a diferenciar la sensibilización primaria o genuina, la que sucede específicamente frente a un determinado alérgeno de una especie determinada, de la sensibilización secundaria a una reactividad cruzada frente a proteínas distintas al alérgeno que originó la sensibilización pero que comparten una estructura similar. De esta manera podemos distinguir dos tipos de alérgenos a nivel molecular, los alérgenos específicos, que serían marcadores de sensibilización genuina y real frente a una fuente alergénica o especie determinada, y los alérgenos de reactividad cruzada o panalérgenos presentes en diferentes especies. Estos panalérgenos, como las polcalcinas, profilinas y proteínas transportadoras de lípidos entre otras, al estar presentes en diferentes extractos, pueden estar en el origen de errores diagnósticos en pacientes falsamente polisensibilizados (Pauli G 2002). La reactividad cruzada entre estructuras moleculares muy relacionadas podría también arrojar luz sobre varios síndromes clínicos, como el síndrome de alergia oral o el síndrome látex-frutas entre otros, y ayudar a explicar la reactividad cruzada entre

diferentes alimentos como la observada entre las frutas pertenecientes a la familia de las rosáceas (Lidholm J y cols. 2006; Radauer C y cols. 2006).

Como se ha comentado previamente, la tropomiosina pudiera también comportarse como un panalérgeno y ser responsable de una cierta reactividad cruzada entre diferentes ácaros y también del hecho de que los pacientes alérgicos a estos aeroalérgenos presenten una mayor frecuencia de reacciones con la ingesta de marisco (Lopata AI y col. 2009; Fernandes J y cols. 2003).

El diagnóstico molecular también ha permitido avanzar en la epidemiología y en el conocimiento de la prevalencia real de la sensibilización a los diferentes alérgenos, así como a conocer la auténtica relevancia de los mismos y ayudar a establecer unos factores pronósticos en la alergia a neumoalérgenos. Ejemplo de esto es el estudio EXPO, estudio de la exposición en pacientes polínicos, en el cual se incluyeron más de 2000 pacientes y que nos permite conocer la prevalencia real de la sensibilización a pólenes empleando técnicas de diagnóstico molecular. Este estudio ofrece interesantes datos que nos ayuda a conocer la interacción entre la exposición ambiental a pólenes y los diferentes perfiles de sensibilización, estableciendo unos factores pronósticos en la polinosis de acuerdo a la presencia de sensibilización a diferentes moléculas (Barber D. y cols. 2008).

Parece evidente que con el diagnóstico por componentes conseguimos aumentar la precisión diagnóstica y conocer la molécula alérgica, única o múltiple, causante real de la alergia de nuestros pacientes. Este avance en el diagnóstico etiológico nos va a permitir realizar un tratamiento etiológico más preciso, administrando una inmunoterapia acorde a la sensibilización real, abriéndonos la puerta a una nueva época en la inmunoterapia, al permitirnos elegir un tratamiento individualizado, a la medida de la verdadera sensibilización de cada paciente (Valenta R y cols. 1999; Kazemi-Shirazi L y cols. 2002). En este sentido resulta muy ilustrativo el estudio clínico MAPAMOL, estudio nacional en el cual se comparaba el diagnóstico e indicación de inmunoterapia en pacientes sensibilizados a pólenes, previo y posterior a la obtención del diagnóstico por componentes. Dicho estudio pone de manifiesto que en el 64% de los pacientes se

modificaría el diagnóstico y la indicación de inmunoterapia una vez conocido el perfil de sensibilización molecular (Moreno C y cols. 2011). Estos datos están en la línea de los hallazgos obtenidos de un estudio realizado en pacientes polínicos en una zona donde es frecuente la polisensibilización a pólenes, como es el área de Madrid, en el cual se encuentra únicamente un 46% de concordancia entre el diagnóstico convencional y el diagnóstico molecular en estos pacientes, con la consiguiente modificación de la composición de alérgenos para la inmunoterapia (Landivar M y cols. 2012, Sastre J y cols. 2012).

Así pues, todo parece indicar que el diagnóstico por componentes, es decir, el conocimiento de la molécula o moléculas responsables de la sensibilización de nuestros pacientes, puede ofrecernos un importante avance en el diagnóstico y tratamiento de la alergia (Sastre J 2010).

2.

HIPÓTESIS

2. HIPÓTESIS

Muchos de los agentes etiológicos de las enfermedades alérgicas son agentes biológicos. De sus fuentes naturales se pueden aislar y extraer estos agentes para sintetizar los extractos alérgicos, utilizándose éstos para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades alérgicas. Un extracto alérgico está compuesto por diversas moléculas, algunas de las cuales tienen una elevada relevancia en la clínica por su prevalencia y protagonismo en el desarrollo de la sensibilización alérgica (alérgenos mayoritarios). Existen alérgenos específicos de una especie determinada y la presencia de IgE frente a los mismos sería indicativa de una sensibilización genuina o primaria. Por otra parte, existen fenómenos de reactividad cruzada como consecuencia de la homología parcial entre los alérgenos de diferentes especies y también como consecuencia de la existencia de estructuras proteicas que contienen epítomos alérgicos conservados a través de diferentes especies de plantas o animales, denominados panalérgenos. El diagnóstico por componentes nos permitiría aumentar la precisión diagnóstica, es decir, conocer con exactitud la molécula a la cual está realmente sensibilizado un enfermo alérgico, sin embargo en la práctica clínica éste no se realiza de manera rutinaria.

Creemos que la realización del diagnóstico molecular en los pacientes alérgicos a los ácaros *D. pteronyssinus* y *L. destructor* (ácaros causantes de la mayoría de las sensibilizaciones en Cantabria y España) aumentaría significativamente la precisión diagnóstica y lograría discriminar qué pacientes son realmente alérgicos a un determinado ácaro. Creemos que, una vez realizado el diagnóstico por componentes en estos pacientes, se podría originar un cambio en relación al diagnóstico inicial realizado según la metodología convencional que emplea extractos alérgicos completos. Esto permitiría a los clínicos tomar decisiones respecto al tipo de tratamiento y podría originar un cambio en la prescripción de la inmunoterapia específica, haciéndola a su vez más específica y acorde a la alergia real de nuestros pacientes, evitando la administración de extractos alérgicos a los cuales no está en realidad sensibilizado un paciente.

Para el desarrollo de una enfermedad alérgica frente a un determinado alérgeno es crucial el nivel de la exposición al mismo. Creemos que el perfil de sensibilización molecular podría estar más acorde con la exposición ambiental real, la cual podría ser determinada mediante la cuantificación de la concentración de los componentes moleculares de los alérgenos (ácaros) existentes en el polvo de nuestros domicilios que serían los mismos que los empleados para la cuantificación de los niveles de IgE específica.

3.

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVOS PRINCIPALES

- Valorar la aportación del diagnóstico por componentes moleculares en la precisión en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades alérgicas respiratorias causadas por los ácaros del polvo *D. pteronyssinus* y *L. destructor*.
- Valorar la correlación entre las técnicas diagnósticas convencionales en la alergia a ácaros (pruebas cutáneas e IgE específicas séricas frente a extractos completos) y la presencia de sensibilización a los alérgenos mayoritarios de estos ácaros.
- Establecer un punto de corte en los valores del diámetro medio de pápula en la prueba cutánea y las cifras de IgE específica sérica frente a los extractos de *D. pteronyssinus* y *L. destructor*, con unos niveles óptimos de especificidad y sensibilidad, de acuerdo a la presencia de sensibilización a sus alérgenos mayoritarios.

3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Determinar la prevalencia de sensibilización a los alérgenos mayoritarios del *D. pteronyssinus* (Der p1 y Der p2) en los pacientes alérgicos a este ácaro en Cantabria.
- Determinar la correlación entre el nivel de exposición ambiental a los alérgenos de los ácaros y su grado de sensibilización.
- Determinar la importancia de los panalérgenos como la tropomiosina en los pacientes alérgicos a ácaros de Cantabria.

3.3. OBJETIVOS EXPLORATORIOS

- Determinar la prevalencia de sensibilización, determinada mediante los valores de los diámetros medios de pápula en las pruebas cutáneas frente a extractos completos, a otros ácaros del polvo en los pacientes de Cantabria alérgicos a *D. pteronyssinus*.

4.

MATERIAL Y MÉTODOS

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Este proyecto ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Cantabria (anexo 1).

4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional transversal analítico con recogida prospectiva de las variables principales.

4.2. PACIENTES

Se incluyeron de forma consecutiva 101 pacientes de ambos sexos que acudieron a la consulta de Alergología de adultos del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander (HUMV), durante los meses de marzo, abril y mayo de 2010. Teniendo en cuenta el objetivo principal, al menos la inclusión de 96 pacientes permiten estimar una prevalencia del 10% con una precisión de $\pm 6\%$, mediante un intervalo de confianza (IC) asintótico normal al 95% bilateral. De acuerdo a los recursos disponibles se decidió aumentar la muestra a 101 pacientes.

Previamente a la inclusión en el estudio, los pacientes recibían información escrita mediante la hoja de información al paciente (anexo 2), pudiendo solicitar las aclaraciones que consideraran necesarias. Si accedían a participar en el mismo, firmaban el consentimiento informado (anexo 3). La información relevante de estos pacientes así como los resultados del estudio se recogen en un cuaderno de recogida de datos (CRD) (anexo 4).

4.2.1. Ámbito del estudio

Todos los pacientes procedían de zonas urbanas y rurales del área sanitaria de Santander-Laredo (área de referencia del HUMV). Se consideraban zonas urbanas aquellas con una población mayor de 10.000 habitantes y zonas rurales las de población inferior.

4.2.2. Criterios de inclusión.

- Ser mayor de 7 años de edad (edad límite de la consulta de Alergología de adultos).

- Tener la prueba cutánea, *prick-test* (SPT) (frente a *D. pteronyssinus* (ALK-Abelló S.A. Madrid, España), positiva.
- Padecer asma, rinoconjuntivitis o ambas patologías simultáneamente.
- Ser residentes de la comunidad de Cantabria durante al menos los 5 últimos años, en zonas urbanas o rurales.
- Firma del consentimiento informado (y/o representantes legales en menores de edad).

4.2.3. Criterios de exclusión.

- Haber seguido tratamiento con Inmunoterapia con ácaros los 5 años previos a la inclusión en el estudio.
- Toma de medicación que interfiera con la respuesta cutánea al alérgeno (tabla I).
- Prueba cutánea negativa con el control positivo (solución de dihidrocloruro de histamina a 10 mg/ml).
- Prueba cutánea positiva con el control negativo (suero salino fisiológico). Presencia de dermatografismo.
- Negativa a firmar el consentimiento informado o retirada del mismo.

Tabla I: Medicación a evitar previa a la realización de los test cutáneos

| Agente terapéutico | Intervalo entre la última dosis administrada y la SPT |
|---|---|
| Antihistamínicos | 7 días |
| Hidroxicina | 2 semanas |
| Ketotifeno | 2 semanas |
| Antidepresivos tricíclicos | 2 semanas |
| Aplicación local de una crema esteroide potente | 2-3 semanas |

4.2.4. Pérdida de pacientes.

Al realizarse todos los procedimientos y actuaciones diagnósticas sobre el paciente en una única visita no se prevén pérdidas de los mismos.

En una visita posterior los pacientes recogerán muestras del polvo de sus domicilios. Se estima que un 10-15% de los pacientes pueden no recoger y traer estas muestras o realizar la recogida de manera defectuosa.

4.2.5. Procedimiento de confidencialidad

Con el objetivo de garantizar la confidencialidad de la identidad e información procedente de los pacientes incluidos en el estudio, de acuerdo con el Real Decreto 1720/2007 de 21 de diciembre por el que se aprueba el desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de datos de carácter personal, se utilizará un sistema de codificación. Cada paciente será identificado en el CRD mediante un código de barras y un número correlativo según el orden de incorporación al estudio.

4.3. PRUEBAS CUTÁNEAS (prick-test o pruebas intraepidérmicas)

La técnica de las pruebas cutáneas se realizó de acuerdo a las directrices de la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica (Dreborg S y col. 1993). Estas pruebas consisten en la colocación de gotas de los diferentes extractos alérgicos sobre la piel del paciente, para posteriormente puncionarlas con una lanceta específica para tal fin (figura 3), permitiendo así que una pequeña cantidad de estos alérgenos penetre en las capas superficiales de la piel (se estima que penetran unos $3,3 \times 10^{-6}$ ml). Si el paciente está sensibilizado a un determinado alérgeno se desencadenará en el lugar de aplicación una liberación de histamina de los mastocitos cutáneos, que dará lugar a una pápula y eritema con prurito. La lectura o interpretación de los resultados se realiza a los 15 minutos. Existen varias maneras de medir este resultado. En la práctica clínica habitual se miden los diámetros de la pápula. En estudios epidemiológicos se puede medir la superficie de la misma mediante planimetría o el empleo de escáner (Poulsen LK y cols. 1993). En el estudio se ha utilizado la medición del DMP, calculado a partir de la media obtenida del diámetro mayor y el diámetro ortogonal, es decir, el diámetro a los 90° de su punto medio. Este diámetro se correlaciona con la superficie de la pápula (Vohlonen I y cols. 1989). Los resultados se comparan con el control negativo, considerándose positiva la prueba si tiene un diámetro de pápula ≥ 3 mm que este control.

Para la realización de las pruebas cutáneas se emplearon extractos comerciales (ALK-Abelló, S.A. Madrid, España) de las siguientes fuentes alérgicas (se indican sus concentraciones expresadas en unidades biológicas (UB) y contenido de alérgenos mayoritarios cuantificados en $\mu\text{g}/\text{ml}$):

- *D. pteronyssinus* (100 UB/ml, 30 μg de Der p 1/ml y 20 μg de Der p 2/ml).
- *D. farinae* (100 UB/ml, 40 μg de Der f 1/ml y 20 μg de Der f 2/ml).
- *L. destructor* (100 UB/ml, 30 μg de Lep d 2/ml).
- Gamba (fuente de tropomiosina) (5% peso/volumen, 1,8 mg/ml de proteína)
- Dihidrocloruro de histamina (10 mg/ml) y suero salino fisiológico como control positivo y control negativo respectivamente.

Adicionalmente, al ser Cantabria una zona de elevada prevalencia de sensibilización a los ácaros, se hicieron SPT a una amplia batería de extractos comerciales (ALK-Abelló, S.A. Madrid, España) de otros ácaros que incluían el *T. putrescentiae* (100 UB/ml, 1,6 mg/ml de proteína), *G. domesticus* (100 UB/ml), *B. tropicalis* (5% peso/volumen, 400 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de proteína) y *A. siro* (0,5mg/ml). Se emplearon también extractos comerciales de laboratorios Bial-Arístegui S.A. Bilbao, España, de *C. arcuatus* (5000 Unidades Noon//ml, 34 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de proteína) y *E. maynei* (5000 Unidades Noon//ml, 31 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de proteína).

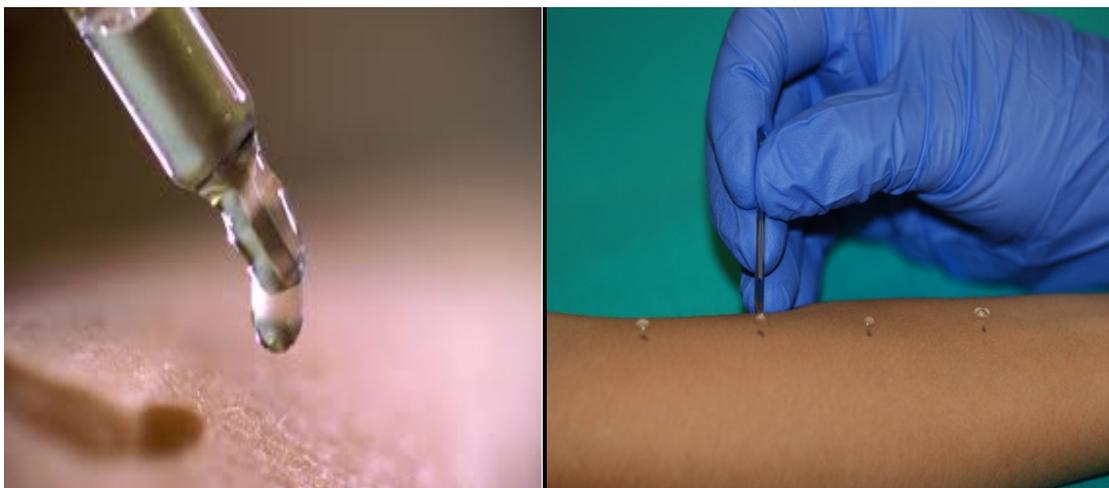


Figura 3: Técnica de la prueba cutánea, prick-test.

4. 4. DETERMINACIONES DE IgE ESPECÍFICA SÉRICA

4.4.1. IgE específica frente a extractos totales

Para las determinaciones de la IgE sérica se utilizó la técnica de ImmunoCAP (Phadia-Inc, Uppsala. Suecia), realizada dentro de la rutina habitual de nuestro hospital. Brevemente, esta técnica consiste en un fluoroinmunoanálisis en *sándwich*. Consta de una fase sólida, una matriz de celulosa (CAP), donde se unen de forma covalente los distintos alérgenos que, tras incubación durante 30 minutos con el suero del paciente a estudio, reacciona y se une a sus moléculas de IgE específicas para ese alérgeno. Después de un lavado para eliminar la IgE no específica se añade anti-IgE marcada enzimáticamente que, tras una nueva incubación de 2 horas y 30 minutos, queda unida a la IgE del paciente fijada a la fase sólida. Tras un nuevo lavado se añaden 50 µl de solución de desarrollo fluorescente incubándose durante 10 minutos tras los cuales se detiene la reacción y se mide la fluorescencia del eluido, determinándose los niveles de IgE mediante comparación con los valores de una curva estándar construida a partir del estándar de la OMS para IgE total 75/502 (Lindquist A y cols 1995).

Se cuantificó la concentración sérica de IgE frente a los extractos de:

- *D. pteronyssinus*
- *D. farinae*
- *L. destructor*
- Gamba

4.4.2. IgE específica frente a componentes moleculares

Se recogieron 10 ml de muestra de sangre de cada paciente en tubos sin aditivos, mediante centrifugación (15 minutos a 1500 revoluciones/minuto) se separó el suero y se congeló inmediatamente. Los sueros se mantuvieron congelados a - 20°C hasta obtener las muestras de todos los pacientes, para así realizar la determinación de manera simultánea en un único ensayo. Una vez recogido el total de las muestras de suero se enviaron todas al laboratorio ALK-Abelló, S.A. (Departamento I+D) para su análisis. Las muestras tenían el mismo sistema de codificación que el empleado en el CRD, por lo que se garantizó la confidencialidad y anonimato de la información

procedente de cada paciente. El médico responsable del estudio es el único conocedor de dicha codificación.

El análisis molecular se realizó en el autoanalizador Advia-Centaur (Bayer Diagnostics, Tarrytown, NY) (figura 4).



Figura 4: Imagen del autoanalizador Advia –Centaur (Bayer Diagnostics, Tarrytown, NY).

Esta técnica utiliza un método directo de cuantificación de IgE específica por quimioluminiscencia utilizando acridinio como reactivo (Petersen AB y cols. 2004). El principio de la técnica se basa en un ensayo tipo *sándwich* inverso que emplea un anticuerpo monoclonal anti-IgE humana acoplado a una partícula paramagnética (PMP) que captura la IgE específica del suero que, a su vez, reacciona con el alérgeno biotinilado. Al añadir el reactivo acridinio tiene lugar la reacción de quimioluminiscencia obteniéndose unas unidades relativas de luz (RLU) de la muestra problema, las cuales se interpolan con una curva estándar semejante a la empleada por el sistema de Phadia, obteniéndose un título de IgE específica expresada en KU/L (figura 5). Esta técnica no detecta la IgE sérica de baja afinidad con lo cual aumenta su especificidad y poder discriminativo (Fromberg J 2006).

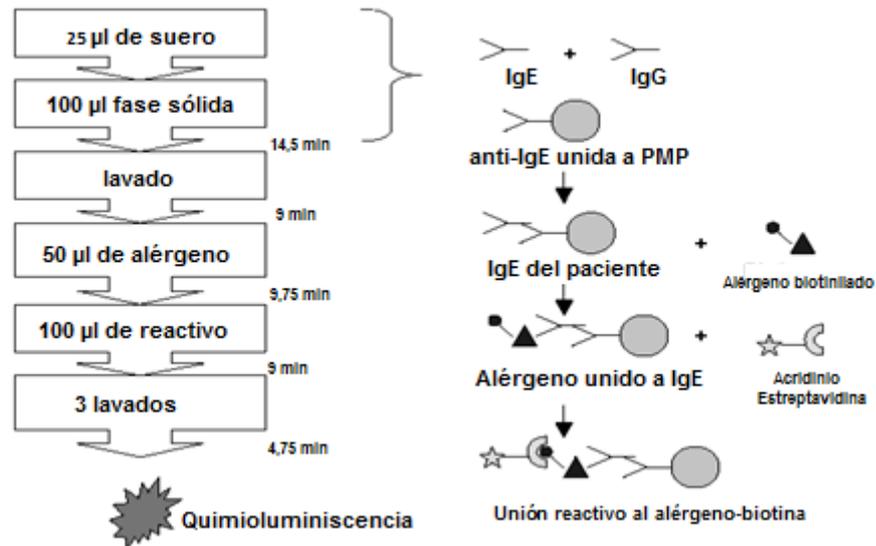


Figura 5: Esquema de la técnica del Advia-Centaur (PMP: Partícula paramagnética).
Modificado de Petersen AB y cols. 2004

Algunos de los componentes moleculares incluidos en este estudio son de origen natural (n), aislados y purificados de las fuentes naturales del extracto alérgénico (heces y cuerpo de los ácaros) mediante diferentes técnicas de cromatografía, filtración en gel y diálisis. Otros componentes son recombinantes (r), sintetizados mediante técnicas de ingeniería genética, utilizando habitualmente el sistema de expresión de la bacteria *Escherichia coli* (Barderas R y cols. 2004). Se realizó la cuantificación de la IgE específica frente a los siguientes alérgenos:

- nDer p 1, nDer p 2: Alérgenos mayoritarios del *D. pteronyssinus*.
- nDer f 1, nDer f 2: Alérgenos mayoritarios del *D. farinae*
- nLep d 2: Alérgeno mayoritario del *L. destructor*.
- rDer p 10: Tropomiosina procedente del *D. pteronyssinus* (panalérgeno).
- nPen a 1: Tropomiosina procedente de la gamba (*Penaeus aztecus*) (panalérgeno).
- rBlo t 5: Alérgeno mayoritario de *B. tropicalis*. Es un marcador de sensibilización a ácaros no *Pyroglyphidae*.

4.5. CUANTIFICACIÓN DE LOS ALÉRGENOS EN LAS MUESTRAS DE POLVO DOMÉSTICO

Cada paciente recogió muestras de polvo de zonas de su domicilio según una metodología estandarizada siguiendo un método comercializado, el DEA-test (ALK-Abelló Laboratories). Se les proporcionó el material necesario (colectores acoplables a un aspirador doméstico (figura 6) y las instrucciones para la recogida de muestra que se realizó en el salón y dormitorio. Las muestras de polvo se obtienen con aspiradores convencionales y se tamizan para posteriormente ser extraídas y analizadas. Una vez recolectadas las muestras, se almacenan y conservan a 5°C para evitar el aumento de la población acarina, hasta el posterior análisis simultáneo de todas las muestras recogidas en un único ensayo.



Figura 6: Dispositivo colector de polvo doméstico acoplable a aspirador

Las muestras obtenidas se analizaron en el departamento de I+D de ALK-Abelló, S.A. aplicando la metodología del citado DEA-test. Este test consiste en un inmunoensayo enzimático específico y cuantitativo (ELISA). La técnica emplea anticuerpos monoclonales específicos para cada uno de los componentes moleculares, los cuales se unen a pocillos de plástico. Al inicio del ensayo se someten a tres lavados utilizando una mezcla de suero salino tamponado con fosfato (PBS) y Twen 20 (0,05%) con posterior bloqueo con PBS-Seroalbúmina bovina al 0,2%. Posteriormente estos pocillos se incuban durante una hora a temperatura ambiente con 100 µL de las muestras a estudio y unas referencias alergénicas purificadas. Tras un nuevo lavado, se incuban durante 1 hora con 100 µL de antisuero de conejo frente a los diferentes componentes alergénicos, los cuales son nuevamente sometidos a lavado y posterior

incubación con anticuerpos antisuero de conejo conjugados a peroxidasa. Finalmente los pocillos se incuban con 100 μ L de una solución de orto-fenilendiamina. La reacción colorimétrica se detiene con 100 μ L de 2M HCL y la densidad óptica leída a 490 nm. Estos resultados se extrapolan a una curva de referencia y se expresan en μ g de alérgeno/gramo de polvo (Barber D y cols. 1990).

Los componentes alérgicos determinados en las muestras de polvo domiciliarias han sido Der p 1, Der f 1, Der 2 (alérgeno del grupo 2 del género *Dermatophagoides*) y Lep d 2.

4.6. PROCESAMIENTO DE DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se ha generado una base de datos empleando el paquete estadístico SPSS versión 15.

Se han descrito las variables cualitativas empleando los porcentajes con los IC del 95% para las variables principales. En las variables cuantitativas se ha comprobado el ajuste de los datos a la distribución normal por medio del test de Kolmogorov-Smirnov; empleando según los casos, la media aritmética y la desviación estándar (DE) o la mediana y el rango intercuartílico (RIC). Los test de hipótesis empleados para comparar diferencias entre grupos en el caso de variables cualitativas fueron el test de Chi cuadrado o el test exacto de Fisher cuando se incumplían los requisitos para la utilización del primero. Para comprobar la relación entre variables numéricas se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman debido a que dichas variables no se ajustaban a la distribución normal; para comprobar las diferencias entre datos emparejados se empleó el test de Wilcoxon. En la evaluación de la concordancia entre test diagnósticos empleamos el índice Kappa, calculando además el área bajo la curva (AUC) de la características operativas del receptor (ROC), tomando como test de referencia los resultados del diagnóstico por componentes moleculares (Der p1, Der p2 y Led d2), y considerando positivos los resultados $\geq 0,35$ KU/L. En la comparación del AUC de dos curvas ROC empleamos el procedimiento de DeLong (DeLong y cols. 1988) y para la estimación y representación gráfica de las curvas ROC se empleó el software MEDCALC versión 11.6.1.0 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium). El resto del análisis estadístico se realizó con el programa SPSS v.15.

5.

RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1. DATOS DESCRIPTIVOS

5.1.1. Datos socio demográficos

Se han incluido 101 pacientes con unas edades comprendidas entre 7 y 52 años y una edad media de 25,5 años, con una DE de 10,7 años. La mayoría de los pacientes, con un porcentaje en torno al 70%, eran mayores de edad (tabla II). En nuestra consulta de Alergología se atienden pacientes con una edad igual o superior a 7 años, motivo por el cual no se han incluido pacientes menores de esa edad en este estudio.

Tabla II: Edad pacientes (años)

| | Rango | Media | Mediana | Desviación estándar | Porcentaje menores 18 años |
|------|-------|-------|---------|---------------------|----------------------------|
| Edad | 7-52 | 25,54 | 24,00 | 10,742 | 29,7 |

La distribución en cuanto al sexo resultó muy equitativa, incluyéndose un número muy similar de mujeres (53) y hombres (48) (tabla III).

Tabla III: Sexo pacientes

| | Frecuencia | Porcentaje |
|--------|------------|------------|
| Hombre | 48 | 47,5 |
| Mujer | 53 | 52,5 |

Nuestro Servicio de Alergología presta asistencia a la población de las áreas sanitarias I (Santander) y II (Laredo) de Cantabria, las cuales incluyen poblaciones con un diferente nivel demográfico. Hemos distinguido dos niveles ambientales según el número de habitantes del lugar de residencia, ambiente rural, que incluye a poblaciones de 10.000 habitantes o menos y ambiente urbano, en el que figuran las poblaciones con un número mayor de residentes. Al igual que resultó con respecto al sexo, la distribución en cuanto a la población de procedencia, rural o urbana, resultó ser bastante equilibrada (tabla IV). Estos datos relativos a la edad, sexo y zona de procedencia, reflejan con bastante fidelidad la realidad asistencial de nuestra consulta en lo que a patología respiratoria se refiere.

Tabla IV: Zona de procedencia (Rural ≤ 10.000 habitantes; Urbano >10.000 habitantes)

| | Frecuencia | Porcentaje |
|--------|------------|------------|
| Rural | 47 | 46,5 |
| Urbano | 54 | 53,5 |

5.1.2. Datos clínicos

Al tratarse de un estudio con individuos sensibilizados a aeroalérgenos, todos los pacientes presentaban sintomatología alérgica respiratoria. En la tabla V se resumen las características clínicas de la población incluida en el estudio.

Tabla V: Datos clínicos

| | | Frecuencia | Porcentaje |
|-------------------------------|--------------------------|------------|------------|
| Diagnóstico | Rinoconjuntivitis | 35 | 34,7 |
| | Asma | 2 | 2,0 |
| | Rinoconjuntivitis + Asma | 64 | 63,4 |
| Edad inicio (años) | <12 | 48 | 47,5 |
| | 12-18 | 26 | 25,7 |
| | >18 | 26 | 25,7 |
| Calendario síntomas | Perenne | 79 | 78,2 |
| | Primavera-Otoño | 19 | 18,8 |
| | Otoño | 3 | 3,0 |
| Alergia polen | Gramíneas | 31 | 30,7 |
| | Plantago | 7 | 7,0 |
| | Parietaria | 1 | 1,0 |
| | Cupresáceas | 1 | 1,0 |
| Alergia alimentos | Marisco | 6 | 6,0 |
| | Huevo | 1 | 1,0 |
| | Nuez | 1 | 1,0 |
| | Pescado | 1 | 1,0 |
| | Síndrome oral frutas | 1 | 1,0 |
| Alergia mascotas | Gato | 18 | 17,9 |
| | Perro | 5 | 5,0 |
| | Hamster | 1 | 1,0 |
| Alergia hongos | Alternaria | 1 | 1,0 |
| Alergia medicamentos | No | 99 | 98,0 |
| | Si | 2 | 2,0 |
| Inmunoterapia previa a ácaros | No | 72 | 71,3 |
| | Si | 29 | 28,7 |
| Antecedentes familiares | Padres | 29 | 28,7 |
| | Hermanos | 29 | 28,7 |

La inmensa mayoría de los pacientes, más del 98%, tenían afectación de vías respiratorias superiores padeciendo un cuadro de rinoconjuntivitis con o sin asma bronquial asociado. Únicamente 2 pacientes padecían patología asmática aislada sin

clínica naso-ocular. En la tabla se resumen también algunas características clínicas que hacen referencia a diferentes variables como la edad de comienzo de la enfermedad y la existencia de antecedentes familiares. Se refleja también la estacionalidad de la sintomatología, presentando la mayoría de la población incluida (más del 78%) una clínica perenne, hecho habitual en pacientes alérgicos a ácaros que residen en zonas de clima templado y húmedo como sucede en Cantabria. Asimismo se recogen datos relativos a otros padecimientos alérgicos, destacando entre los neumalérgenos la sensibilización al polen de gramíneas como la alergia asociada más frecuente, padeciéndola más del 30% de los pacientes, seguida por la sensibilización al epitelio de gato, con un porcentaje próximo al 18%. En cuanto a la alergia alimentaria, la más frecuente era la alergia al marisco, la cual referían padecer el 6% de estos pacientes.

5.1.3. Diagnóstico convencional

5.1.3.1. Pruebas cutáneas (SPT)

Se consideró un SPT positivo si el DMP era ≥ 3 mm. Todos los pacientes presentaban pruebas cutáneas positivas a *D. pteronyssinus* (era criterio de inclusión). 85 pacientes (84.1% del total) presentaban positividad a *L. destructor* y 23 pacientes (22.7%) a extracto de gamba.

En la figura 7, mediante un diagrama de cajas, se ilustran los resultados de los SPT, expresados en DMP, para los extractos de *D. pteronyssinus* y *L. destructor*. Se observan unos niveles de sensibilización mucho más elevados para *D. pteronyssinus* que frente al otro ácaro con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$). El valor de la mediana de los test cutáneos para *D. pteronyssinus* fue de 8,5 mm, con un rango RIC de 4,75 mm y para *L. destructor* se obtuvo una mediana de 5,5 mm, con un RIC de 5 mm.

Mediante histogramas (figuras 8 y 9) se muestra la distribución de la población según el DMP determinado en las pruebas cutáneas a *D. pteronyssinus* y *L. destructor*. El correspondiente al *D. pteronyssinus* muestra una distribución que no difiere significativamente de la normal, con una concentración mayor de pacientes en los

niveles medios. En relación al histograma del SPT para *L. destructor* se observa una mayor densidad de individuos en los diámetros menores de pápula.

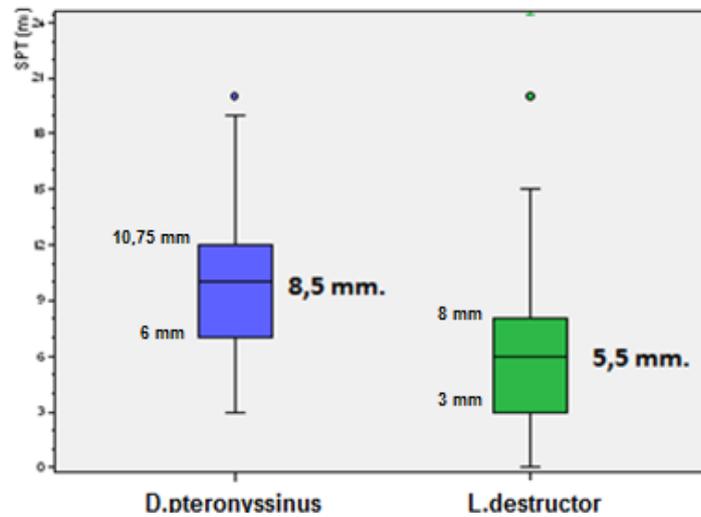


Figura 7: Diagrama de cajas con los resultados de las SPT expresados en mm de diámetro medio de pápula a *D. pteronyssinus* y *L. destructor*. En número los valores de las correspondientes medianas.

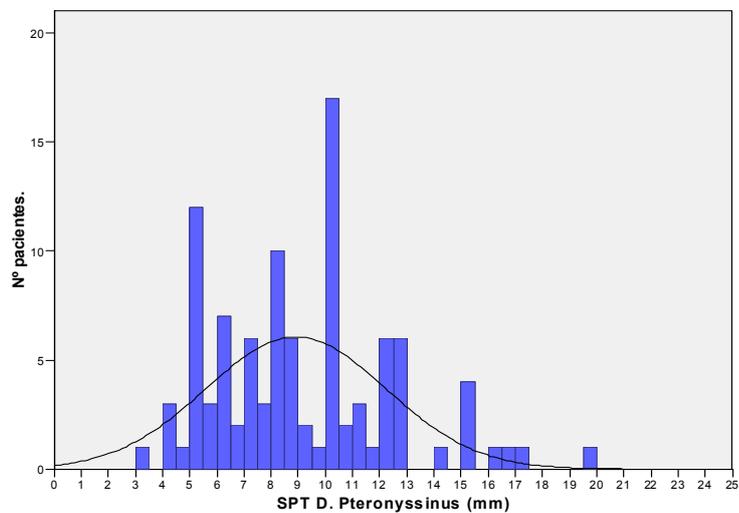


Figura 8: Distribución de los resultados del SPT expresados en mm de diámetro medio de pápula para *D. pteronyssinus*.

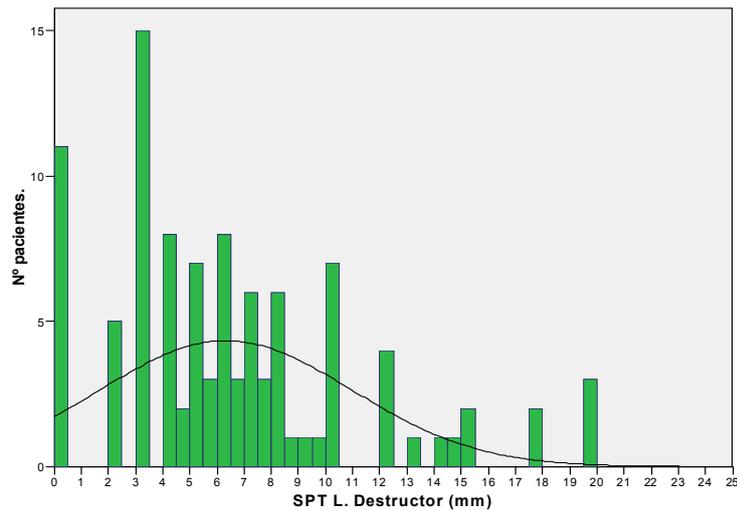


Figura 9: Distribución de los resultados del SPT expresados en mm de diámetro medio de pápula para *L. destructor*.

Como se comentó previamente, en la práctica habitual de nuestro Servicio, por ser nuestra área una zona con alta prevalencia de alergia a ácaros, a los pacientes con clínica respiratoria se les realizan pruebas cutáneas frente a una amplia batería de ácaros, cuyos resultados se reflejan en las figuras 10 y 11. Con independencia del *D. pteronyssinus*, frente al cual tenían pruebas cutáneas positivas la totalidad de los pacientes, destacan los otros ácaros de la familia *Pyroglyphidae*, *D. farinae* y *E. maynei* con 98 y 76 pacientes respectivamente con resultados positivos. En cuanto a los ácaros de otras familias, el *L. destructor* con 85 positividades es el ácaro con mayor prevalencia de sensibilización. En cuanto al grado o intensidad de sensibilización, otra vez los ácaros de la familia *Pyroglyphidae* muestran los mayores valores de DMP con una mediana de 8,5 mm el *D. pteronyssinus*, 7 mm el *D. farinae* y 6 mm el *E. maynei*. Entre los ácaros de otras familias una vez más destaca el *L. destructor* con 5,5 mm.

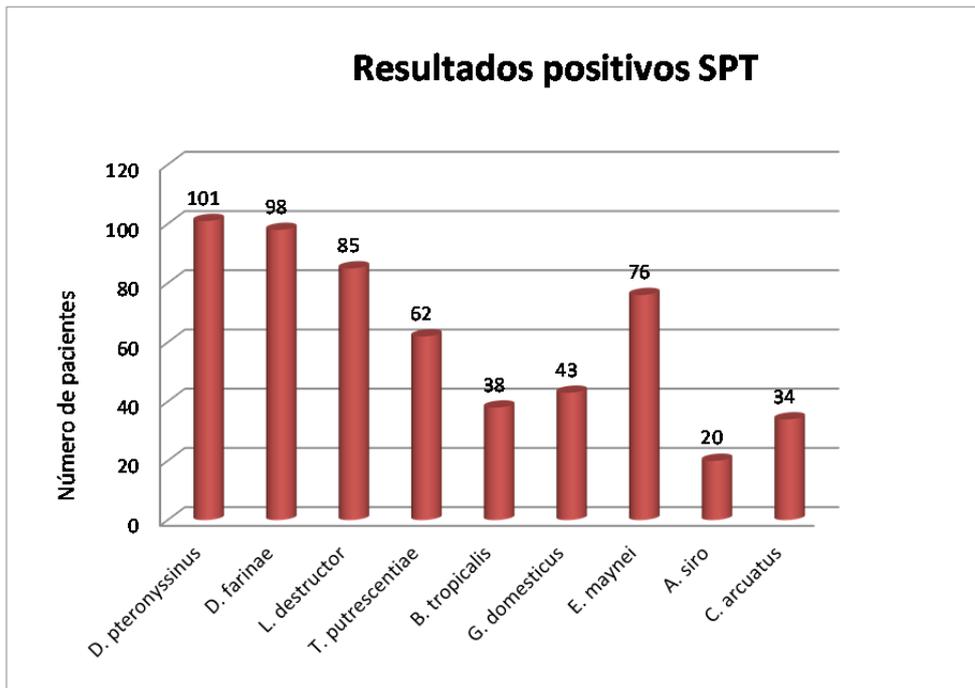


Figura 10: Número de pacientes con positividades en las pruebas cutáneas a ácaros

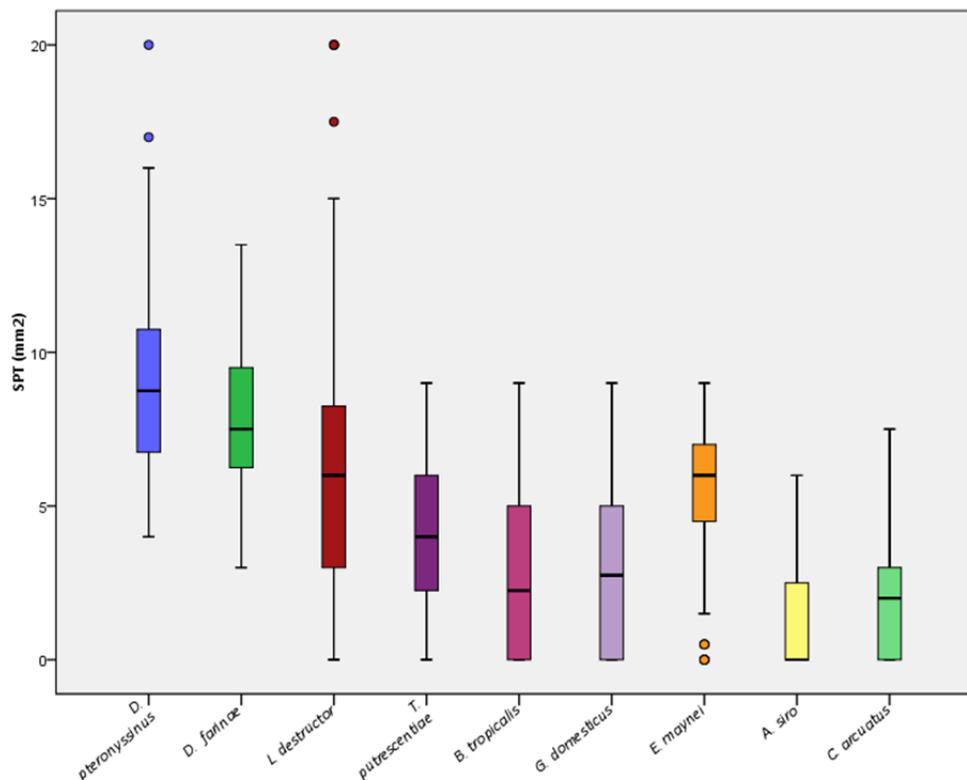


Figura 11: Diagrama de cajas con las medianas de los resultados de las pruebas cutáneas de los diferentes ácaros expresados en mm de diámetro medio de pápula.

5.1.3.2. Determinaciones de IgE específica

En cuanto a las pruebas de laboratorio, el suero de un paciente se extravió y no se pudo realizar la cuantificación de la IgE sérica frente a los extractos, aunque sí se remitió para el análisis molecular. Debido a esta incidencia se completó el diagnóstico convencional únicamente a cien pacientes. Se consideró la IgE positiva si tenía un valor ≥ 0.35 kUA/L y negativa si era inferior. Noventa y nueve pacientes (99%) tuvieron una IgE específica positiva a *D. pteronyssinus* y uno negativa. Con respecto al *L. destructor*, 85 pacientes (85%) tenían la IgE específica positiva y 15 pacientes negativa. La IgE frente a la gamba se halló positiva en 25 pacientes (25%) y negativa en 75.

En el diagrama de cajas (figura 12), se comparan los resultados de las IgE séricas frente a los dos ácaros, observándose, de manera similar al SPT, unos valores mucho más elevados para el *D. pteronyssinus*, con unos valores de mediana de 38,30 kUA/L y un RIC de 77,6 kUA/L, que para *L. destructor*, cuyos resultados de IgE muestran una mediana de 3,67 kUA/L y un RIC de 11,39 kUA/L. En este sentido, la diferencia entre ambos ácaros era, una vez más, estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

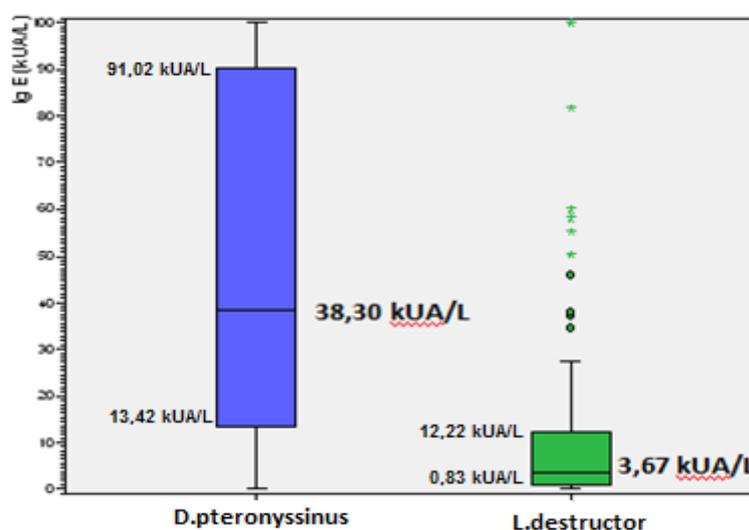


Figura 12: Diagrama de cajas con los resultados de la IgE específica a *D. pteronyssinus* y *L. destructor*, expresados en kUA/L.

Mediante histogramas (figuras 13 y 14) se muestra la distribución de la población según los valores de la IgE específica para *D. pteronyssinus* y *L. destructor*, en los que se observa una distribución dispersa. En relación al

D. pteronyssinus hay un número importante de individuos con cifras de IgE muy elevadas (> de 100 kUA/L). La IgE a *L. destructor* muestra una frecuencia mayor de individuos en los valores bajos.

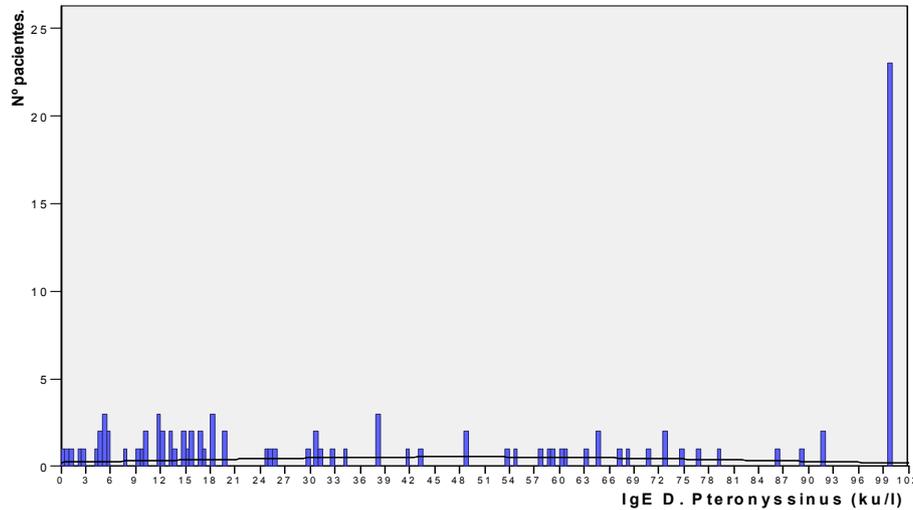


Figura 13: Distribución de los valores de IgE específica a *D. pteronyssinus*.

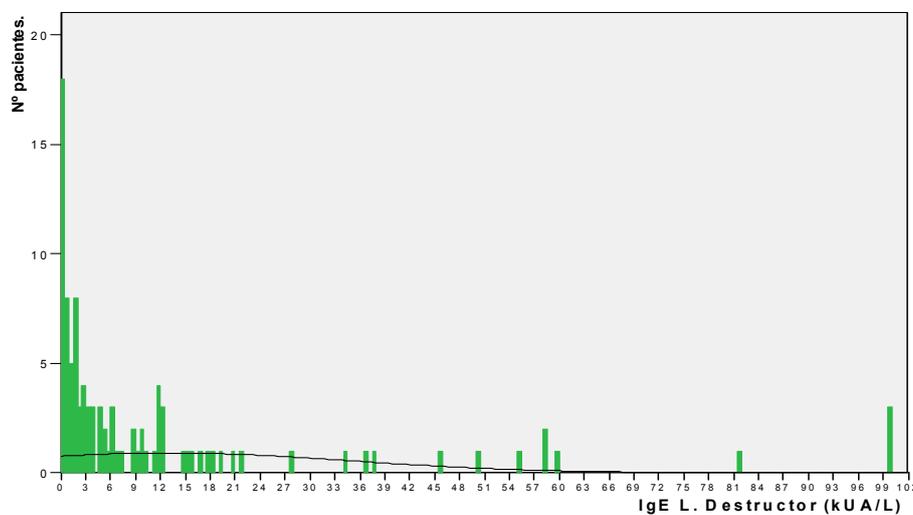


Figura 14: Distribución de los valores de IgE específica a *L. destructor*

5.1.4. Diagnóstico por componentes moleculares

Al total de los 101 pacientes se les determinó el perfil de sensibilización por componentes moleculares. La IgE específica frente a los alérgenos del grupo 2 del género *Dermatophagoides* fue la detectada con mayor frecuencia, siendo positiva en el

93,1% de los pacientes incluidos en el estudio. Por otro lado, la IgE frente a Lep d2, también perteneciente al grupo 2, se detectó únicamente en el 42,6% de esta población. La IgE frente a las tropomiosinas y al alérgeno mayoritario de *B. tropicalis* se halló en sólo el 1,98% de los pacientes. En la tabla VI se detallan los resultados obtenidos.

Tabla VI: Porcentaje de pacientes con IgE específica ≥ 0.35 KU/L frente a los diferentes componentes moleculares

| COMPONENTE MOLECULAR | Nº pacientes | % positivities |
|----------------------|--------------|----------------|
| Der p1 | 101 | 81.2 |
| Der p2 | 101 | 93,1 |
| Der f1 | 101 | 82.1 |
| Der f2 | 101 | 93,1 |
| Lep d2 | 101 | 42,6 |
| Blo t5 | 101 | 1,98 |
| Der p10 | 101 | 1,98 |
| Pen a1 | 101 | 1,98 |

Los valores de la IgE específica frente a los componentes moleculares Der p1 y Der p2 (alérgenos mayoritarios del *D. pteronyssinus*) y Lep d2 (alérgeno mayoritario del *L. destructor*) se muestran en la figura 15. Observamos unos valores más elevados para Der p2, con una mediana de 51,03 KU/L y un RIC de 128,08 KU/L. Para Der p1 se obtiene una mediana de 6,47 KU/L y un RIC de 14,62 KU/L. Los niveles de Lep d2 son mucho menores, con un valor de la mediana muy bajo, de 0,068 KU/L y un RIC de 2,035 KU/L. Las comparaciones entre los valores encontrados para los alérgenos muestran en todos los casos unas diferencias altamente significativas ($p < 0,001$).

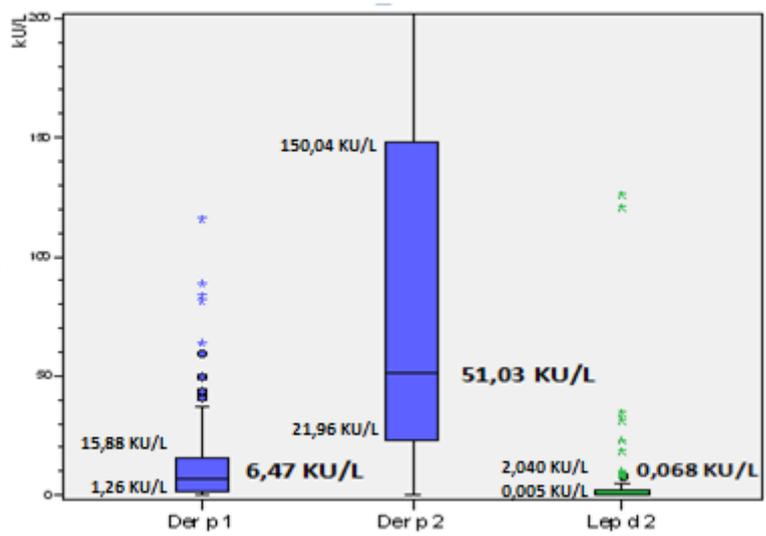


Figura 15: Diagrama de cajas con los resultados de la IgE específica a los componentes moleculares, expresados en KU/L.

Mediante histogramas se muestra la distribución de la población según los valores de IgE sérica frente a los alérgenos mayores de los dos ácaros, no mostrando una distribución normal en ningún caso. Observamos una distribución dispersa con una concentración mayor de individuos en los valores más bajos, en especial para Der p1 y, sobre todo, para Lep d2 (figuras 16-18).

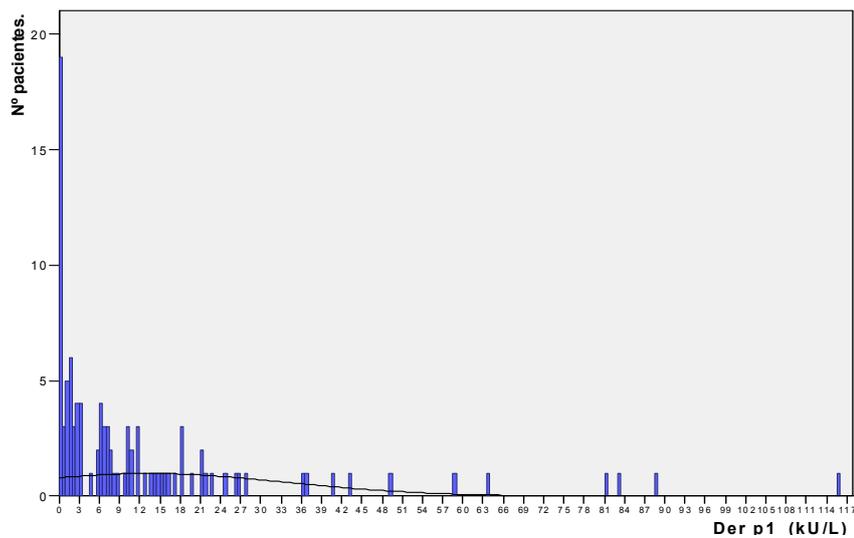


Figura 16: Distribución de los valores de IgE específica a Der p1

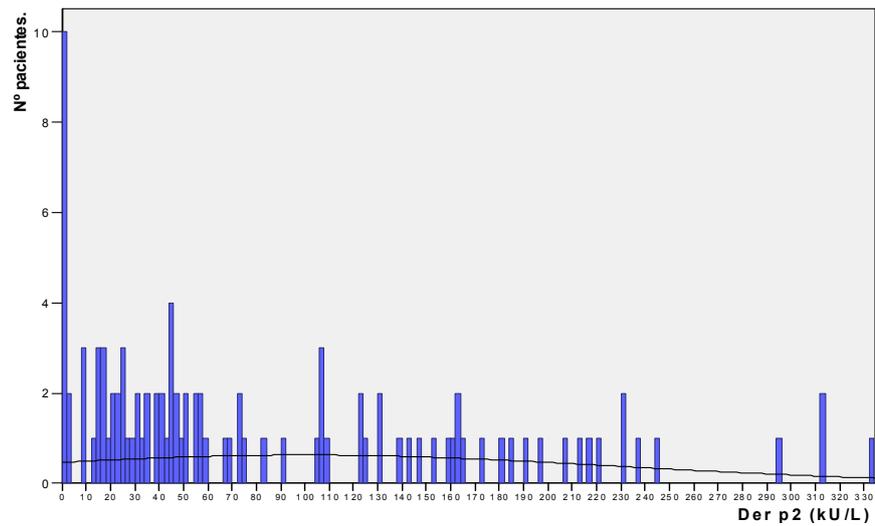


Figura 17: Distribución de los valores de IgE específica a Der p2

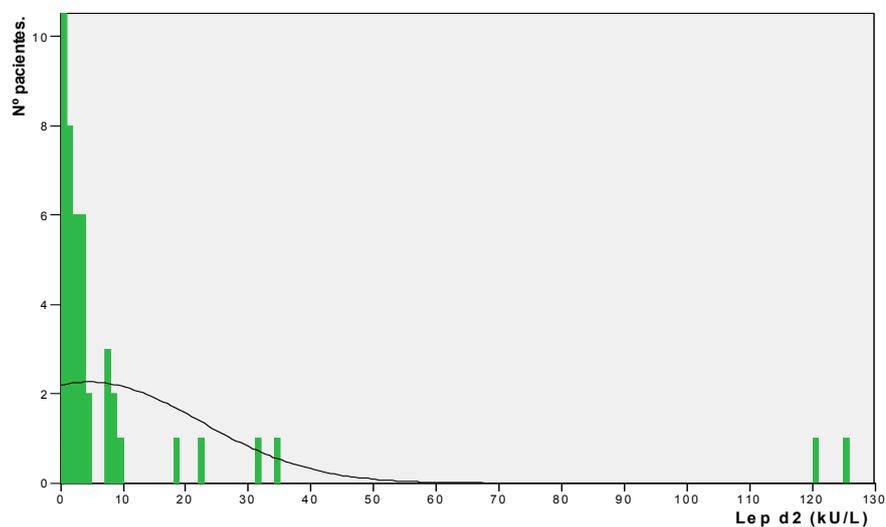


Figura 18: Distribución de los valores de IgE específica a Lep d2.

5.1.5. Cuantificación de los alérgenos en polvo doméstico

Se consiguió recoger el polvo de las casas de 95 pacientes. En la tabla VII se muestran los resultados de la cuantificación de los alérgenos en el polvo de los domicilios de los pacientes expresados en $\mu\text{gr}/\text{gramo}$ de polvo doméstico. Los alérgenos del *D. pteronyssinus* son los que se aíslan en un mayor número de hogares, estando presentes en más del 90% de ellos, y dentro de estos el Der p1 es el que se encuentra en mayor cantidad, con una media de $10,62 \mu\text{gr}/\text{gr}$ de polvo. Por otro lado, el Lep d2 se aísla únicamente en el 22,1% de los domicilios y en unas cantidades muy bajas ($0,08$

$\mu\text{g}/\text{gramo}$ de polvo de media). Las diferencias entre las concentraciones de los diferentes alérgenos detectadas en el polvo domiciliario han sido significativas en todos los casos ($p < 0,001$). Al aislarse el Der f1 y el Lep d2 en un número reducido de hogares, en estos dos casos se han calculado también los valores de la mediana y el RIC incluyendo únicamente los datos de domicilios donde se han aislado estos alérgenos, mostrando en este caso unos valores de mediana de 0,14 y un RIC de 0,21 para Lep d2 y una mediana de 0,27 y un RIC de 0,78 para Der f1. No se han objetivado diferencias significativas entre los hogares del medio rural y urbano para ninguno de los alérgenos a excepción de Der f1, el cual se detecta en cantidades más elevadas en el medio rural ($p = 0,013$).

Tabla VII: Alérgenos aislados en el polvo doméstico cuantificados en $\mu\text{g}/\text{gramo}$ de polvo

| COMPONENTE MOLECULAR | Número | % Hogares | Media | Desviación estándar | Mediana | Rango intercuartílico |
|----------------------|--------|-----------|-------|---------------------|---------|-----------------------|
| Der p1 | 95 | 99 | 10,62 | 19,53 | 5,23 | 9,20 |
| Der f1 | 95 | 44,2 | 0,65 | 1,85 | 0,00 | 0,18 |
| Der 2 | 95 | 94,7 | 5,08 | 11,17 | 2,30 | 4,76 |
| Lep d2 | 95 | 22,1 | 0,08 | 0,39 | 0,00 | 0,00 |

5.2. COMPARACIÓN ENTRE DATOS ANALÍTICOS

Se procedió a la comparación de los resultados obtenidos por medio del diagnóstico convencional (SPT e IgE específica frente a los extractos de ácaros) y el diagnóstico por componentes moleculares (IgE específica frente a los alérgenos mayoritarios). Al tener datos del nivel ambiental de ácaros de la mayoría de los pacientes, procedentes del análisis de las muestras de polvo de sus domicilios, se valoró también la relación entre éste nivel de exposición y el nivel de sensibilización, mediante el empleo de tablas y gráficas de correlación y concordancia entre variables.

5.2.1. Medidas de correlación

Para establecer el nivel de relación entre las diferentes variables utilizamos las tablas de correlación e ilustramos el grado de dispersión mediante gráficos de nubes de puntos.

En las **tablas de correlación** se refleja el nivel de relación y congruencia entre los valores obtenidos mediante los métodos de diagnóstico convencional y los valores de IgE específica para los alérgenos mayoritarios.

La prueba cutánea a *D. Pteronyssinus* mostraba únicamente una correlación muy discreta, sin significación estadística ($p < 0,070$), para Der p2 y una muy débil correlación ($p < 0,225$) para Der p1. La IgE específica para este ácaro mostró un grado óptimo de correlación con la IgE específica frente a ambos componentes moleculares, con elevada significación estadística ($p < 0,001$), tanto para Der p1 como para Der p2. En relación al *L. destructor*, se observó un alto grado de correlación, estadísticamente significativa ($p < 0,001$), con Lep d2, tanto en las pruebas cutáneas como en la IgE frente al extracto.

También se correlacionaron entre sí los niveles de sensibilización para los diferentes componentes moleculares. Se observó una muy buena correlación, estadísticamente significativa ($p < 0,001$), entre los alérgenos mayoritarios de los ácaros *Dermatophagoides*, *D. pteronyssinus* y *D. farinae*. En relación al Lep d2, se observó correlación con Der f2 ($p < 0,021$) y, bordeando la significación estadística ($p < 0,052$), con Der p2.

La correlación entre las dos herramientas del diagnóstico convencional, SPT e IgE específica frente a los extractos de ácaros, fue altamente significativa para el *L. destructor* ($p < 0,001$), siendo muy baja para el *D. pteronyssinus* ($p < 0,121$).

Los resultados, con los estadísticos utilizados, se detallan en la tabla VII.

Tabla VII: Correlaciones entre la sensibilización a diferentes componentes moleculares y los resultados de SPT e IgE específica a los extractos de ácaros.

| | n | Rho | p |
|---|-----|-------|-------|
| SENSIBILIZACIÓN MOLECULAR versus SPT extractos alergénicos | | | |
| Der p1 - SPT / <i>D. Pteronyssinus</i> | 101 | 0,122 | 0,225 |
| Der p2 - SPT / <i>D.Pteronyssinus</i> | 101 | 0,181 | 0,070 |
| Lep d2 - SPT / <i>L.Destructor</i> | 101 | 0,756 | 0,001 |
| SENSIBILIZACIÓN MOLECULAR versus IgE extractos alergénicos | | | |
| Der p1 - IgE / <i>D. Pteronyssinus</i> | 100 | 0,855 | 0,001 |
| Der p2 - IgE / <i>D. Pteronyssinus</i> | 100 | 0,905 | 0,001 |
| Lep d2 - IgE / <i>L. Destructor</i> | 100 | 0,783 | 0,001 |
| COMPONENTES MOLECULARES ENTRE SÍ | | | |
| Der p1 - Der p2 | 101 | 0,729 | 0,001 |
| Der p1 - Lep d2 | 101 | 0,081 | 0,421 |
| Der p1 - Der f1 | 101 | 0,862 | 0,001 |
| Der p1 - Der f2 | 101 | 0,652 | 0,001 |
| Der p2 - Lep d2 | 101 | 0,194 | 0,052 |
| Der p2 - Der f1 | 101 | 0,659 | 0,001 |
| Der p2 - Der f2 | 101 | 0,935 | 0,001 |
| Der f1 - Lep d2 | 101 | 0,148 | 0,139 |
| Der f1 - Der f2 | 101 | 0,632 | 0,001 |
| Der f2 - Lep d2 | 101 | 0,229 | 0,021 |
| SPT versus IgE extractos alergénicos | | | |
| <i>D. pteronyssinus</i> | 100 | 0,156 | 0,121 |
| <i>L. destructor</i> | 100 | 0,707 | 0,001 |

Para ilustrar la relación entre las diferentes variables y la dispersión de sus valores, se muestran a continuación algunos ejemplos representativos de las nubes de puntos (figuras 19-24), estando la totalidad de ellas incluidas en el anexo 5. Se observa una baja correlación entre los resultados de los SPT a *D. pteronyssinus* y los valores de la IgE a Der p1 (Rho=0,122) y Der p2 (Rho=0,181). El SPT a *L. destructor* presentó mejor correlación (Rho=0,756) con su alérgeno mayoritario Lep d2. Por otro lado, la relación entre los valores de la IgE específicas frente a los extractos de ácaros y sus respectivos componentes moleculares presentó una asociación positiva, con una Rho>0,700, en todos los casos.

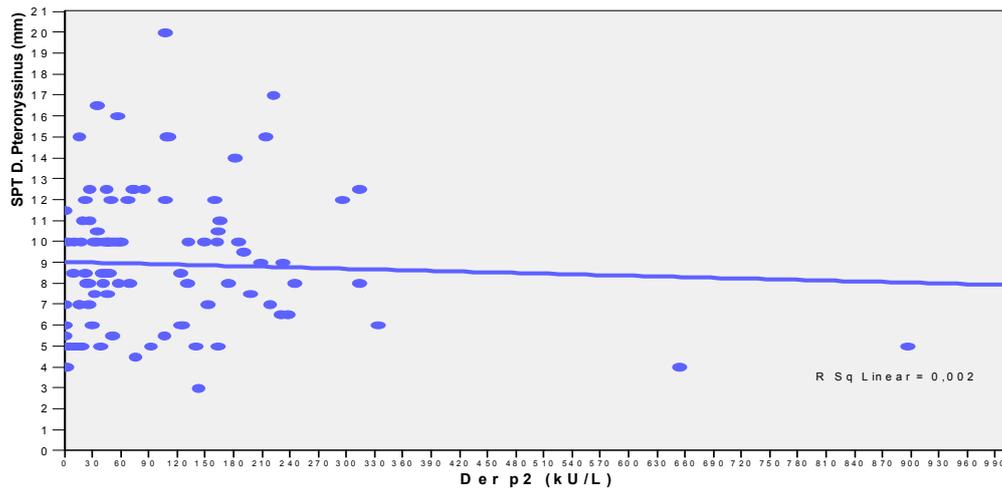


Figura 19: Dispersión de los valores de SPT a *D. pteronyssinus*, expresados en mm de diámetro medio de pápula – IgE Der p2

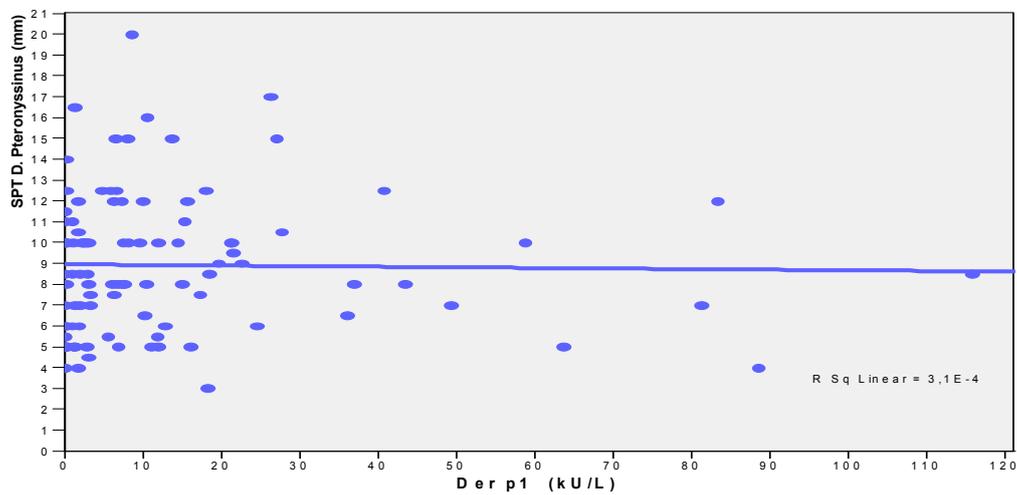


Figura 20: Dispersión de los valores SPT *D. pteronyssinus*, expresados en mm de diámetro medio de pápula–IgE Der p1

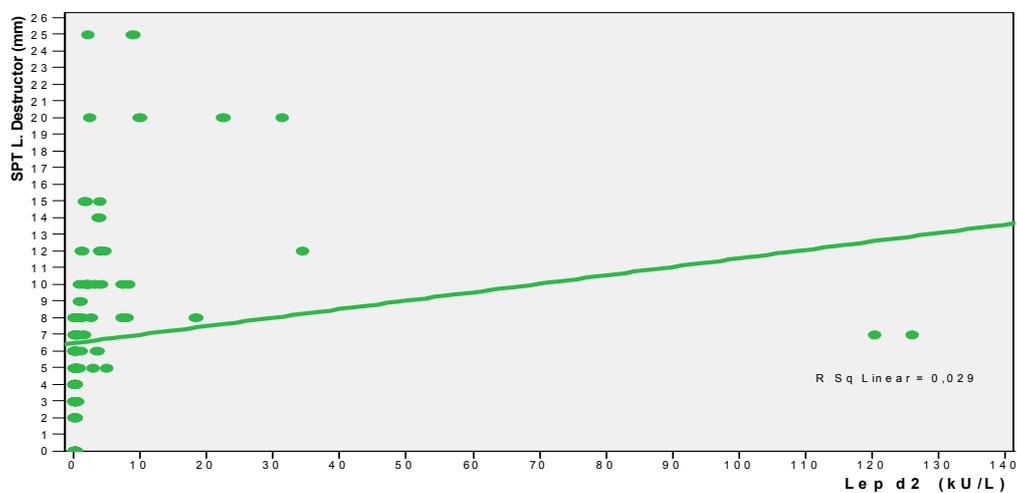


Figura 21: Dispersión de los valores SPT *L. destructor*, expresados en mm. de diámetro medio de pápula – IgE Lep d2)

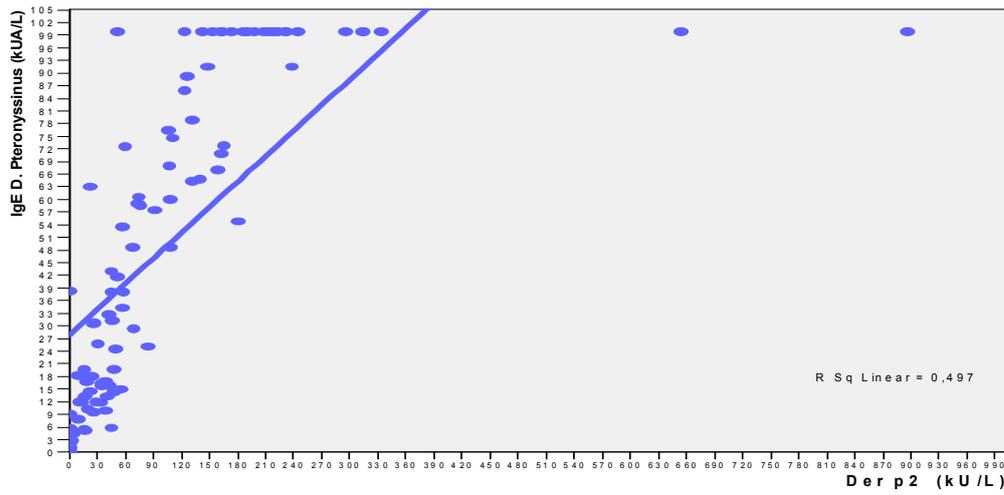


Figura 22: Dispersión de los valores IgE *D. pteronyssinus* – IgE Der p2

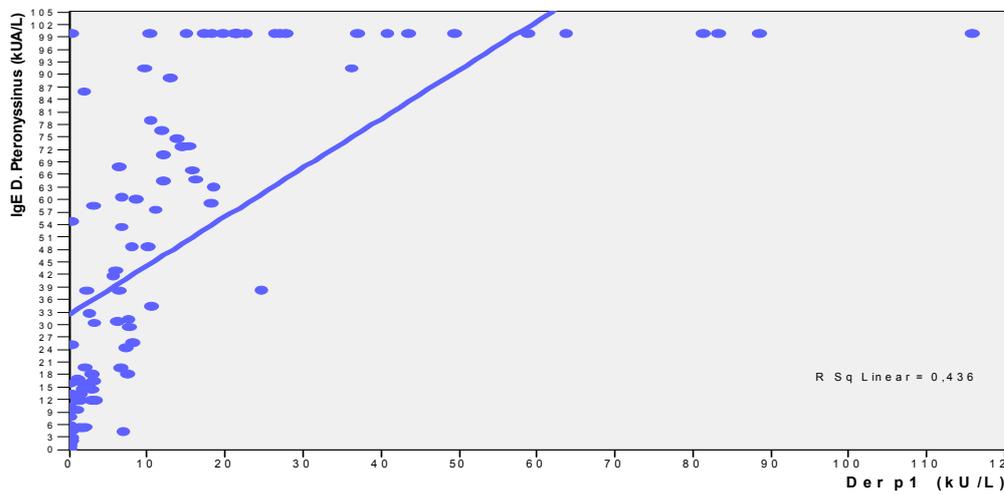


Figura 23: Dispersión de los valores IgE *D. pteronyssinus* – IgE Der p1

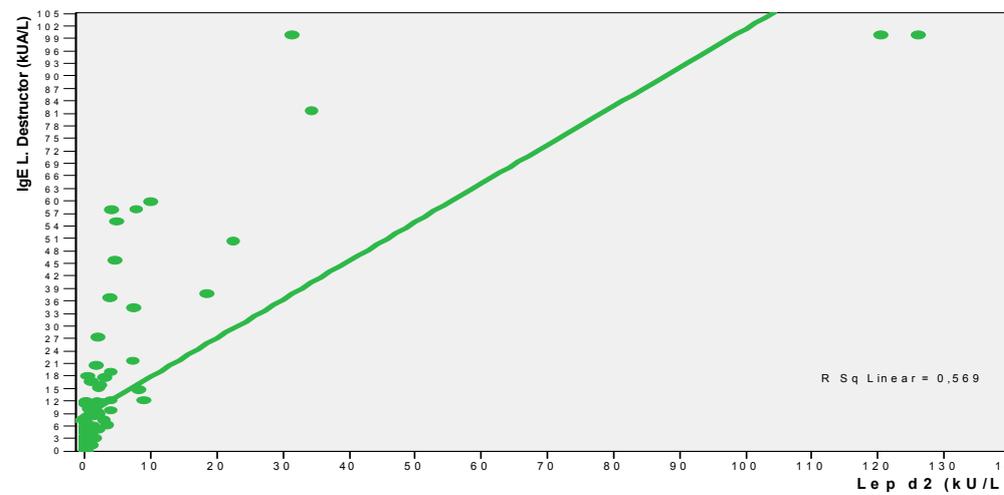


Figura 24: Dispersión de los valores IgE *L. destructor* – IgE Lep d2

Se analizó también la correlación entre los niveles ambientales de alérgenos de ácaros presentes en el polvo de los domicilios y la sensibilización a los diferentes componentes moleculares. Únicamente se halló una cierta, aunque baja, correlación entre los niveles ambientales de los alérgenos de ambos ácaros, en especial Der p2 y Lep d2, con el grado de sensibilización a Lep d2, con una Rho de 0,27, estadísticamente significativa ($p < 0,007$). No se encontró correlación entre los niveles en el polvo doméstico de los alérgenos de los ácaros con la sensibilización a Der p1 y Der p2. Los resultados detallados de estas correlaciones se detallan en la tabla IX. En la figura 25 se representa la dispersión de los valores de la exposición y sensibilización a Lep d2 en la que se aprecia una baja correlación entre los niveles detectados en el polvo doméstico y la IgE sérica. En este sentido, sólo el 2,2% de la sensibilización detectada a este alérgeno se explicaría por su exposición doméstica. La totalidad de nubes de puntos se incluyen en el anexo 5.

Tabla IX: Correlaciones entre el nivel de sensibilización a diferentes componentes moleculares y el nivel de alérgenos de ácaros en el polvo recogido en domicilios.

| | n | Rho | p |
|---------------------------------------|----|--------|-------|
| SENSIBILIZACIÓN MOLECULAR | | | |
| versus Nivel ambiental - Polvo | | | |
| Der p1 - Nivel en polvo de Der p1 | 95 | 0,145 | 0,161 |
| Der p1 - Nivel en polvo de Der f1 | 95 | -0,039 | 0,709 |
| Der p1 - Nivel en polvo de Der 2 | 95 | 0,133 | 0,198 |
| Der p1 - Nivel en polvo de Lep d2 | 95 | 0,109 | 0,294 |
| Der p2 – Nivel en polvo de Der p1 | 95 | 0,106 | 0,305 |
| Der p2 – Nivel en polvo de Der f1 | 95 | 0,052 | 0,618 |
| Der p2 – Nivel en polvo de Der 2 | 95 | 0,143 | 0,168 |
| Der p2 - Nivel en polvo de Lep d2 | 95 | 0,152 | 0,141 |
| Lep d2 – Nivel en polvo de Der p1 | 95 | 0,213 | 0,038 |
| Lep d2 – Nivel en polvo de Der f1 | 95 | -0,174 | 0,092 |
| Lep d2 – Nivel en polvo de Der 2 | 95 | 0,274 | 0,007 |
| Lep d2 – Nivel en polvo de Lep d2 | 95 | 0,273 | 0,007 |

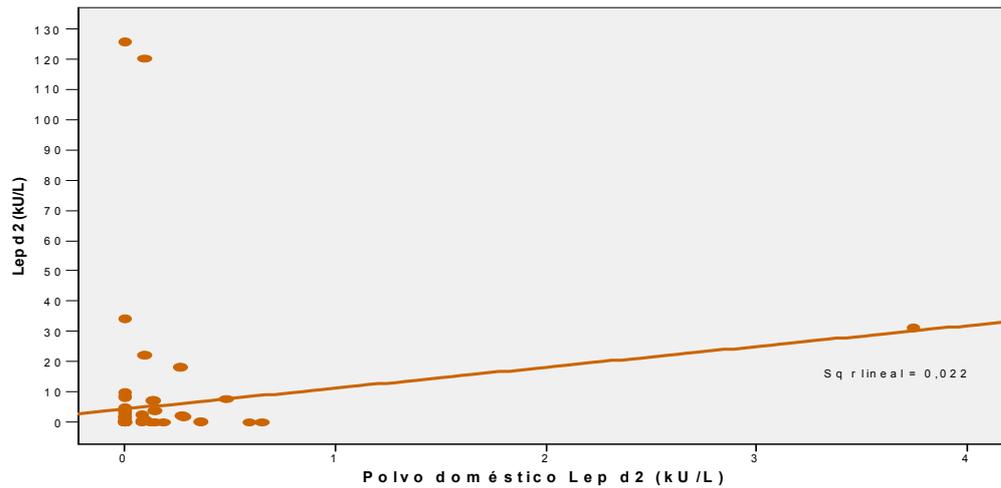


Figura 25: Dispersión de los valores IgE Lep d2 – exposición Lep d2

5.2.2. Medidas de concordancia

Para determinar la precisión diagnóstica y establecer el nivel de concordancia o acuerdo entre las diferentes variables utilizamos las tablas de contingencia y las curvas ROC.

5.2.2.1. Tablas de contingencia.

En estas **tablas de contingencia** se confrontan los resultados obtenidos mediante el diagnóstico convencional, SPT e IgE específica frente al extracto de ácaros, con el resultado de la IgE específica frente a sus principales componentes moleculares (alérgenos mayoritarios), valorándose el nivel de concordancia entre los dos diagnósticos. El único paciente con prueba cutánea positiva e IgE negativa para *D. pteronyssinus* tenía la IgE negativa para sus componentes moleculares. Se contemplaron diferentes posibilidades:

En el caso del *D. pteronyssinus*:

- Sensibilización a Der p1
- Sensibilización a Der p2
- Sensibilización simultánea a los dos alérgenos mayoritarios
- Sensibilización a alguno de los dos alérgenos mayoritarios

En el caso del *L. destructor*:

- Sensibilización a Lep d2

- a) **Sensibilización a Der p1:** Es de resaltar que, del total de los 99 pacientes alérgicos al *D. pteronyssinus* según el diagnóstico convencional, 81 presentaban la IgE a Der p1 positiva y 18 negativa. El único paciente en el cual el diagnóstico convencional resultó negativo mostraba también una IgE negativa a la molécula Der p1. El detalle de estos resultados se ilustra en la tabla X.

Tabla X: Tabla de contingencia diagnóstico convencional – diagnóstico molecular con Der p1

| | | | DIAGNÓSTICO MOLECULAR <i>D. Pteronyssinus</i> Ig E Der p1 \geq 0.35 KU/L | | Total |
|--|--|--|--|---|--|
| | | | NO <i>D. Pteronyssinus</i> | SI <i>D. Pteronyssinus</i> | |
| DIAGNÓSTICO CONVENCIONAL <i>D. Pteronyssinus</i> SPT \geq 3 mm Ig E \geq 0.35 KUA/L | NO <i>D. Pteronyssinus</i> | Número % negativos DC % D M % total pacientes | 1 paciente 100 % 5,3 % 1 % | 0 pacientes 0 % 0 % 0 % | 1 paciente 100 % 1 % 1 % |
| | SI <i>D. Pteronyssinus</i> | Número % positivos DC % D M % total pacientes | 18 pacientes 18,2 % 94,7 % 18 % | 81 pacientes 81,8 % 100 % 81 % | 99 pacientes 100 % 99 % 99 % |
| Total | Número % Diagnóstico convencional % Diagnóstico molecular % total pacientes | | 19 pacientes 19 % 100 % 19 % | 81 pacientes 81 % 100 % 81 % | 100 pacientes 100 % 100 % 100 % |

DC: Diagnóstico convencional, DM: Diagnóstico molecular

- b) **Sensibilización a Der p2:** Del total de los 99 pacientes alérgicos al *D. pteronyssinus* según el diagnóstico convencional, 93 presentaban la IgE a Der p2 positiva y en tan sólo 6 casos era negativa. El único paciente en el cual el diagnóstico convencional resultó negativo mostraba también una IgE negativa a la molécula Der p2. El detalle de estos resultados se ilustra en la tabla XI.

Tabla XI: Tabla de contingencia diagnóstico convencional – diagnóstico molecular con Der p2

| | | DIAGNÓSTICO MOLECULAR <i>D. Pteronyssinus</i> Ig E Der p2 \geq 0.35 KU/L | | Total | |
|--|--|--|---------------------------------------|--|---------------------------------------|
| | | NO <i>D. Pteronyssinus</i> | SI <i>D. Pteronyssinus</i> | | |
| DIAGNÓSTICO CONVENCIONAL <i>D. Pteronyssinus</i> SPT \geq 3 mm Ig E \geq 0.35 KUA/L | NO <i>D. Pteronyssinus</i> | Número % negativos DC % D M % total pacientes | 1 paciente 100 % 14,3 % 1 % | 0 pacientes 0 % 0 % 0 % | 1 paciente 100 % 1 % 1 % |
| | SI <i>D. Pteronyssinus</i> | Número % positivos DC % D M % total pacientes | 6 pacientes 6,1 % 85,7 % 6 % | 93 pacientes 93,9 % 100 % 93 % | 99 pacientes 100 % 99 % 99 % |
| Total | Número % Diagnóstico convencional % Diagnóstico molecular % total pacientes | 7 pacientes 7 % 100 % 7 % | 93 pacientes 93 % 100 % 93 % | 100 pacientes 100 % 100 % 100 % | |

DC: Diagnóstico convencional, DM: Diagnóstico molecular

c) Sensibilización a Der p1 y Der p2: Del total de los 99 pacientes alérgicos al *D. pteronyssinus* según el diagnóstico convencional, 80 presentaban una IgE positiva frente a los dos alérgenos mayoritarios (Der p1 y Der p2) y 19 tenían una de ellas negativa. El único paciente en el cual el diagnóstico convencional resultó negativo mostraba también una IgE negativa frente a los dos componentes moleculares. El detalle de estos resultados se ilustra en la tabla XII.

Tabla XII: Tabla de contingencia diagnóstico convencional y presencia de positividad frente a los dos alérgenos mayoritarios del *D. pteronyssinus*.

| | | DIAGNÓSTICO MOLECULAR <i>D. Pteronyssinus</i> Ig E Der p1 y Der p2 ≥ 0.35 KU/L | | Total | |
|---|--|---|--|--|---------------------------------------|
| | | NO <i>D. pteronyssinus</i> | SI <i>D. pteronyssinus</i> | | |
| DIAGNÓSTICO CONVENCIONAL <i>D. Pteronyssinus</i> | NO <i>D. Pteronyssinus</i> | Número % negativos DC % D M % total pacientes | 1 paciente 100 % 5 % 1 % | 0 pacientes 0 % 0 % 0 % | 1 paciente 100 % 1 % 1 % |
| | SI <i>D.Pteronyssinus</i> | Número % positivos DC % D M % total pacientes | 19 pacientes 19,2 % 95 % 19 % | 80 pacientes 80,8 % 100 % 80 % | 99 pacientes 100 % 99 % 99 % |
| Total | Número % Diagnóstico convencional % Diagnóstico molecular % total pacientes | 20 pacientes 20 % 100 % 20 % | 80 pacientes 80 % 100 % 80 % | 100 pacientes 100 % 100 % 100 % | |

DC: Diagnóstico convencional, DM: Diagnóstico molecular

d) Sensibilización a Der p1 o Der p2: Del total de los 99 pacientes alérgicos al *D. pteronyssinus* según el diagnóstico convencional, 5 pacientes presentaban una IgE negativa frente a ambos alérgenos mayoritarios, con lo cual se puede admitir que el diagnóstico convencional no encontraba correspondencia con el diagnóstico molecular. Los otros 94 pacientes con un diagnóstico convencional positivo, tenían una IgE positiva frente a al menos uno de los dos componentes moleculares. Como se comentó previamente, el único paciente con un diagnóstico convencional negativo, mostraba una IgE negativa tanto para Der p1 como para Der p2. El detalle de estos resultados se ilustra en la tabla XIII.

Tabla XIII: Tabla de contingencia diagnóstico convencional y presencia de positividad frente a al menos uno de los dos alérgenos mayoritarios del *D. pteronyssinus*.

| | | | DIAGNÓSTICO MOLECULAR <i>D. Pteronyssinus</i> Ig E Der p1 o Der p2 ≥ 0.35 KU/L | | Total |
|--|--|--|---|--|---------------------------------------|
| | | | NO <i>D. Pteronyssinus</i> | SI <i>D. Pteronyssinus</i> | |
| DIAGNÓSTICO CONVENCIONAL <i>D. Pteronyssinus</i> | NO <i>D. Pteronyssinus</i> | Número % negativos DC % D M % total pacientes | 1 paciente 100 % 16,7 % 1 % | 0 pacientes 0 % 0 % 0 % | 1 paciente 100 % 1 % 1 % |
| | SI <i>D. Pteronyssinus</i> | Número % positivos DC % D M % total pacientes | 5 pacientes 5,1 % 83,3 % 5 % | 94 pacientes 94,9 % 100 % 94 % | 99 pacientes 100 % 99 % 99 % |
| Total | Número % Diagnóstico convencional % Diagnóstico molecular % total pacientes | 6 pacientes 6 % 100 % 6 % | 94 pacientes 94 % 100 % 94 % | 100 pacientes 100 % 100 % 100 % | |

DC: Diagnóstico convencional, DM: Diagnóstico molecular

e) **Sensibilización a Lep d2:** 79 pacientes fueron diagnosticados de alergia al *L. destructor* según el diagnóstico convencional (SPT + IgE positivos frente al extracto total). Llama la atención que únicamente 43 de éstos presentaban una IgE positiva a Lep d2, lo que supone sólo el 54,4% del total de los pacientes diagnosticados previamente de sensibilización a este ácaro. Así pues, más del 45% de los pacientes a los que se diagnosticó inicialmente una sensibilización a *L. destructor* tenían una IgE negativa frente a su alérgeno mayoritario. Todos los 21 pacientes con diagnóstico convencional negativo mostraban una IgE negativa frente a Lep d2. El detalle de estos resultados se ilustra en la tabla XIV.

Tabla XIV: Tabla de contingencia diagnóstico convencional – diagnóstico molecular con *L. Destructor*.

| | | DIAGNÓSTICO MOLECULAR <i>L. Destructor</i> Ig E Lep d2 ≥ 0.35 KU/L | | Total | |
|---|--|--|--|--|---------------------------------------|
| | | NO <i>L. Destructor</i> | SI <i>L. Destructor</i> | | |
| DIAGNÓSTICO CONVENCIONAL <i>L. Destructor</i> SPT ≥ 3 mm Ig E ≥ 0.35 KUA/L | NO <i>L. Destructor</i> | Número % negativos DC % D. Molecular % total pacientes | 21 pacientes 100 % 36,8 % 21 % | 0 pacientes 0 % 0 % 0 % | 21 pacientes 100 % 21 % 21 % |
| | SI <i>L. Destructor</i> | Número % positivos DC % D. Molecular % total pacientes | 36 pacientes 45,6 % 63,2 % 36 % | 43 pacientes 54,4 % 100 % 43 % | 79 pacientes 100 % 79 % 79 % |
| Total | Número % Diagnóstico convencional % Diagnóstico molecular % total pacientes | 57 pacientes 57 % 100 % 57 % | 43 pacientes 43 % 100 % 43 % | 100 pacientes 100 % 100 % 100 % | |

DM: Diagnóstico molecular, DC: Diagnóstico convencional

En la tabla XV se resumen las tablas de contingencia con los principales estadísticos aplicados. Como se comentó previamente, destaca el elevado número de individuos, en un porcentaje próximo al 45%, que presentan un diagnóstico inicial de alergia a *L. destructor* y en los que posteriormente no se detecta sensibilización a su componente alérgico mayoritario Lep d2.

Tabla XV: Resumen tablas de contingencia con los estadísticos aplicables

| DIAGNÓSTICO CONVENCIONAL | DIAGNÓSTICO MOLECULAR | % RESULTADO POSITIVO | | | CONCORDANCIA | |
|--------------------------|-----------------------|----------------------|--------|--------|--------------|--------|
| | | D. C. + | D.M. + | p | Kappa | p |
| SPT D.pt | Der p1 | 100 | 81,2 | NC | NC | NC |
| Ig E D.pt | Der p1 | 99 | 81 | 0,190 | 0,083 | 0,038 |
| SPT + IgE D.pt | Der p1 | 99 | 81 | 0,190 | 0,083 | 0,038 |
| SPT D.pt | Der p2 | 100 | 93,1 | NC | NC | NC |
| Ig E D.pt | Der p2 | 99 | 93 | 0,070 | 0,237 | <0,001 |
| SPT + IgE D.pt | Der p2 | 99 | 93 | 0,070 | 0,237 | <0,001 |
| SPT D.pt | Der p1 ó Der p2 | 100 | 94,1 | NC | NC | NC |
| Ig E D.pt | Der p1 ó Der p2 | 99 | 94 | 0,060 | 0,273 | <0,001 |
| SPT + IgE D.pt | Der p1 ó Der p2 | 99 | 94 | 0,060 | 0,273 | <0,001 |
| SPT D.pt | Der p1 y Der p2 | 100 | 80,2 | NC | NC | NC |
| Ig E D.pt | Der p1 y Der p2 | 99 | 80 | 0,200 | 0,078 | 0,044 |
| SPT + IgE D.pt | Der p1 y Der p2 | 99 | 80 | 0,200 | 0,078 | 0,044 |
| SPT L .des | Lep d2 | 84,2 | 42,6 | <0,001 | 0,245 | <0,001 |
| Ig E L.des | Lep d2 | 85 | 43 | <0,001 | 0,235 | <0,001 |
| SPT + IgE L.des | Lep d2 | 79 | 43 | <0,001 | 0,334 | <0,001 |

DC: Diagnóstico convencional, DM: Diagnóstico molecular; NC: No calculado, D. pt: *D. pteronyssinus*; L. des: *L. destructor*

5.2.2.2. Curvas Característica Operativa del Receptor. (Receiver Operating Characteristic; Curvas ROC)

Utilizamos las curvas ROC para determinar la exactitud de las pruebas diagnósticas convencionales: la prueba cutánea y la IgE específica frente a los extractos de ácaros. En estas curvas se refleja el espectro completo de los pares sensibilidad/especificidad para todos los valores y se determina el punto óptimo de equilibrio entre los dos parámetros. La determinación del área bajo la curva (AUC) nos ayudará a valorar la precisión

diagnóstica es decir, la probabilidad de clasificar correctamente a los individuos. Los valores completos de los pares sensibilidad/especificidad se reflejan en el anexo 6.

Se consideró correctamente diagnosticada la alergia a un ácaro cuando se detectaba en el individuo una sensibilización a alguno de los componentes alérgicos mayoritarios. Así pues, al igual que en las tablas de contingencia, se contemplaban diferentes posibilidades:

En el caso del *D. pteronyssinus*:

- Sensibilización a Der p1
- Sensibilización a Der p2
- Sensibilización simultánea a los dos alérgenos mayoritarios
- Sensibilización a alguno de los dos alérgenos mayoritarios

En el caso del *L. destructor*:

- Sensibilización a Lep d2

a) Sensibilización a Der p1. Considerando como patrón de referencia la presencia de IgE específica $\geq 0,35$ KU/L frente al alérgeno mayoritario Der p1, la prueba cutánea con extracto de *D. pteronyssinus* presentaba un AUC de 0.605 y un punto de corte óptimo de DMP, con una mejor relación sensibilidad/especificidad, de 6mm. (sensibilidad: 78,05%, IC: 67,5 - 86,4; especificidad: 47,37%, IC: 24,4 - 71,1). La determinación de la IgE frente al extracto de *D. pteronyssinus*, presentaba una AUC de 0.872 y su valor óptimo de corte era de 15.9 kUA/L (sensibilidad: 81,48%, IC: 71,3 - 89,2; especificidad: 84,21%, IC: 60,4 - 96,6). Comparados ambos test, el AUC de la IgE sérica era superior con respecto a la prueba cutánea en 0.271, con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.0010$) (figura 26 y tabla XVI).

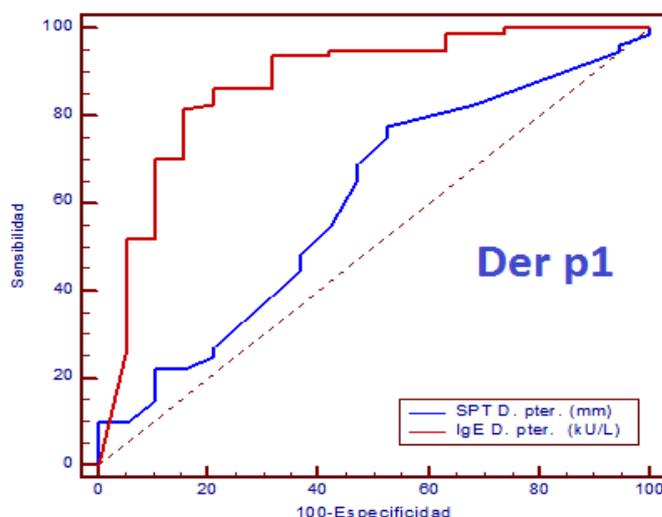


Figura 26 y Tabla XVI: Curva ROC para SPT e IgE *D. pteronyssinus*
 Patrón de referencia: **Presencia de IgE $\geq 0,35$ KU/L frente a Der p1.**

| SPT | | | | |
|-------------------------|--------------------|----------------|-------------------------|--------|
| <i>D. Pteronyssinus</i> | Área bajo la curva | Error estándar | Intervalo confianza 95% | p |
| | 0,605 | 0,0750 | 0,502 – 0,701 | 0,1632 |
| | Valor óptimo | Sensibilidad | Especificidad | |
| | >6 mm. | 78,05 | 47,37 | |

| IgE | | | | |
|-------------------------|--------------------|----------------|-------------------------|---------|
| <i>D. Pteronyssinus</i> | Área bajo la curva | Error estándar | Intervalo confianza 95% | p |
| | 0,872 | 0,0523 | 0,790 – 0,930 | <0,0001 |
| | Valor óptimo | Sensibilidad | Especificidad | |
| | >15,9 kUA/L | 81,48 | 84,21 | |

| SPT – IgE | | | | |
|-------------------------|------------------|----------------|-------------------------|--------|
| <i>D. pteronyssinus</i> | Diferencia áreas | Error estándar | Intervalo confianza 95% | p |
| | 0,271 | 0,0824 | 0,109 – 0,433 | 0,0010 |

b) Sensibilización a Der p2. Considerando como patrón de referencia la presencia de IgE específica $\geq 0,35$ KU/L frente al alérgeno mayoritario Der p2, la prueba cutánea con extracto de *D. pteronyssinus* presentaba un AUC de 0,729 y el valor óptimo de corte en el DMP era de 7 mm. (sensibilidad: 69,15%, IC: 58,8 – 78,3; especificidad: 85,71%, IC: 42,1 – 99,6). La IgE frente a *D. pteronyssinus*, presentaba un AUC de 0,908 y su valor óptimo de corte era de 9,2 kUA/L (sensibilidad: 90,32%, IC: 82,4 – 95,5; especificidad: 85,71%, IC: 42,1 – 99,6). El AUC de la IgE era superior a la

obtenida por la prueba cutánea en 0,182, aunque en esta ocasión la diferencia no era estadísticamente significativa ($p < 0,1377$) (figura 27 y tabla XVII).

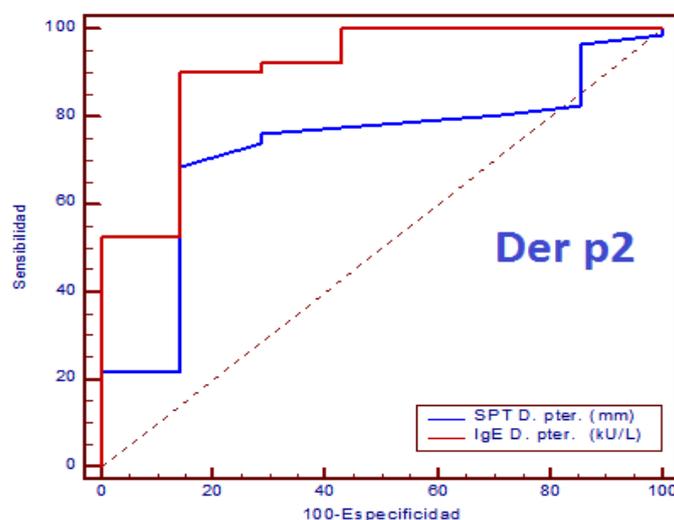


Figura 27 y Tabla XVII: Curva ROC para SPT e IgE *D. pteronyssinus*.

Patrón de referencia: **Presencia de IgE $\geq 0,35$ KU/L frente a Der p2**

| SPT | | | | |
|-------------------------|--------------------|----------------|-------------------------|--------|
| <i>D. Pteronyssinus</i> | Área bajo la curva | Error estándar | Intervalo confianza 95% | p |
| | 0,729 | 0,0950 | 0,631 – 0,812 | 0,0161 |
| | Valor óptimo | Sensibilidad | Especificidad | |
| | >7 mm. | 69,15 | 85,71 | |

| IgE | | | | |
|-------------------------|--------------------|----------------|-------------------------|---------|
| <i>D. Pteronyssinus</i> | Área bajo la curva | Error estándar | Intervalo confianza 95% | p |
| | 0,908 | 0,0666 | 0,833 – 0,957 | <0,0001 |
| | Valor óptimo | Sensibilidad | Especificidad | |
| | >9,2 KUA/L | 90,32 | 85,71 | |

| SPT – IgE | | | | |
|-------------------------|------------------|----------------|-------------------------|--------|
| <i>D. pteronyssinus</i> | Diferencia áreas | Error estándar | Intervalo confianza 95% | p |
| | 0,182 | 0,123 | -0,0583 – 0,422 | 0,1377 |

c) **Sensibilización a Der p1 y Der p2.** Tomando como patrón de referencia la presencia simultánea de IgE específica $\geq 0,35$ KU/L frente a los dos alérgenos mayoritarios, la prueba cutánea con extracto de *D. pteronyssinus* presentaba un AUC de 0,617 y el valor de corte óptimo para el DMP era de 6 mm (sensibilidad: 79,01%, IC: 68,5 – 87,3; especificidad: 50,00%, IC: 27,2 – 72,8). La IgE sérica a *D. pteronyssinus* presentaba un AUC de 0,857 y su valor óptimo de corte era de 13,5 kUA/L (sensibilidad: 86,25%, IC: 76,7 – 92,9; especificidad: 75,00%, IC: 50,9 –

91,3). La diferencia entre ambas AUC era estadísticamente significativa ($p < 0,0032$), siendo superior en 0,244 para la IgE (figura 28 y tabla XVIII).

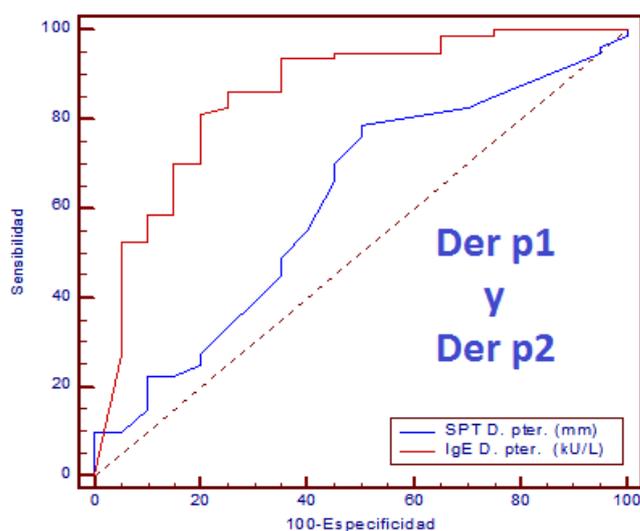


Figura 28 y Tabla XVIII: Curva ROC para SPT e IgE *D. pteronyssinus*. Patrón de referencia: **Presencia de IgE $\geq 0,35$ KU/L frente a Der p1 y Der p2.**

| SPT | | | | |
|-------------------------|--------------------|----------------|-------------------------|--------|
| <i>D. Pteronyssinus</i> | Área bajo la curva | Error estándar | Intervalo confianza 95% | p |
| | 0,617 | 0,0725 | 0,515 – 0,712 | 0,1058 |
| | Valor óptimo | Sensibilidad | Especificidad | |
| | >6 mm. | 79,01 | 50,00 | |

| IgE | | | | |
|-------------------------|--------------------|----------------|-------------------------|---------|
| <i>D. Pteronyssinus</i> | Área bajo la curva | Error estándar | Intervalo confianza 95% | p |
| | 0,857 | 0,0522 | 0,773 – 0,919 | <0,0001 |
| | Valor óptimo | Sensibilidad | Especificidad | |
| | >13,5 KUA/L | 86,25 | 75,00 | |

| SPT – IgE | | | | |
|-------------------------|------------------|----------------|-------------------------|--------|
| <i>D. pteronyssinus</i> | Diferencia áreas | Error estándar | Intervalo confianza 95% | p |
| | 0,244 | 0,0827 | 0,0816 – 0,406 | 0,0032 |

d) Sensibilización a Der p1 ó Der p2. Tomando como patrón de referencia la presencia de IgE específica $\geq 0,35$ KU/L frente a alguno de los dos alérgenos mayoritarios, la prueba cutánea con extracto de *D. pteronyssinus* presentaba un AUC de 0,717 y el valor óptimo de corte para el DMP era de 7 mm. (sensibilidad: 68,42%, IC: 58,1 – 77,6; especificidad: 83,33%, IC: 35,9 – 99,6). La IgE específica a *D. pteronyssinus* presentaba un AUC de 0,972 y el valor óptimo de corte era de 9,2

kUA/L (sensibilidad: 90,43%, IC: 82,6 – 95,5; especificidad: 100,00%, IC: 54,1 – 100,0). La diferencia entre ambas AUC era estadísticamente significativa ($p < 0,0237$), siendo 0,258 superior para la IgE (figura 29 y tabla XIX).

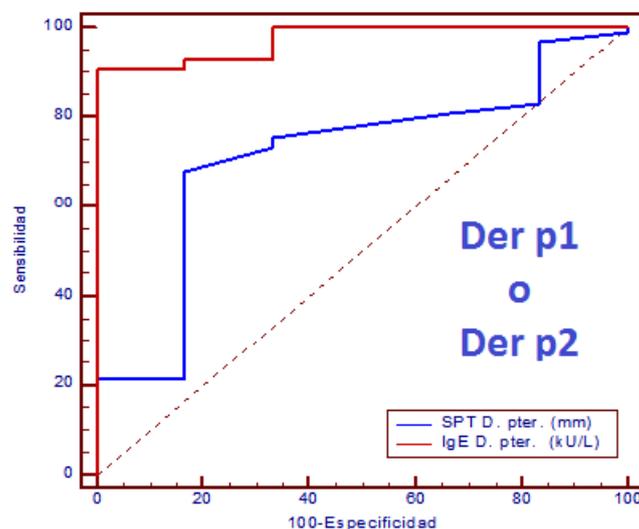


Figura 29 y Tabla XIX: Curva ROC para SPT e IgE *D. pteronyssinus*. Patrón de referencia: Presencia de IgE $\geq 0,35$ KU/L frente a Der p1 ó Der p2.

SPT

| <i>D. Pteronyssinus</i> | Área bajo la curva | Error estándar | Intervalo confianza 95% | p |
|-------------------------|--------------------|----------------|-------------------------|--------|
| | 0,717 | 0,110 | 0,618 – 0,802 | 0,0486 |
| Valor óptimo | Sensibilidad | | Especificidad | |
| | >7 mm. | 68,42 | 83,33 | |

IgE

| <i>D. Pteronyssinus</i> | Área bajo la curva | Error estándar | Intervalo confianza 95% | p |
|-------------------------|--------------------|----------------|-------------------------|---------|
| | 0,972 | 0,0204 | 0,917 – 0,994 | <0,0001 |
| Valor óptimo | Sensibilidad | | Especificidad | |
| | >9,2 KUA/L | 90,43 | 100,00 | |

SPT – IgE

| <i>D. pteronyssinus</i> | Diferencia áreas | Error estándar | Intervalo confianza 95% | p |
|-------------------------|------------------|----------------|-------------------------|--------|
| | 0,258 | 0,114 | 0,0345 – 0,481 | 0,0237 |

e) Sensibilización a Lep d2. En el caso del *L. destructor*, se tomó como patrón de referencia la existencia de IgE específica a Lep d2 ≥ 0.35 KU/L. La prueba cutánea con extracto de *L. destructor* presentaba un AUC de 0,932 y el valor óptimo de corte para el DMP era de 6 mm. (sensibilidad: 83,72%, IC: 69,3 – 93,2; especificidad: 89,66%, IC: 78,8 – 96,1). La IgE frente a *L. destructor* presentaba un AUC de 0,945 y

su valor óptimo de corte era de 4,56 kUA/L. (sensibilidad: 88,37%, IC: 74,9 – 96,1; especificidad: 85,96%, IC: 74,2 – 93,7). Las AUC de ambas pruebas era muy similar, con una mínima diferencia de 0,0141, no estadísticamente significativa ($p < 0,6356$) a favor de la IgE sérica (figura 30 y tabla XX).

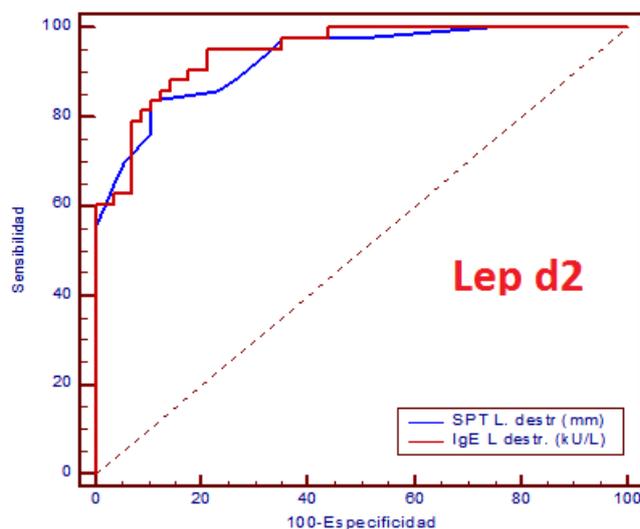


Figura 30 y Tabla 20: Curva ROC para SPT e IgE *L. destructor*.

Patrón de referencia: **Presencia de IgE $\geq 0,35$ KU/L frente a Lep d2.**

| SPT | | | | |
|-----------------------------|--------------------|----------------|-------------------------|---------|
| <i>L. destructor</i> | Área bajo la curva | Error estándar | Intervalo confianza 95% | p |
| | 0,932 | 0,0235 | 0,864 – 0,973 | <0,0001 |
| | Valor óptimo | Sensibilidad | Especificidad | |
| | >6 mm. | 83,72 | 89,66 | |
| IgE | | | | |
| <i>L. destructor</i> | Área bajo la curva | Error estándar | Intervalo confianza 95% | p |
| | 0,945 | 0,0202 | 0,880 – 0,981 | <0,0001 |
| | Valor óptimo | Sensibilidad | Especificidad | |
| | >4,56 KUA/L | 88,37 | 85,96 | |
| SPT – IgE | | | | |
| <i>L. destructor</i> | Diferencia áreas | Error estándar | Intervalo confianza 95% | p |
| | 0,0141 | 0,0297 | -0,0442 – 0,0723 | 0,6356 |

6.

DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

La alergia a los ácaros, y en especial la alergia a *D. pteronyssinus*, es una patología endémica en Cantabria. Los pacientes alérgicos a los ácaros del polvo doméstico, estudiados con la metodología convencional o tradicional, presentan frecuentemente sensibilizaciones múltiples a otros ácaros. Este hecho es especialmente llamativo en zonas como Cantabria con elevada exposición a estos artrópodos. En este contexto, los profesionales nos enfrentamos a menudo con el reto de establecer un diagnóstico lo más certero y preciso posible, reto a veces complejo en su consecución.

6.1. SENSIBILIZACIÓN A LOS ÁCAROS Y A SUS ALÉRGENOS MAYORITARIOS. REACTIVIDAD CRUZADA

Los pacientes de este estudio, todos ellos con pruebas cutáneas positivas frente a *D. pteronyssinus*, presentaron un alto nivel de polisensibilización a los diferentes ácaros testados. Al igual que en estudios anteriores realizados en nuestra zona (Navarro AM 2006), el ácaro de almacén con mayor frecuencia de positividad (84,1% de los pacientes) fue el *L. destructor*. Estos resultados están en concordancia con los encontrados en zonas de clima y exposición alérgica similar como son Lugo (Boquete M y cols 2000) y Santiago de Compostela (Vidal C y cols. 1997 y 2004), donde éste ácaro, seguido por el *T. putrescentiae*, es el causante de las sensibilizaciones más frecuentes e intensas. En nuestro estudio los ácaros minoritarios mostraron una intensidad de sensibilización, según la respuesta en la prueba cutánea, claramente inferior a la presentada por el *D. Pteronyssinus*.

Un paciente tenía la IgE sérica frente a *D. pteronyssinus* negativa a pesar de cumplir el criterio de inclusión de tener una prueba cutánea positiva. No es de extrañar esta mínima discrepancia debido a la diferente sensibilidad y especificidad de la técnica de laboratorio en relación con las pruebas cutáneas (van der Zee JS y cols.1988). En este paciente no se detectó sensibilización a sus alérgenos mayoritarios. Un 85% de los pacientes sensibilizados a *D. pteronyssinus* también tenían IgE positiva para *L. destructor*,

subrayando la frecuente co-sensibilización existente a ambos ácaros en nuestros pacientes.

Así pues, si se sigue la rutina diagnóstica habitual nos encontramos con una mayoría de pacientes alérgicos que está sensibilizada a los dos ácaros. Con la realización de un diagnóstico por componentes moleculares, más preciso e individualizado, en el presente trabajo se pretendió valorar el alcance real de esta polisensibilización. En cuanto al *D. pteronyssinus*, es destacable el predominio del Der p2 en términos de prevalencia, detectándose sensibilización en el 93,1% de los pacientes, y también en intensidad de sensibilización. Estos datos son similares a los hallazgos de otros estudios realizados en Cantabria (Iraola V y cols. 2011) y en zonas de parecido clima y exposición alérgica como son Lugo (Iraola V y cols. 2010) y Vizcaya (Barber D y cols. 2012). En otras zonas, como Tarragona (López A y cols. 2011), la proporción de sensibilizados a Der p1 y Der p2 se equilibra y en Marsella (Bronnert R y cols. 2012) el equilibrio se invierte con predominio de la sensibilización a Der p1.

En cuanto al alérgeno mayoritario del *L. destructor*, el Lep d2, la IgE sérica fue positiva únicamente en el 42,6% del total de pacientes y en el 50,5% de los pacientes sensibilizados a éste ácaro. La prevalencia de sensibilización detectada es considerablemente inferior a la descrita por Johansson y cols. en 1999, quienes lo responsabilizan del 73% de las sensibilizaciones. Un estudio nacional realizado en pacientes alérgicos a ácaros recientemente publicado (Barber D y cols. 2012), refleja unos datos que se asemejan más a los obtenidos en nuestro estudio, detectando sensibilizaciones a Lep d2 en el 63,9% y 45,3% de la población adulta e infantil, respectivamente.

Es llamativa la ausencia de correlación entre el tamaño de la pápula inducida por las pruebas cutáneas y los valores de IgE sérica para *D. pteronyssinus*. Este hecho puede ser explicado por diferentes factores (Vohlonen I y cols.1989). Las pruebas cutáneas tienen la gran ventaja de la rapidez en la obtención de los resultados y el escaso consumo de recursos económicos que conllevan. Sin embargo, estos resultados pueden presentar cierta variabilidad al ser realizado por personal diferente con matices en la ejecución de

la técnica como la presión en la piel, etc. También factores propios del paciente, como la reactividad cutánea o toma de medicación, pueden estar en el origen de modificaciones en la respuesta cutánea. Además, aunque los extractos utilizados en ambas técnicas están cuantificados para Der p1 y Der p2, no es descartable que presenten ciertas diferencias en su composición. Las pruebas cutáneas para *D. pteronyssinus* presentan una mayor concordancia con Der p2 que con Der p1 aunque ésta no es estadísticamente significativa para ninguno de los dos alérgenos. Sin embargo, la IgE sérica del extracto de este ácaro presenta concordancia significativa con los dos componentes moleculares, hecho que afirma el mejor comportamiento diagnóstico de la IgE sérica en relación con el SPT, tal y como atestiguan las curvas ROC. Por otro lado, destaca la buena correlación existente entre sí de las dos técnicas convencionales para *L. destructor* y la buena correlación y concordancia de ambas con la presencia de sensibilización a su alérgeno mayor Lep d2. Este diferente comportamiento para los dos ácaros puede estar en relación con una respuesta más compleja de los extractos con varios alérgenos mayoritarios como es el caso del extracto de *D. pteronyssinus*, así como a la posible presencia de un mayor número de otros alérgenos en el mismo. Por otra parte, tomados en conjunto estos hallazgos parecen sugerir que las pruebas cutáneas muestran una mayor capacidad de detección para la sensibilización a las moléculas alérgicas del grupo 2.

La muy buena correlación mostrada, estadísticamente significativa, entre Der p1 y Der p2 era esperable por la elevada prevalencia de sensibilización a ambas moléculas en los alérgicos a *D. pteronyssinus*. Por otro lado, la correlación, muy próxima a la significación estadística ($p=0,052$), entre los alérgenos del grupo 2, Der p2 y Lep d2, puede obedecer a la homología parcial entre sus estructuras (Mueller GA y cols. 1998; Gafvelin G y cols. 2001).

Tan sólo 2 pacientes (1,98% de la muestra) presentaron sensibilizaciones a las tropomiosinas, Der p10 y Pen a1. Este limitado número de positividades puede estar en relación con la pequeña cantidad de tropomiosina presente en los ácaros como consecuencia del escaso tejido muscular de estos artrópodos en relación con los crustáceos (Arlan LG y cols. 2009). Un estudio multicéntrico nacional (Barber D y cols.

2012) y otro europeo (Weghofer M y cols. 2008) reflejan también bajos niveles de sensibilización a tropomiosina (5-10%) en los individuos alérgicos a ácaros domésticos. Una prevalencia mucho más elevada (28%) se ha comunicado en Marsella en 2012 por Bronnert M y cols. en pacientes alérgicos a *D. pteronyssinus*. Estas discrepancias pueden derivarse de la existencia de diferentes patrones de asociación entre la alergia a los ácaros y la alergia alimentaria al marisco e invitan a cuestionar la importancia de la tropomiosina en las reacciones cruzadas entre el marisco y los ácaros y entre los ácaros entre sí. En este sentido se expresan diferentes autores que sugieren el papel de otros alérgenos en la reactividad cruzada entre los crustáceos y los ácaros (Boquete M y cols. 2011), habiéndose descrito como posible candidatos un alérgeno del grupo 20 de los ácaros (Binder M y cols. 2001) y proteínas de 20 KDa (Villalta D y cols. 2010). Saarne T y cols. en 2003 proponen la α -tubulina como posible pan-alérgeno causante de reactividad cruzada.

Los pacientes incluidos en este estudio están sensibilizados en una elevadísima proporción a *L. destructor*. En nuestro caso se evidencia la escasa importancia de la tropomiosina en la posible inducción de falsas polisensibilizaciones. Así pues, la presencia de sensibilización a estos ácaros estaría relacionada con la exposición y capacidad sensibilizante de los mismos, siendo causantes de una sensibilización real. Por otra parte, también podría existir un cierto, aunque limitado, grado de reactividad cruzada entre los diferentes ácaros motivada por la existencia de una identidad parcial en la secuencia de aminoácidos de sus alérgenos principales, en especial los del grupo 2 (Gafvelin G y cols. 2001) y por la presencia de otros panalérgenos (Saarne T y cols. 2003).

El ácaro *B. tropicalis*, propio de climas cálidos, no es relevante en Cantabria. Sin embargo, las pruebas cutáneas resultaron positivas frente a este ácaro en 38 pacientes, a pesar de detectarse su alérgeno mayoritario, Blo t5, en tan solo 2 pacientes. Resultados similares ofrece un estudio británico en alérgicos a ácaros (Simpson A y cols. 2003). Este hecho puede explicarse por la existencia de alérgenos comunes, presuntamente del grupo 2, con alta reactividad cruzada con otros ácaros de la familia Glycyphagidae como el *L. destructor*. Es además llamativo, y apoya la existencia de la reactividad cruzada, el hecho de que los dos únicos pacientes con

positividad a Blo t5 presenten unos niveles elevados, muy superiores a la media (datos no mostrados), de sensibilización a *L. destructor* y a Lep d2.

6.2. DISCORDANCIA ENTRE EL NIVEL DE EXPOSICIÓN AMBIENTAL Y EL GRADO DE SENSIBILIZACIÓN A LOS ALÉRGENOS

Un requisito imprescindible para que un individuo se sensibilice a los ácaros es la exposición previa a sus alérgenos. Habitualmente la exposición, por parte de individuos predispuestos, a unos niveles más elevados de un determinado alérgeno origina un mayor grado de sensibilización al mismo. Sin embargo, en los resultados de este estudio es llamativo el predominio, expresado en μg de alérgeno por gramo de polvo, de los niveles ambientales domiciliarios de los alérgenos del grupo 1 del *D. pteronyssinus* (Der p1) sobre los del grupo 2 (Der 2), en contraposición a unos mayores índices de sensibilización a estos últimos. Este mayor contenido de Der p1 detectado en el polvo domiciliario podría corresponder con su mayor peso molecular en relación con el Der p2, por lo que el número real de moléculas de ambos alérgenos sería similar. Por otra parte, aunque el Der p1 podría estimular la síntesis de IgE debido a su actividad como proteasa (Shakib F y col. 2000), el mayor nivel de sensibilización a Der p2 podría explicarse por su actividad auto-adyuvante y su mayor capacidad inmunógena como consecuencia de su unión a los receptores TLR-4 o Toll-like receptor 4 (Hammad H y cols. 2009; Trompette A y cols. 2009). Es de destacar también los bajos niveles ambientales de Lep d2, no observándose unas diferencias significativas entre medio urbano y rural, quizás motivado por la progresiva “urbanización” de este último.

En los análisis de correlación entre los niveles ambientales y de sensibilización, únicamente se observa una correlación significativa para el caso del alérgeno Lep d2, no objetivándose esta correlación para Der p1 y Der p2. También se observa una correlación significativa, aunque de escasa relevancia, entre la sensibilización a Lep d2 y los niveles ambientales de Der p1 y Der p2. Esto último podría explicarse por la mayor prevalencia de sensibilización a los ácaros menores y en especial al *L. destructor*, en hogares con un elevado grado de humedad ambiental que favorecen el desarrollo de los ácaros en general.

6.3. VERIFICACIÓN DE LA COMPOSICIÓN DE LOS EXTRACTOS PARA INMUNOTERAPIA

A la hora de establecer el diagnóstico de las enfermedades alérgicas es primordial conocer con precisión la naturaleza real de la sensibilización. Un diagnóstico preciso va a posibilitar la indicación de un tratamiento con inmunoterapia específico y a la medida de la sensibilización real del individuo. Además de la precisión terapéutica para conseguir el efecto curativo perseguido, en todo acto médico debe estar presente la máxima: "*Primum non nocere*". Se ha postulado que la administración de inmunoterapia conteniendo alérgenos a los cuales no está sensibilizado un individuo podría inducir en éste nuevas sensibilizaciones de relevancia incierta (Movérare R y cols. 2002; van Hage-Hamsten M y col. 2002). La inmunoterapia con extractos de ácaros incluye en su composición los alérgenos mayoritarios en la proporción idónea, por ser éstos los responsables de la inmensa mayoría de las sensibilizaciones (Nelson HS 2000). Según lo anteriormente expuesto, antes de prescribir un tratamiento con inmunoterapia se debería verificar la existencia de una sensibilización real a los alérgenos incluidos en la misma.

En relación al *D. pteronyssinus*, 99 pacientes de los 101 incluidos en el estudio cumplían los dos criterios de diagnóstico convencional, DMP en las pruebas cutáneas ≥ 3 milímetros e IgE sérica $\geq 0,35$ kU/L. Si establecemos como diagnóstico positivo "completo" a nivel molecular el presentar una IgE específica frente a sus dos alérgenos mayoritarios Der p1 y Der p2 $\geq 0,35$ kUA/L, resulta que el 19,2% de estos pacientes carecen de este nivel de sensibilización. Por otro lado, si consideramos como acertado el diagnóstico molecular cuando incluimos además a los que presentan una sensibilización "parcial", es decir frente a alguno de los dos alérgenos principales, tan sólo el 5,1% de estos pacientes no la presentarían. Este número es prácticamente superponible al de pacientes carentes de sensibilización a Der p2 (6,1%), confirmando una vez más el predominio de este alérgeno en nuestra comunidad a existir un solo individuo sensibilizado en exclusividad a Der p1. En la indicación de la inmunoterapia como tratamiento de la alergia a un determinado ácaro es necesaria la confirmación previa de la sensibilización real al mismo. Así pues, en el caso del *D. pteronyssinus* la indicación de inmunoterapia podría apoyarse en la existencia de sensibilización a alguno de sus

alérgenos mayoritarios. Si la inmunoterapia contiene la dosis adecuada de estos alérgenos, los cambios inmunológicos producidos por este tratamiento, como son el bloqueo de la respuesta IgE, el estímulo de los linfocitos T reguladores y la corrección del balance de linfocitos Th1 –Th2 (Till SJ y cols. 2004), podrían prevenir el posible efecto inductor de nuevas sensibilizaciones.

En el caso del *L. destructor*, de los 79 pacientes con diagnóstico convencional positivo, nada menos que el 45,6% no estarían sensibilizados a su alérgeno mayoritario Lep d2, con lo cual no se confirmaría una sensibilización real al mismo.

De esta manera, la prescripción de la inmunoterapia basada en los resultados del estudio alergológico sería considerablemente diferente en función de la información procedente del estudio convencional o del análisis molecular. En la misma dirección apuntan los resultados del estudio multicéntrico MAPAMOL (Moreno C y cols. 2011), así como las observaciones de diferentes autores (Landivar M y cols. 2012; Sastre J y cols. 2012), en pacientes alérgicos a pólenes en zonas de elevada exposición y polisensibilización a los mismos, que encuentran que, una vez realizado el diagnóstico por componentes moleculares, existe una escasa concordancia con el diagnóstico convencional, haciendo necesario un cambio en la composición de los extractos de inmunoterapia en relación con la prescripción inicial. Lizaso MT y cols. (2011) comunican una modificación en el diagnóstico inicial en el 30% de los pacientes polínicos una vez realizado el diagnóstico por componentes moleculares.

La composición de los extractos utilizados en inmunoterapia con ácaros se cuantifican y estandarizan de acuerdo a la cantidad de sus alérgenos mayoritarios, Der p1 y Der p2 en el caso del *D. pteronyssinus* y Lep d2, en el caso del *L. destructor*. Por otra parte, se acepta que Der p1 y Der p2 pueden utilizarse como marcadores específicos de sensibilización a los ácaros del polvo doméstico e indicadores de utilidad de la inmunoterapia específica (Pittner G y cols. 2004). El Lep d2 se considera asimismo una herramienta útil en el diagnóstico específico de la alergia a *L. destructor* (Kronqvist M y cols. 2000). En la práctica clínica habitual, la composición de la inmunoterapia con

ácaros se realiza según la información extraída del diagnóstico convencional (pruebas cutáneas e IgE frente al extracto).

A la vista de los resultados de este estudio, el 19,2% de los pacientes considerados alérgicos a *D. pteronyssinus* y a los cuales se les indicaría inmunoterapia con un extracto de este ácaro, se les estaría administrando un tratamiento cuya composición incluiría un alérgeno principal al que no está sensibilizado, en la mayoría de los casos a Der p1. Sin embargo, tal como hemos comentado previamente, tan sólo el 5,1% de estos pacientes no vería confirmado el diagnóstico con la presencia de sensibilización a alguno de sus alérgenos mayoritarios, no estando indicada en estos casos la inmunoterapia con este ácaro.

Es muy llamativo el caso del *L. destructor*, en el que se observa que el 45,6% de los sujetos presuntamente alérgicos carecen de sensibilización a su alérgeno mayoritario Lep d2, por lo cual no estaría confirmada la sensibilización a este ácaro y en los cuales carecería de indicación la inmunoterapia, pudiendo este tratamiento en este caso tener además un potencial riesgo de originar nuevas sensibilizaciones. De esta manera, uno de los beneficios esperados de la inmunoterapia, como es la prevención de la aparición de nuevas sensibilizaciones en los pacientes alérgicos (Pajno GB y cols. 2001), no se cumpliría, pudiendo incluso invertirse este fenómeno, convirtiéndose en un inesperado efecto adverso.

6.4. PUNTOS ÓPTIMOS DE CORTE EN EL DIAGNÓSTICO TRADICIONAL

En la práctica clínica habitual, en el diagnóstico de la alergia a los ácaros nos conformamos con el empleo de extractos completos, no realizando de manera rutinaria el estudio molecular. Se acepta y es considerado universalmente como criterio umbral positivo un DMP \geq 3mm. en las pruebas cutáneas. Para la IgE sérica el valor umbral es habitualmente el de \geq 0,35 kUA/L. Estos valores se han establecido de manera arbitraria y se aplican de manera global para todos los extractos alérgicos, para todas las poblaciones y para los diferentes niveles de exposición ambiental. Estos valores umbral con frecuencia son cuestionados y así en la investigación clínica, en los criterios de

inclusión de pacientes alérgicos, es un hecho habitual considerar como criterio de positividad para la IgE específica el de $\geq 0,70$ kUA/l, criterio también arbitrario, aunque se mantiene el de DMP ≥ 3 mm para las pruebas cutáneas.

Las pruebas para la detección de los anticuerpos IgE específicos tienen una cierta complejidad. Estas pruebas miden anticuerpos policlonales de diferente afinidad y para diferentes alérgenos. Un test diagnóstico ideal, además de ser reproducible, debería tener una curva dosis respuesta adecuada y un punto de corte definido y establecido para cada alérgeno (Wittman AM y cols. 1996).

Como hemos comentado previamente, es importante conocer el perfil real de sensibilización a nivel molecular para poder establecer un tratamiento eficaz y seguro. En una población donde la alergia a los ácaros es endémica y además es frecuente la polisensibilización a los mismos, el clínico precisa contar con unos criterios diagnósticos lo más precisos posibles. En el presente estudio se ha intentado cuestionar estos valores umbral de positividad de los métodos tradicionales e intentar poner algo de luz en el dilema al que nos enfrentamos los clínicos cuando tenemos pacientes sensibilizados a *D. pteronyssinus* y que además, en una elevada proporción, están sensibilizados al *L. destructor*. De esta manera, este proyecto ha estudiado una población muy determinada y específica, con la limitación que ello conlleva al ser una población tan homogénea, presentando la totalidad de la población una prueba cutánea a *D. pteronyssinus* positiva, según los criterios tradicionalmente aceptados. En la práctica clínica cotidiana, la necesidad del diagnóstico molecular se plantea en aquellos pacientes presuntamente sensibilizados a un determinado alérgeno en los que es necesario confirmar este diagnóstico. De esta manera, se ha utilizado esta población por ser en ésta en la que es necesario conocer la sensibilización real y en la que se cuestiona la composición del extracto de inmunoterapia. La indicación de este tratamiento se sustenta habitualmente en unos criterios clínicos conocidos y aceptados, pero los criterios inmunológicos, es decir la intensidad y especificidad de la respuesta IgE, medida *in vivo* o *in vitro* no están tan nítidamente establecidos. El criterio de referencia utilizado en este estudio (detección de IgE sérica frente a los alérgenos mayoritarios de los correspondientes ácaros) se basa en la importancia de la presencia de esta sensibilización en el

diagnóstico preciso y posible utilidad de la inmunoterapia (Pittner G y cols. 2004). De acuerdo a los resultados aquí expuestos, si en una población de individuos alérgicos a *D. pteronyssinus*, todos ellos con pruebas cutáneas positivas (según los criterios tradicionales), aplicamos un valor de corte de DMP de 7 mm en la prueba cutánea o una IgE frente al extracto de 9,2 kUA/L, valores que muestran un óptimo equilibrio sensibilidad – especificidad, podríamos esperar que los pacientes que alcanzaran o superaran estos valores presentaran sensibilización frente a alguno de sus alérgenos mayoritarios, probablemente a Der p2 y posiblemente también a Der p1. Estos nuevos valores apoyarían firmemente la indicación de inmunoterapia.

Los pacientes de este estudio presentan un elevado nivel de sensibilización a otros ácaros, en especial al *L. destructor*. Nos enfrentamos a un nuevo y mayor dilema, saber si esa polisensibilización es real y apoyada en la presencia de IgE frente a su alérgeno mayoritario Lep d2 y decidir si deberíamos incluir este ácaro en la composición del extracto de inmunoterapia. Con el punto de corte habitual en las pruebas cutáneas, se detectaría a los sensibilizados a Lep d2 con una especificidad del 51,72%, aunque su sensibilidad sería del 97,67%. En este caso, el punto óptimo de corte con el mejor equilibrio sensibilidad-especificidad sería el DMP en la prueba cutánea de 6 mm y una IgE frente al extracto de este ácaro de 4,56 kUA/L.

Como se ha comentado previamente, el valor considerado como positivo en las pruebas cutáneas ha sido cuestionado de manera repetida. Ciertos autores apoyan el valor de 4-5 mm, como el DMP con mayor correspondencia con la IgE específica sérica y el test de provocación (Pastorello EA 1993), y sugieren el DMP de 4mm como el indicativo de sensibilización en los estudios epidemiológicos (Haahtella T 1993). Este criterio de positividad se ha seguido en estudios epidemiológicos realizados en Galicia para detectar el nivel de sensibilización de la población (Vidal C y cols 2004). Un estudio europeo (Paganelli R y cols. 1998) que correlaciona el grado de sensibilización con la existencia de reactividad clínica, encuentra valores umbral diferentes para fuentes alérgicas diversas y establece en 17,5 kUA/l el valor para la IgE a *D. pteronyssinus*. Pastorello EA y cols en 1995, establecen para los alérgenos perennes en general unos puntos óptimos de corte correspondientes con expresión clínica, en la IgE sérica y SPT

frente a extractos completos, en 8,4 kU/l y 32 mm² de superficie de pápula, respectivamente. Expertos de La Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica también discuten este punto de corte considerado como positivo en las pruebas cutáneas (Johansson SGO y cols. 2001). En el caso concreto de los ácaros menores, estos valores de corte también han sido cuestionados por diferentes autores. En el año 2002, Kanceljak-Macan B y cols., tomando como patrón de referencia la presencia de IgE específica $\geq 0,35$ kUA frente al extracto de los ácaros, proponen como punto de corte un DMP de 4,5 mm para *T. putrescentiae*, aunque mantienen el habitual de 3 mm para *D. pteronyssinus* y *L. destructor*.

En la actualidad, el diagnóstico molecular no está incorporado a la práctica habitual en el estudio de la alergia a los ácaros, estando más integrado en el caso de la alergia polínica, especialmente en los pacientes polisensibilizados (Orovitg A y cols. 2011). Los resultados de nuestro estudio parecen indicar que una proporción de los pacientes alérgicos a *D. pteronyssinus* y, especialmente, de los pacientes sensibilizados a *L. destructor*, no presenta sensibilización a sus alérgenos mayoritarios con las posibles implicaciones en el diagnóstico y la terapéutica antes referidas. De esta manera, en una población donde la alergia a los ácaros es muy frecuente y donde además hay un elevado nivel de polisensibilización, parece adecuado replantearse el diagnóstico y la consecuente composición de los extractos para la inmunoterapia ante su eventual indicación. La indicación de este tratamiento, además de sustentarse en los imprescindibles criterios clínicos, se debería apoyar en la existencia de sensibilización a sus alérgenos mayoritarios. Este diagnóstico se debería complementar con el estudio molecular que detectase o descartase la presencia de sensibilización a estos alérgenos.

Al no determinarse la sensibilización por componentes alérgicos de manera rutinaria, los resultados obtenidos por el estudio convencional nos podrían orientar. De esta manera se proponen unos puntos de corte en los cuales apoyar con una mayor seguridad la existencia de sensibilización a los alérgenos clínicamente relevantes de los ácaros. En los pacientes alérgicos a *D. pteronyssinus*, en los test convencionales, un resultado de ≥ 7 mm de DMP en las pruebas cutáneas o unos valores de IgE sérica $\geq 9,2$ kUA, apoyarían firmemente la existencia de sensibilización a sus componentes

moleculares mayoritarios y sustentarían la indicación de inmunoterapia con un extracto de este ácaro. Por otra parte, en aquellos pacientes que además presentan una presunta sensibilización a *L. destructor*, un DMP ≥ 6 mm. o una IgE sérica $\geq 4,56$ kUA/L sugeriría la presencia de sensibilización a Lep d2 y apoyaría la inclusión del este ácaro en la composición del extracto para inmunoterapia. Somos conscientes de la dificultad que entraña establecer un punto de corte definido en un test in vivo como las SPT, test que puede presentar una alta variabilidad en la técnica y en las características del extracto empleado. Más uniforme y objetivo parece el punto de corte establecido para la IgE sérica frente al extracto.

En el contexto actual, la situación económica nos invita a ser austeros y eficientes. Sin embargo, no se puede dar la espalda a los avances científicos y a los nuevos medios disponibles a nuestro alcance para tener más garantías en la consecución de un diagnóstico correcto y un tratamiento eficaz y seguro. No hay que olvidar que el fallo diagnóstico siempre es más caro. En la práctica cotidiana no siempre es necesario el empleo de todo el arsenal diagnóstico disponible. Con cierta frecuencia se realizan de manera rutinaria amplias y costosas baterías diagnósticas y, sin embargo, a menudo se podría evitar la realización de algunas de ellas si se emplearan unos criterios definidos para su utilización. Es necesaria la elaboración de algoritmos o árboles de decisión que nos guíen en el manejo de nuestros pacientes y creemos que esta necesidad se torna en un requisito incuestionable en las patologías con elevada prevalencia, como sucede con la alergia a los ácaros en zonas de elevada prevalencia.

Los resultados de este estudio parecen sugerir la necesidad de una metódica de actuación en el estudio de los pacientes alérgicos a los ácaros en una zona donde esta patología es endémica y en donde además es habitual la aparente co-sensibilización a los ácaros menores, en especial a *L. destructor*. Se propone un algoritmo diagnóstico (figura 31) en el estudio de los pacientes alérgicos a los ácaros. Se sugieren unos puntos de corte de los métodos tradicionales, las pruebas cutáneas y la IgE frente al extracto de los ácaros, que nos apoyaría la existencia de sensibilización a sus alérgenos mayoritarios. La obtención de unos valores por debajo de esos niveles nos sugeriría la necesidad de la

realización del diagnóstico por componentes moleculares para la confirmación diagnóstica.

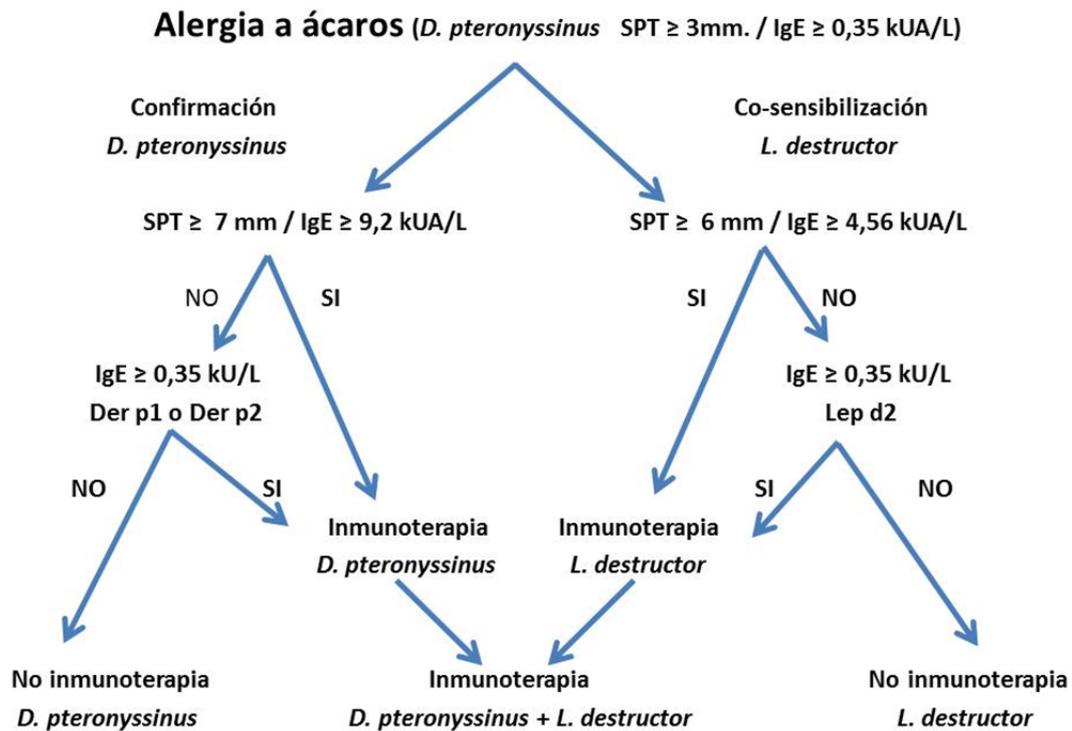


Figura 31. Propuesta de algoritmo en el diagnóstico e indicación de inmunoterapia en pacientes alérgicos a ácaros (*D. pteronyssinus* +/- *L. destructor*)

6.5. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El presente estudio adolece de varias limitaciones. En primer lugar, la población estudiada tiene unas características muy determinadas, todos ellos tienen una prueba cutánea positiva a *D. pteronyssinus*, por lo que la aplicabilidad de sus resultados a una población normal debe realizarse con prudencia, aunque los datos son muy sugerentes. No obstante, se ha escogido esta población por presentar con frecuencia polisensibilización a otros ácaros y por ser precisamente en estos pacientes en los que nos planteamos habitualmente la duda de la existencia de una sensibilización real y la necesidad de una terapéutica específica con inmunoterapia. Por otra parte, aunque la literatura médica lo sugiere (Pittner G y cols. 2004), no sabemos con certeza si una vez confirmada la sensibilización a los alérgenos mayoritarios de los ácaros, los pacientes sensibilizados a éstos tendrían una evolución más favorable en el curso de la

inmunoterapia actual. Tampoco sabemos si otros componentes moleculares pueden tener un papel relevante en algunos pacientes. Estos interrogantes deben guiar nuestras futuras investigaciones.

Resulta prometedor el desarrollo de nuevas formas de inmunoterapia que incluyan exclusivamente los componentes moleculares clínicamente relevantes para el paciente (Valenta R y col 2007) e, incluso, la utilización de péptidos hipoalergénicos capaces de interactuar con los receptores de linfocitos e inducir respuesta inmunogénica, pero sin capacidad de unión a la IgE (Larche M 2007). En la actualidad, nuestro reto en la práctica clínica cotidiana consiste en la realización de un diagnóstico lo más preciso posible con el objetivo de un tratamiento más específico, más eficaz y más seguro.

7.

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

1. En el estudio de la alergia a los ácaros, el conocimiento del perfil de sensibilización a nivel molecular posibilita la realización de un diagnóstico preciso e individualizado.
2. En el diagnóstico alergológico de las enfermedades por aeroalérgenos en zonas de elevada prevalencia, como es el caso de los ácaros en Cantabria, es precisa una re-evaluación del mismo mediante un análisis de la sensibilización por componentes moleculares.
3. Previamente a la prescripción de un tratamiento con inmunoterapia se debe comprobar el perfil de sensibilización real de cada paciente, especialmente en pacientes polisensibilizados.
4. La re-evaluación de los pacientes polisensibilizados a ácaros mediante el diagnóstico por componentes puede motivar un cambio en la indicación y composición de la inmunoterapia.
5. El nivel de sensibilización a los diferentes alérgenos de los ácaros parece depender de otros factores además del nivel de exposición ambiental.
6. En Cantabria, al igual que en otras zonas de clima similar, los pacientes alérgicos a *D. pteronyssinus* presentan una frecuente sensibilización a *L. destructor* de significado incierto.
7. En el caso del *D. pteronyssinus*, la sensibilización a sus alérgenos mayoritarios presenta una mayor concordancia con la IgE sérica frente al extracto en relación a la prueba cutánea, aunque esta diferencia sólo es significativa para el Der p1.

8. Para el *L. destructor* se observa un comportamiento similar de los dos métodos diagnósticos convencionales en la detección de los pacientes sensibilizados a Lep d2.
9. Se observa un bajo nivel de sensibilización al panalérgeno tropomiosina, lo que cuestiona su papel, en nuestra zona, en la reactividad cruzada entre los ácaros entre sí y entre los ácaros y el marisco.
10. Los puntos de corte considerados como positivos en los métodos convencionales de diagnóstico, pruebas cutáneas y determinación de IgE sérica utilizando extractos de ácaros, deben replantearse y establecerse de manera individualizada según el alérgeno y el nivel de exposición ambiental.
11. En los pacientes sensibilizados a *D. pteronyssinus*, se proponen unos puntos de corte de 7 mm. de diámetro medio de pápula en las pruebas cutáneas y de 9,2 kUA/L en la IgE sérica frente al extracto completo de este ácaro, como sugestivos de presencia de sensibilización a alguno de sus alérgenos mayoritarios e indicación de inmunoterapia con este ácaro.
12. En la valoración de la posible co-sensibilización a *L. destructor*, se proponen unos valores de corte de 6 mm. de diámetro medio de pápula en las pruebas cutáneas y de 4,56 kUA/L en la IgE sérica frente al extracto completo de este ácaro, como sugestivos de presencia de sensibilización a su alérgeno mayoritario Lep d2 e indicación de inmunoterapia específica.

8.

BIBLIOGRAFÍA

8. BIBLIOGRAFÍA

- Antonicelli L, Mariano M. Mite immunotherapy and food allergy to snail. *Allergy* 2003; 58: 821.
- Arias-Irigoyen J, Lombardero M, Arteaga C, Carpizo JA, Barber D. Limited IgE cross-reactivity between *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Glycyphagus domesticus* in patients naturally exposed to both mite species. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 98-104.
- Arlian LG. Biology and ecology of house dust mite, *Dermatophagoides* spp and *Euroglyphus* spp:immunol. *Allergy Clin N Am* 1989; 9:339-356.
- Arlian LG, Morgan MS, Vyszenki-Moher DL, Sharra D. Cross-reactivity between storage and dust mite and between mites and shrimp. *Exp Appl Acarol.* 2009; 47: 159-172.
- Armentia A, Tapias J, Barber D, Martin J, de la Fuente R, Sánchez P, Salcedo G, Carreira J. Sensitization to the storage mite *Lepidoglyphus destructor* in wheat flour respiratory allergy. *Ann Allergy* 1992; 68: 398-403.
- Arshad SH, Hamilton RG, Adkinson NF Jr. Repeated aerosol exposure to small doses of allergen: A model for chronic allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1900-1906.
- Arshad SH. Does exposure to indoor allergens contribute to the development of asthma and allergy? *Curr Allergy Asthma Rep* 2010; 10. 49-55.
- Barber D, Chamorro MJ, Carpizo JA, Cortés C, Rico P, Martínez D, Cerdá T, Reguera V, Moreno P, Navarro A, Giner A, Arenas L, Juan F. Quantitation of indoor allergens: its importance in the prevention, diagnosis and treatment of allergic diseases. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1990; 5:125-132.
- Barber D, de la Torre F, Feo F, Florido F, Guardia P, Moreno C, Quiralte J, Lombardero M, Villalba M, Salcedo G, Rodríguez R. Understanding patient sensitization profiles in complex pollen areas: a molecular epidemiological study. *Allergy* 2008; 62: 1550-1558.
- Barber D, Arias J, Boquete M, Cardona V, Carrillo T, Gala G, Gamboa P, García-Robaina JC, Hernández D, Sanz ML, Tabar AI, Vidal C, Ipsen H, de la Torre F, Lombardero M. Analysis of mite allergic patients in a diverse territory by improved diagnostic tolols. *Clin Exp Allergy* 2012; 42: 1129-1138.
- Barderas R, Villalba M, Rodríguez R. Recombinant expression, purification and cross-reactivity of chenopod profilin: rChe as a good marker for profilin sensitization. *Biol Chem* 2004; 385: 731-737.
- Binder M, Mahler V, Hayek B, Sperr WR, Schöller M, Prozell S, Wiedermann G, Valent P, Valenta R, Duchêne M. Molecular and immunological characterization of arginine kinase from the Indianmeal moth: *Plodia interpunctella*, a novel cross-reactive invertebrate pan-allergen. *J Immunol* 2001; 167:5470-5477.

- Blainey AD, Topping MD, Ollier S, Davies RJ. Allergic respiratory disease in grain workers: the role of storage mites. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 296-303.
- Boquete M, Carballada F, Armisen M, et al. Factors influencing the clinical picture and the differential sensitization to house dust mites and storage mites. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2000;10: 229-234.
- Boquete m, Iraola V, Morales M, Pinto H, Carballada F, Carballás C, Carnés J. Seafood hypersensitivity in mite sensitized individuals: is tropomyosin the only responsible allergen? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011; 106: 223-229.
- Bronnert M, Mancini J, Birnbaun J, Agabriel C, Liabeuf V, Porri F, Cleach I, Fabre A, Deneux I, Grandné V, Grob JJ, Berbis P, Charpin D, Bongrand P, Vitte J. Component-resolved diagnosis with commercially available *D. pteronyssinus* Der p1, Der p2 and Der p10: relevant markers for house dust mite allergy. *Clin Exp Allergy* 2012; 42:1406-1415.
- Caraballo L, Mercado D, Jiménez S, Moreno L, Puerta L, Chua KY. Analysis of the cross-reactivity between BtM and Der p5, two group 5 recombinant allergens from *Blomia tropicalis* and *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Int Arch Allergy Immunol* 1998; 117: 38-45.
- Carrillo T, Cumplido J, Verdú P. Alergia a los ácaros del polvo doméstico. En: Las bases alérgicas del asma. S Quirce, J Quiralte (Eds). MRA (Ed) (ISBN: 978-84-96504-20-2); 2009: 89-101.
- Custovic A, Smith A, Woodcock A. Indoor allergens are the major cause of asthma: *Eur Respir Rev* 1998; 8: 155-158.
- Chan-Yeung M, Manfreda J, Dimich-Ward H, Lam J, Ferguson A, Warren P, Simons E, Broder I, Chapman M, Platts- Mills T, et al. Mite and cat allergens at homes and severity of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1805-1811.
- Chapman MD, Platts-Mills TAE. Purification and characterization of the major allergen from *Dermatophagoides pteronyssinus* antigen P1. *J Immunol* 1980; 125: 587-592.
- Chapman MD, Smith AM, Vailes LD, Arruda LK, Dhanaraj V, Pomés A. Recombinant allergens for diagnosis and therapy of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 409-418.
- Chua KY, Stewart GA, Thomas WR, Simpson RJ, Dilworth RJ, Plozza TM et al. Sequence analysis of cDNA coding for a major house dust mite allergen Der p 1: homology with cysteine proteases. *J Exp Med* 1988; 167:175-182.
- DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 1988; 44: 837-845.
- Derewenda U, Li j, Derewenda Z, et al. The crystal structure of a major dust mite allergen, Der p2, and its biological implications. *J Mol Biol* 2002; 318:189-197.

- Díaz S, Rodríguez F, Perdomo G, Barbeito C, Duque S, Martín-Gil D, Morales M, Pinto H, Iraola V, Carnes J. Prevalence of sensitization to storage mites in Cantabria (coastal north of Spain). XXIX Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Junio 2010. *Allergy* vol 65 (sup 92) 359.
- Dreborg S and Frew A eds. Position Paper. Allergen standardization and skin test. *Allergy* 1993; 48: 49-82.
- Ebner C, Feldner H, Ebner H, Kraft D. Sensitization to storage mites in house dust mite (*Dermatophagoides pteronyssinus*) allergic patients. Comparison of a rural and urban population. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 347-352.
- Erwin EA, Ronmark E, Wickens K, et al. Contribution of dust mite and and cat specific IgE and total IgE: relevance of asthma prevalence. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 359.
- Ferguson P, Broide DH. Environmental and broncho-alveolar lavage *Dermatophagoides pteronyssinus* antigen levels in tropic asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 71-74.
- Fernandez J, Reshef A, Patton L et al. Immunoglobulin E antibody reactivity to the major shrimp allergen, tropomyosin, in unexposed Orthodox Jews. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 956-961.
- Fernández Caldas E, Puerta L, Caraballo L, Lockey RF. Mite allergens. *Clin Allergy Immunol* 2004; 18: 251-270.
- Fernández Caldas E, Carnes Sánchez J, Iraola Calvo V. Alérgenos de interior. En: *Asma bronquial*. Tomo I. S. Quirce, T Carrillo, J Olaguíbel (Eds). MRA (Ed) (ISBN: 84-88865-99-6); 2005: 169-186.
- Fernández Caldas E, Puerta L, Caraballo L, Lockey RF. Mite allergens. *Clin Allergy Immunol* 2008; 21: 161-182.
- Fromberg J. IgE as a marker in allergy and the role of IgE affinity. *Allergy* 2006; 61: 1234.
- Gaffin JM, Phipatanakul W. The role of indoor allergens in the development of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9:128-135.
- Gafvelin G, Johansson E, Lundin A, Smith AM, Chapman M, Benjamin D, Derewenda U, van Hage- Hamsten M. Cross-reactivity studies of a new group 2 allergen from the dust mite *Glycyphagus domesticus*, Gly d 2, and the group 2 allergens from *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Lepidoglyphus destructor*, and *Tyrophagus putrescentiae* with recombinant allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107(3): 511-518.
- García-Abujeta JL, Duque S, Iriarte P, Fernández L, Rodríguez F, Jiménez I, et al. Estudio de la acarofauna del polvo doméstico en Cantabria. *Rev Esp Alergol Immunol Clin* 1992; 7 (Sup 2): 132.

- Green RM, Custovic A, Sanderson G, Hunter J, Johnston SL, Woodcock A. Risk factors for hospital admission with acute asthma: synergism between sensitization and exposure to allergens and viral respiratory infections. *BMJ* 2002; 324:763-766.
- Guilloux L, Vuitton DA, Delbourg M, et al. Cross-reactivity between terrestrial snails (*Helix* species) and house-dust mite (*Dermatophagoides pteronyssinus*). II. In vitro study. *Allergy* 1998; 53: 151-158.
- Haahtela T. Skin test used for epidemiological studies. *Allergy* 1993;48 (Suppl):76-80.
- Hammad H, Chieppa M, Perros F, Willart MA, Germain RN, Lambecht BN. House dust mite allergens induces asthma via Toll-like receptor 4 triggering of airway structural cells. *Nature Med* 2009; 15: 410-416.
- Henderson FW, Henry MM, Ivins SS, Morris R, Neebe EC; Leu SY, Stewart PW. Correlates of recurrent wheezing in school-age children. The Physicians of Raleigh Pediatric Associates. *Am J Resp Crit Care Med* 1995; 151: 1786-93.
- Hoffman DR. Estimation of serum IgE by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). *J Allergy Clin Immunol* 1973; 51: 303-307.
- Illi S, von Mutius E, Lau S, Niggemann B, Güber C, Wahn U. Perennial allergen sensitization early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study: *Lancet* 2006; 368: 763-770.
- Iraola V, Boquete M, Pinto H, Carballada F. Pattern of Sensitization to Mayor Allergens Der p1 and Der p2 in Mite-Sensitized Individuals from Galicia, Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20(3): 270-272.
- Iraola V, Pinto H, Rodríguez F, Huertas A, Bartra J, Boquete M, Paniagua M, Díaz S, Carballada F, Carnés J. Sensitization Patterns To House Dust And Storage Mites in two different climatic areas of Spain. Annual Congress of the AAI. New Orleans, February 2010. *J Allergy Clin Immunol* 2010; vol 125 (2) AB 18.
- Iraola V, Morales M, Huertas A, Boquete M, Rodríguez F, Bartra J, Paniagua M, Díaz S, Carballada F, Carnés J. Allergenic profile differences in individuals sensitized to house dust and storage mites in different climatic and geographical areas. Annual Congress of the AAI. San Francisco March 2011. *J Allergy Clin Immunol* 2011; Vol 127 (2) AB 171.
- Ishizaka K, Ishizaka T. Identification of gamma-E-antibodies as a carrier of reaginic activity. *J Immunol* 1967; 99: 1187-1198.
- Iversen M, Dahl R. Allergy to storage mites in asthmatic patients and its relation to damp housing conditions. *Allergy* 1990; 45: 81-85.
- Jeong KY, Lee H, Lee JS, Lee J, Lee IY, Ree HI, et al. Immunoglobulin E binding reactivity of a recombinant allergen homologous to alpha-Tubulin from *Tyrophagus putrescentiae*. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005; 12: 1451-1454.
- Johansson SG, Bennich H, Foucard T. Quantitation of IgE antibodies and allergens by the radioallergosorbent test, RAST. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1973; 45: 55-56.

- Johansson E, Borga, Johansson SGO, van Hage-Hamsten M. Immunoblot multiallergen inhibition studies of allergenic cross-reactivity of the dust mites *Lepidoglyphus destructor* and *Dermatophagoides pteronyssinus*. Clin Exp Allergy 1991; 21: 511-518.
- Johansson E, Schmidt M, Johansson SG, Machado L, Olsson S, van Hage-Hamsten M. Allergenic crossreactivity between *Lepidoglyphus destructor* and *Blomia tropicalis*. Clin Exp Allergy 1997; 27: 691-699.
- Johansson E, Eriksson TLJ, Olsson S, Kronqvist M, Whitley P, Johansson SGO, Gafvelin G, van Hage-Hamsten M. Evaluation of specific IgE to the recombinant group 2 mite allergens Led d2 and Tyr p2 in the Pharmacia CAP system. Int Arch Allergy Immunol 1999; 120: 43-49.
- Johansson E, Aponno M, Lundberg M, van Hage-Hamsten M. Allergic cross-reactivity between the nematode *Anisakis simplex* and the dust mites *Acarus siro*, *Lepidoglyphus destructor*, *Tyrophagus putrescentiae*, and *Dermatophagoides pteronyssinus*. Allergy 2001; 56: 660-666.
- Kaiser L, Gafvelin G, Johansson E, van Hage-Hamsten M, Rasool O. Lep d2 polymorphisms in wild and cultured *Lepidoglyphus destructor* mites. Eur J Biochem 2003; 270: 646-653.
- Kancejak - Macan B, Macan J, Plavec D, Klepac T, Milkovic-Kraus S. The 3 mm. skin prick test (SPT) threshold criterion is not reliable for *Tyrophagus putrescentiae*: the re-evaluation of SPT criterion to dust mites. Allergy 2002; 57: 1187-1190.
- Kazemi-Shirazi L, Niederberger V, Linhart B, Lidholm J, Kraft D, Valenta R. Recombinant marker allergens: Diagnostic gatekeepers for the treatment of allergy. Int Arch Allergy Immunol 2002; 127: 259-268.
- Kern RA. Dust sensitization in bronchial asthma. Med Clin North Am 1921; 5: 751.
- Kroidl RF, Schwichtenberg U, Frank E. Bronchial asthma due to storage mite allergy. Pneumologie 2007; 8: 525-530.
- Kronqvist M, Johansson E, Magnusson CG, Olsson S, Eriksson TL, Gafvelin G, van Hage-Hamsten M. Skin prick test and serological analysis with recombinant group 2 allergens of the dust mites *L. destructor* and *T. putrescentiae*. Clin Exp Allergy 2000; 30: 670-676.
- Landivar L, Andregnette V, Ruiz M, Hernández E, Sastre J. Annual Congress of the AAAI. Orlando March 2012. J Allergy Clin Immunol 2012; Vol 129 (2) AB 248.
- Langley SJ, Goldthorpe S, Craven M, Woodcock A, Custovic A. Relationship between exposure to domestic allergens and bronchial hyperresponsiveness in non-sensitised, atopics asthmatics subjects. Thorax 2005; 60: 17-21.
- Larche M. Update on the current status of peptide immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2007; 119: 906-909.
- Lidholm L, Ballmer-Weber BK, Mari A, Vieths S. Component-resolved diagnosis in food allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2006; 6: 234-240.

- Lisazo MT, García BE, Tabar AI, Lasa E, Echechipía S, Alvarez MJ, Anda M, Gómez B. Comparison of conventional and component-resolved diagnostics by two different methods (Advia-Centaur/Microarray-ISAC) in pollen allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011; 107: 35-41.
- Lynch NR, Puccio FS, Di Prisco MC, Escudero JE, Nozzolino M, Hazel LA, Smith WA, Thomas WR. Association between allergic disease and reactivity to recombinant Der p2 allergen of house dust mites in a tropical situation. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 562-564.
- Lindquist A, Maaninen E, Zimmerman K, et al. Quantitative measurement of allergen-specific IgE antibodies in a new assay system, UniCAP. En: Basomba A, Hernández F, eds. XVI European Congress of EAACI 95. Bologna: Monduzzi Editore; 1995: 195-200.
- Lopata AI, Lehrer SB. New insights into seafood allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9: 270-277.
- López A, Estes O, Pastor R, Dalmau G, Gázquez V, Gaig P. Patrón de sensibilización a der p1 y Der p2 en pacientes alérgicos a los ácaros en Tarragona. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011; 21(supl 4): 175.
- Lorenzo S, Romaris F, Iglesias R, Audicana MT, Alonso JM, Leiro J, Utrera FM. O-glycans as a source of cross-reactivity in determinations of human serum antibodies to *Anisakis simplex* antigens. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 551-559.
- Luczynska CM, Griffin P; Davies RJ, Topping MD. Prevalence Of specific IgE to storage mites (*A. siro*, *L. destructor* and *T. longior*) in a urban population and crossreactivity with the house dust mite (*D. pteronyssinus*). *Clin Exp Allergy* 1990; 20: 403-406.
- Mapa acarológico de España. Coordinadores: Víctor Iraola Calvo y Enrique Fernández-Caldas. Ed. Elsevier España SL Barcelona. 2009 Laboratorios Leti. ISBN: 978-84-691-73336.
- Marcos Bravo C, Luna Ortiz I, Outon A, González Vázquez R. Allergy to storage mites. *Allergy* 1999; 54: 769-770.
- Martínez Quesada J, Sanz Larruga ML, Luengo Sánchez O. Técnicas diagnósticas in vitro. En: Peláez Hernández A, Dávila González IJ eds. Tratado de Alergología. Ed Ergon Madrid 2007: 201-233. ISBN 978-84-8473-575-5.
- Meyer CH, Bond JF, Chen MC, Kasaian MT. Comparison of the levels of the mayor allergens Der p I and Der p II in standardised extract of the house dust mite, *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 1041-1048.
- Moreno C, Martínez de Quesada J, Lombardero M. ¿Mejora la indicación de inmunoterapia el diagnóstico por componentes? *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011; 21 (supl 4): 134.

- Movérare R, Elfman L, Vesterinen E, Metso T, Haatela T. Development of new IgE specificities to allergic components in birch pollen extract during specific immunotherapy studied with immunoblotting and Pharmacia CAP System. *Allergy* 2002; 57: 423-430.
- Mueller GA, Benjamin DC, Rule GS. Tertiary structure of the major house dust mite allergen Der p 2: sequential and structural homologies. *Biochemistry* 1998; 37: 12707-14.
- Navarro Pulido AM. Rinitis. En: Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica, editor. *Alergológica* 2005. Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España 2005. Madrid: Schering-Plough 2006: 107-132.
- Nelson HS. The use of standardized extracts in allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:41-45.
- Olsson S, van Hage-Hamsten M. Allergen from house dust and storage mites: similarities and differences, with emphasis on the storage mite *Lepidoglyphus destructor*. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 912-919.
- O'neil SE, Heinrich TK, Hales BJ, Hazel LA, Holt DC, Fisher K, Thomas WR. The chitinase allergens Der p15 and Der p18 from *Dermatophagoides pteronyissinus*. *Clin Exp Allergy* 2006; 36: 831-839.
- Orovitg A, Guardia P, Barber D, de la Torre F, Rodríguez R, Villalba M, Salcedo G, Monteseirin J, Conde J. Enhanced Diagnosis of Pollen Allergy Using Specific Immunoglobulin E Determination to Detect Major Allergens and Panallergens. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011; 21: 253-259.
- Ovsyannikova IG, Vailes LD, Li Y, Heymann PW, Chapman MD. Monoclonal antibodies to group II Dermatophagoides spp allergens: Murine immune response, epitope analysis and development of a two-site ELISA. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94: 537-546.
- Paganelli R, Ansotegui IJ, Sastre J, Lange C, Roovers M, de Groot H, Lindholm NB, Ewan P. Specific IgE antibodies in the diagnosis of atopic disease. Clinical evaluation of a new in vitro test system, UniCAP, in six European clinics. *Allergy* 1998; 53: 763-768.
- Pagno GB, Barberio G, De Luca F; Morabito L, Parmiani S. Prevention of new sensitization in asthmatic children monosensitized to house dust by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin Exp Allergy* 2001; 9: 1392-1397.
- Pagno GB, La Grutta S, Barberio G, Canonica GW, Passalacqua G. Harmful effect of immunotherapy in children with combined snail and mite allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 627-629.
- Park JW, Ko SH, Yong T-S, Ree H-I, Jeoung B-J, Hong C-S. Cross-reactivity of *Tyrophagus putrescentiae* with *Dermatophagoides farinae* and *Dermatophagoides pteronyissinus* in urban areas. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83: 533-539.

- Pastorello EA. Skin test for diagnosis of IgE-mediated allergy. *Allergy* 1993; 48 (Suppl):57-62.
- Pastorello EA, Incorvaia C, Ortolani C, Bonini S, Canonica GW, Romagnani S, Tursi A, Zanussi C. Studies on the relationship between the level of specific IgE antibodies and clinical expression of allergy: Definition of levels distinguishing patients with symptomatic from patients with asymptomatic allergy to common aeroallergens. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 580-587.
- Pauli G. Evolution in the understanding of cross-reactivities of respiratory allergens: The role of recombinant allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 123: 183-195.
- Petersen AB, Gudmann P, Milvang-Gronager P, Morkeberg R, Bogestrand S, Linneberg A, Johansen N. Performance evaluation of a specific IgE assay developed for the ADVIA centaur immunoassay system. *Clinical Biochemistry* 2004; 37: 882-892.
- Piboonpocanun S, Malainual N, Jirapongsananuruk O, Vichyanond P, Thomas WR. Genetic polymorphisms of major house dust mite allergens. *Clin Exp Allergy* 2006; 36: 510-516.
- Pittner G, Vrtala S, Thomas WR, Weghofer M, Kundi M, Horak F, Kraft D, Valenta R. Component-resolved diagnosis of house-dust mite allergy with purified natural and recombinant mite allergens. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 597-603.
- Platts-Mills TAE, Chapman MD. Dust mites: Immunology, allergic disease and environmental control. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80: 755- 775.
- Platts-Mills TAE, de Weck AL. Dust mite allergens and asthma- A world wide problem: *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 416-427.
- Platts-Mills TAE, Thomas WR, Aalberse RC, Vervloet D, Chapman MD. Dust mite allergens and asthma: Report of a second international workshop. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 1046-1060.
- Platts-Mills TAE, Vervloet D, Thomas WR, et al. Indoor allergens and asthma. Report of the Third International Workshop. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: S1-24.
- Platts-Mills TAE, Vaughan J, Squilace S, et al. Sensitization, asthma and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. *Lancet* 2001; 357: 752-756.
- Platts-Mills TAE. Indoor allergens. En: Adkinson NF, Brochner BS, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, Simons FER, eds. *Middleton's Allergy. Principles and practice*. Mosby Elsevier Ed.; 2009: 539-555. ISBN: 978-0-323-05659-5.
- Poulsen LK, Lisberg C, Bindslev-Jensen C, Malling HJ. Precise area determination of skin-prick test: validation of a scanning device and software for a personal computer. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 61-68.

- Puerta L, Fernández-Caldas E, Caraballo LR, Lockey RF. Sensitization to *Blomia tropicalis* and *Lepidoglyphus destructor* in *Dermatophagoides* spp-allergic individuals. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 943-950.
- Quirce Gancedo S. Asma. En: Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica, editor. *Alergológica* 2005. Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España 2005. Madrid: Schering-Plough 2006: 133-160.
- Radauer C, Willeroider M, Fuchs H, Hoffmann-Sommergruber K, Thalhamer J, Ferreira F et al. Cross-reactive and species-specific immunoglobulin E epitopes of plants profilins: an experimental and structure-based analysis. *Clin Exp Allergy* 2006; 36: 920-929.
- Reese G, Ayuso R, Lehrer SB. Tropomyosin: an invertebrate pan-allergen. *Int Arch Allergy Immunol* 1999; 119: 247-258.
- Rodríguez F, Díaz S, Perdomo G, Barbeito C, Jiménez I, Anton E, Morales M, Pinto H, Iraola V, Carnes J. Determination of sIgE versus storage mites in the coastal North of Spain. XXIX Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Junio 2010. *Allergy* vol 65 (sup 92) 359.
- Saarne T, Kaiser L, Rasool O, Huecas S, van Hage-Hamsten M, Gafvelin G. Cloning and characterisation of two IgE-binding proteins, homologous to Tropomyosin and α -Tubulin, from the mite *Lepidoglyphus destructor*. *Int Arch Allergy Immunol* 2003; 130: 258-265.
- Sade K, Roitman D, Kivity S. Sensitization to *Dermatophagoides*, *Blomia tropicalis*, and other mites in atopic patients. *J Asthma* 2010; 47: 849-52.
- Sakaguchi M, Inouye H, Yasueda H, Irie T, Yoshizawua S, Shida T. Measurement of allergen associated with dust mite allergy II: concentration of airborne mite allergens (Der I and Der II) in the house. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1989; 90: 190.
- Sastre J. Molecular diagnosis in allergy. *Clin Exp Allergy* 2010; 40: 1442-1460.
- Sastre J, Landivar ME, Ruiz-García M, Andregnette-Rosigno MV, Mahillo I. How molecular diagnosis can change allergen-specific immunotherapy prescription in a complex pollen area. *Allergy* 2012; 67: 709-711.
- Shakib F, Gough L. The proteolytic activity of Der p1 selectively enhances IgE synthesis: a link between allergenicity and cysteine protease activity. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 751-752.
- Sidenius KE, Hallas TE, Poulsen LK, Mosbech H. Allergen cross-reactivity between house-dust mites and others invertebrates. *Allergy* 2001; 56: 723-733.
- 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.

- Smith WA, Hales BJ, Jarnicki AG, Thomas WR. Allergens of wild house dust mites environmental Der p1 and Der p2 sequence polymorphisms. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 985-992.
- Smith AM, Benjamin D, Hozic N, Derewenda U, Smith W, Thomas W et al. The molecular basis of antigen cross-reactivity between the group 2 mite allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 977-984.
- Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TAE, Cogswell JJ. Exposure to house-dust mite allergen (Der p1) and the development of asthma in childhood. A prospective study. *N Engl J Med* 1990; 323: 502-507.
- Squilace SP, Sporik RB, Rakes G, Couture N, Lawrence A, Merriam S, Zhang J, Platts-Mills TAE. Sensitization to dust mites as a dominant risk factor for asthma among adolescents living in Central Virginia: Multiple regression analysis of a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1760-1764
- Tee RD. Allergy to storage mites. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 636-40.
- Thomas WR, Smith WA, Hales BJ, Mills KL, O'Brien RM. Characterization and Immunobiology of House Dust Mite Allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 129: 1-18.
- Till SJ, Francis JN, Nouri-Aria K, Durham SR. Mechanisms of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 1025-1034.
- Tovey ER, Chapman MD, Platts-Mills TA. Mite faeces are a major source of house dust allergen. *Nature* 1981; 289: 592.
- Tovey ER, Almqvist C, Qiang L, Crisafulli B, Marks G. Non linear relationship of mite allergen exposure to mite sensitization and asthma in a birth cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 114-118.
- Trompette A, Divanovic S, Visintin A, Blanchard C, Hegde RS, Madan R, Thorne P, Wills-Karp M, Gioannini TL, Weiss JP, Karp CL. Allergenicity resulting from functional mimicry of a Toll-like receptor complex protein. *Nature* 2009; 457; 585-588.
- Tsai JJ, Yi FC, Chua KJ, Liu YH, Lee BW, Cheong N. Identification of the major allergenic components in *Blomia tropicalis* and the relevance of the specific IgE in asthmatic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91: 485-489.
- Valenta R, Lidholm J, Niederberger V, Hayek, Kraft D, Grönlund H. The recombinant allergen-based concept of component-resolved diagnostics and immunotherapy (CRD and CRIT). *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 896-904.
- Valenta R, Kraft D. From allergen structure to new forms of allergen-specific immunotherapy. *Curr Opin Immunol* 2002; 14: 718-27.
- Valenta R, Niederberger V. Recombinant allergens for immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 826-830.

- van der Heide S, Niemeijer NR, Hovenga H, de Monchy JGR, Dubois AEJ, Kauffman HF. Prevalence of sensitization to the storage mites *Acarus siro*, *Tyrophagus putrescentiae* and *Lepidoglyphus destructor* in allergic patients with different degrees of sensitization to the house dust mite *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Allergy* 1998; 53: 426-430.
- van der Veen MJ, Jansen HM, Aalberse RC, van der Zee JS. Der p1 and Der p2 induce less severe late asthmatic responses than native *Dermatophagoides pteronyssinus* extract after a similar early asthmatic response. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 705-714.
- van der Zee JS, de Groot H, van Swieten P, Jansen HM, Aalberse RC. Discrepancies between the skin test and IgE antibody assays: study of histamine release, complement activation in vitro, and occurrence of allergen-specific IgG. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 270-281.
- van Hage-Hamsten M, Johansson E. Clinical and immunological aspects of storage mite allergy. *Allergy* 1998; 53 (48 Suppl): 49-53.
- van Hage-Hamsten M, Valenta R. Specific immunotherapy – the induction of new IgE specificities? *Allergy* 2002; 57: 375-378.
- van Ree R, Antonicelli L, Akkerdaas JH, Garritani MS, Aalberse RC, Bonifazi F. Possible induction of food allergy during mite immunotherapy. *Allergy* 1996; 51: 108-113.
- Varela J, Ventas P, Carreira J, Barbas JA, Gimenez Gallego G, Polo F. Primary structure of Lep d1, the main *Lepidoglyphus destructor* allergen. *Eur J Biochem* 1994; 225: 93-98.
- Ventas P, Carreira J, Polo F. Purification and characterization of Lep dI, the major allergen of from the mite *Lepidoglyphus destructor*. *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 454-460.
- Vidal C, Chomón B, Pérez Carral C, González-Quintela A. Sensitization to *Lepidoglyphus destructor*, *Tyrophagus putrescentiae* and *Acarus siro* in patients allergic to house dust mites (*Dermatophagoides* spp.). *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 716-718.
- Vidal C, Boquete M, Gude F, Rey J, Meijide LM, Fernández-Merino MC, González-Quintela A. High prevalence of storage mite sensitization in a general adult population. *Allergy* 2004; 59: 401-405.
- Villalta D, Tonutti E, Visentini D, Bizzaro N, Roncarolo D, Amato S, Mistrello G. Detection of a novel 20 kDa shrimp allergen showing cross-reactivity to house dust mites. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2010; 42: 20-24.
- Vohlonen I, Terho EO, Koivikko A, Vanto T, Holmen A, Heinonen OP. Reproducibility of the skin prick test. *Allergy* 1989; 44: 525-531.
- Voorhorst R, Spijksma-Bozeman MIA, Spijksma FTHM. Is a mite (*Dermatophagoides* spp.) the producer of the house dust allergen? *Allergie Asthma* 1964; 10: 329.
- Voorhorst R, Spijksma FTHM, Varekamp H et al. The house dust mite (*Dermatophagoides pteronyssinus*) and the allergens it produces: identity with the house dust allergens. *J Allergy* 1967; 39: 325-329.

- Wan H, Winton HL, Soeller C et al. The transmembrane protein occluding of epithelial tight junctions is a functional target for serine peptidases from faecal pellets of *Dermatophagoides pteronyssinus*. Clin Exp Allergy 2001; 31:279-294.
- Weghofer M, Dall'Antonia Y, Grotte M et al. Characterization of Der p21, a new important allergen derived from gut of dust mites. Allergy 2008; 63: 758-767.
- Weghofer M, Thomas WR, Kronqvist M, Mari A, Purohit A, Pauli G, Horak F, Gronlund H, van Hage M, Valenta R, Vrtala S. Variability of IgE reactivity profiles among European mite allergic patients. Eur J Clin Invest 2008; 38: 959-965.
- Weghofer M, Grote M, Resch Y, Casset A, Kneidinger M, Kopec J, Thomas WR, Fernández-Caldas E, Kabesch M, Ferrara R, Mari A, Purohit A, Pauli G, Horak F, Keller W, Valent P, Valenta R, Vrtala S. J Immunol 2013; 190: 3059-3067.
- Yascuda H, Mia H, Yui Y, Shida T: Comparative analysis of physicochemical and immunochemical properties of the two mayor allergens from the *Dermatophagoides pteronyssinus* and the corresponding allergens from *Dermatophagoides farinae*. Int Arch Allergy Appl Immunol 1989; 88: 402-407.
- 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.

9.

ANEXOS

ANEXO 9.1

**APROBACIÓN COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN
CLÍNICA DE CANTABRIA**



FUNDACIÓN MARQUÉS DE VALDECILLA
IFIMAV



M^a Blanca Sánchez Santiago, Secretaria del COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE CANTABRIA

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del Investigador Principal del estudio:

TÍTULO: Optimización del proceso diagnóstico alergológico en pacientes alérgicos a ácaros

Proyecto de Investigación (Tesis Doctoral)

y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Este CEIC, resuelve **AUTORIZAR** que dicho estudio sea realizado en el HUMV, actuando como investigador principal el Dr. Fernando Rodríguez Fernández (Servicio de Alergología)

Lo que firmo en Santander, a 30 de Abril de 2010


M^a Blanca Sánchez Santiago
Secretaria del CEIC



ANEXO 9.2

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Hoja de Información al paciente

TÍTULO DEL ESTUDIO:

Optimización del proceso diagnóstico alergológico en pacientes alérgicos a ácaros. Aplicación y utilidad del diagnóstico basado en componentes moleculares

INVESTIGADOR:

Dr. Fernando Rodríguez Fernández

CENTRO:

Servicio de Alergología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. Este proyecto está avalado por el Instituto de Formación e Investigación Marqués de Valdecilla (IFIMAV) y ha sido revisado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Cantabria.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar su consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en sus cuidados médicos

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Este proyecto de investigación se desarrollará en el Servicio de Alergología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander y su objetivo es mejorar el diagnóstico de pacientes alérgicos a ácaros.

Su participación en el ensayo implica la realización de pruebas diagnósticas de rutina, es decir, procedimientos utilizados en la práctica clínica habitual. Estas pruebas diagnósticas incluyen la prueba de punción cutánea de alérgenos, una extracción de sangre y también se le pedirá que recoja una muestra de polvo de su domicilio y que la traiga posteriormente al hospital para su posterior análisis. También se recogerán algunos datos de su historia clínica como datos demográficos, otras alergias o antecedentes personales. Usted podrá tener acceso a los resultados de las pruebas una vez estén analizadas

CONFIDENCIALIDAD

La información suya que se incluya en el proyecto se tratará siempre de forma confidencial y los datos serán siempre tratados de manera anónima, no incluyendo ninguna información que permita su identificación. De esta forma, el acceso a su información personal quedará restringido al personal médico que le trate, al Comité Ético de Investigación Clínica y a las autoridades competentes que pudieran solicitar dicho acceso. En todo caso, estarán sometidos al deber de secreto inherente a su profesión

Si usted acepta participar en este proyecto, deberá firmar un consentimiento informado para autorizar que parte de sus datos clínicos puedan ser incluidos en una base de datos para su análisis.

ANEXO 9.3

CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO INFORMADO

TÍTULO DEL ESTUDIO: Optimización del proceso diagnóstico alergológico en pacientes alérgicos a ácaros.
Aplicación y utilidad del diagnóstico basado en componentes moleculares

Yo (Nombre y apellidos).....

He leído la hoja de información que se me ha entregado

He podido hacer preguntas sobre el estudio

He recibido suficiente información sobre el estudio

He hablado con:

(Nombre del investigador).....

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1) Cuando quiera
- 2) Sin tener que dar explicaciones
- 3) Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Accedo a que las muestras de sangre para el estudio puedan ser utilizadas en el futuro para nuevos análisis relacionados con la enfermedad (quedando excluidos los análisis genéticos)

Firma del paciente:

Firma del investigador:

Nombre:

Nombre:

Fecha:

Fecha:

CONSENTIMIENTO INFORMADO

TÍTULO DEL ESTUDIO: Optimización del proceso diagnóstico alergológico en pacientes alérgicos a ácaros.
Aplicación y utilidad del diagnóstico basado en componentes moleculares

Yo (Nombre apellidos).....NIF.....en calidad de
.....(Relación con el participante) de.....(Nombre y apellidos del participante)

He leído la hoja de información que se me ha entregado

He podido hacer preguntas sobre el estudio

He recibido suficiente información sobre el estudio

He hablado con:

(Nombre del investigador).....

Comprendo que su participación es voluntaria.

Comprendo que puede retirarse del estudio:

- 1) Cuando quiera
- 2) Sin tener que dar explicaciones
- 3) Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Ha expresado libremente su conformidad para participar en el estudio y da su consentimiento para el acceso y utilización de sus datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Accedo a que las muestras de sangre para el estudio puedan ser utilizadas en el futuro para nuevos análisis relacionados con la enfermedad (quedando excluidos los análisis genéticos)

Firma del paciente:

Firma del investigador:

Nombre:

Nombre:

Fecha:

Fecha:

ANEXO 9.4

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

**OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DIAGNÓSTICO ALERGOLÓGICO EN PACIENTES ALÉRGICOS A
ÁCAROS. APLICACIÓN Y UTILIDAD DEL DIAGNÓSTICO BASADO EN COMPONENTES
MOLECULARES.**

Datos clínicos

CUMPLE CRITERIOS INCLUSIÓN

NO CRITERIOS EXCLUSIÓN

Fecha de nacimiento:
dd mm aa

Lugar de nacimiento: _____
(Localidad)

Sexo: Hombre Mujer

Lugar de residencia: _____ Zona rural Zona urbana
(Localidad)

Reside en la misma zona desde:
mm aa

Lugar de trabajo: _____

Fecha de comienzo de la alergia a ácaros:
mm aa

Épocas con sintomatología:

| Ene | Feb | Mar | Abr | May | Jun | Jul | Ago | Sep | Oct | Nov | Dic |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | | | | | | | | | | | |

Antecedentes familiares de atopia: Padre Madre Hermanos: cuantos

Antecedentes personales:

- Otras alergias: Venenos Pólenes _____
 Látex Alimentos _____
 Medicamentos Otros _____
 Anisakis

- Otras enfermedades relevantes _____

- ¿Ha recibido inmunoterapia de ácaros anteriormente?

No Si _____
(Composición, comienzo, duración)

Evolución tras la inmunoterapia: Mejoría Empeoramiento Sin cambios

- ¿Ha recibido inmunoterapia de otros alérgenos anteriormente?

No Si _____
(Composición, comienzo, duración)

Pruebas cutáneas

Fecha del SPT:

____|____|____|____|____|
dd mm aa

Diámetro de la pápula (D_{xd}) (mm):

- | | |
|-----------------------------|---------------|
| 1. D. <u>pteronysinus</u> | _____ x _____ |
| 2. D. <u>farinae</u> | _____ x _____ |
| 3. <u>Lepidoglyphus</u> | _____ x _____ |
| 4. Gamba | _____ x _____ |
| 5. <u>Anisakis</u> | _____ x _____ |
| 4. Histamina (control +) | _____ x _____ |
| 5. Suero salino (control -) | _____ x _____ |

Extracción de sangre

Fecha de la extracción:

____|____|____|____|____|
dd mm aa

Nota: No olvidar identificar la muestra con el código de barras.

- | | |
|----------------------------|-------|
| Ig E total | _____ |
| IgE D. <u>pteronysinus</u> | _____ |
| Ig E D. <u>farinae</u> | _____ |
| Ig E <u>Lepidoglyphus</u> | _____ |
| Ig E Gamba | _____ |
| Ig E <u>Anisakis</u> | _____ |

Muestra de polvo de casa

Entrega del kit de recogida de polvo:

____|____|____|____|____|
dd mm aa

Devolución kit de recogida de polvo:

____|____|____|____|____|
dd mm aa

Der p 1: _____ Der f 1: _____ Der 2: _____ Lep d 2: _____

Diagnóstico en base a la historia clínica y metódica convencional

Diagnóstico: Rinitis Conjuntivitis Asma Otro: _____

Alergeno causante: _____

Composición propuesta para el tratamiento con Inmunoterapia:

- | | | |
|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> D. <u>Pteronysinus</u> | <input type="checkbox"/> D. <u>Pteronysinus</u> + <u>Lepidoglyphus</u> | <input type="checkbox"/> <u>Lepidoglyphus</u> |
| <input type="checkbox"/> Otro _____ | <input type="checkbox"/> No inmunoterapia _____ | |

Resultados moleculares

Blo t 5: _____ Der f 1: _____ Der f 2: _____ Der p 2: _____

Der p 2: _____ Lep d 2: _____ Der p 10: _____ Pen a 1: _____

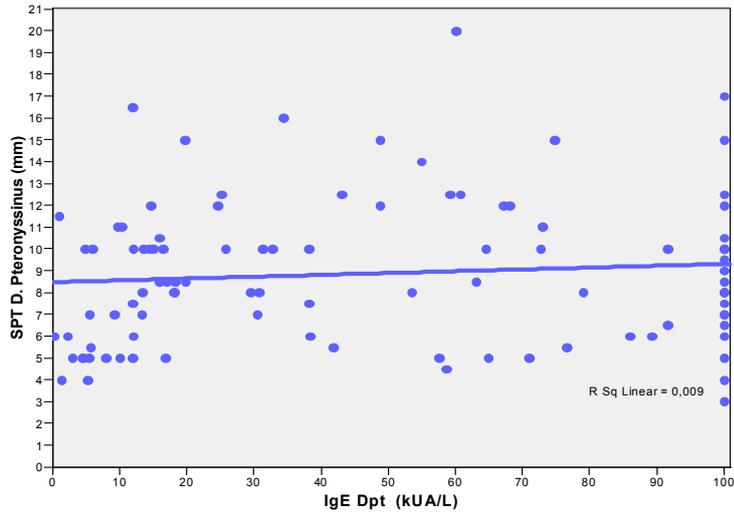
Diagnóstico en base a los resultados moleculares

Composición propuesta para el tratamiento con Inmunoterapia:

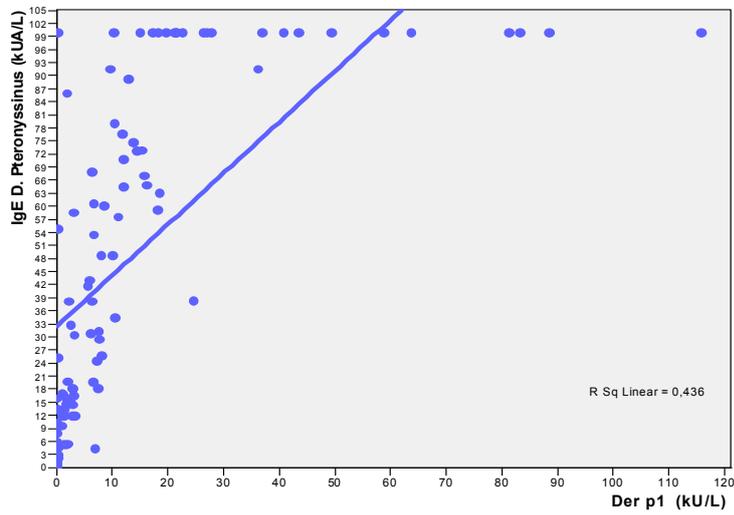
- | | | |
|---|---|--|
| <input type="checkbox"/> D. <u>Pteronysinus</u> | <input type="checkbox"/> D. <u>Pteronysinus</u> + D. <u>farinae</u> | <input type="checkbox"/> D. <u>Pteronysinus</u> + <u>Lepidoglyphus</u> |
| <input type="checkbox"/> <u>Lepidoglyphus</u> | <input type="checkbox"/> Otro _____ | <input type="checkbox"/> No inmunoterapia |

ANEXO 9.5

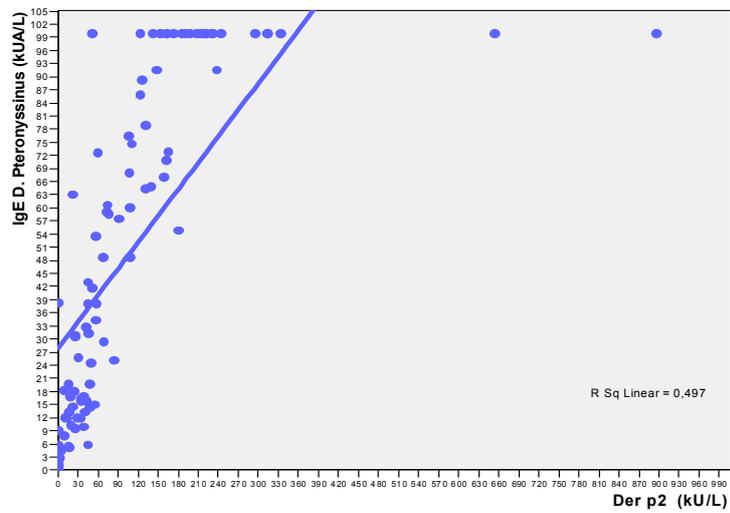
GRÁFICOS DE DISPERSIÓN



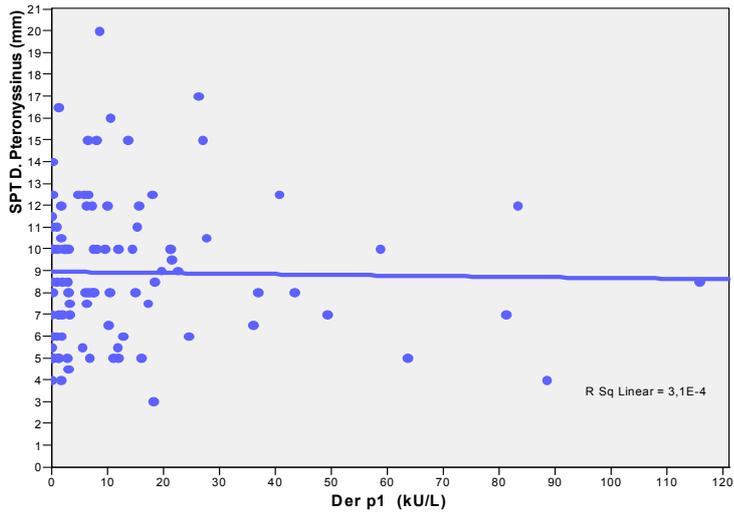
Dispersión SPT -IgE *D. pteronyssinus*



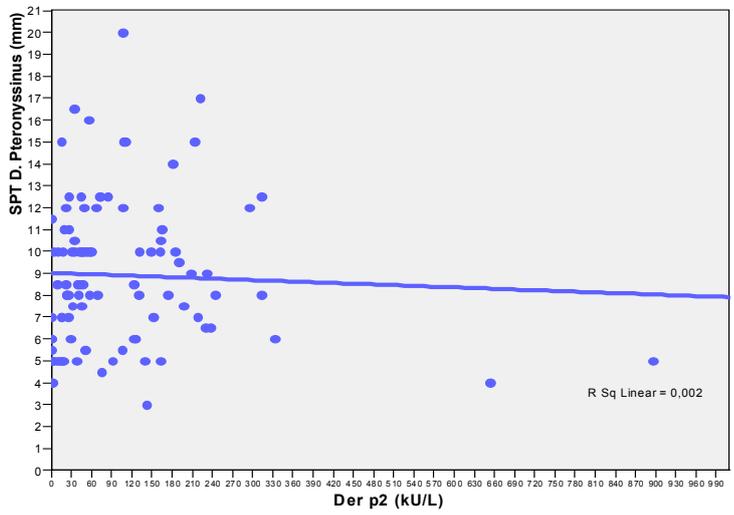
Dispersión IgE *D. pteronyssinus* – Der p1



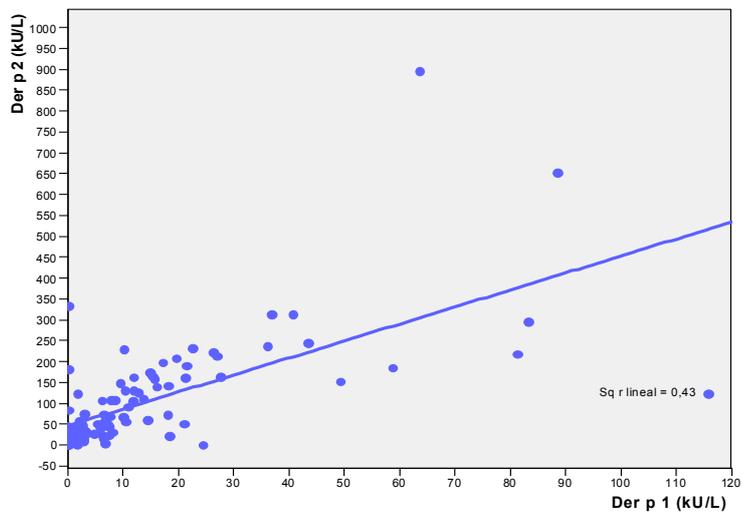
Dispersión IgE *D. pteronyssinus* – Der p2



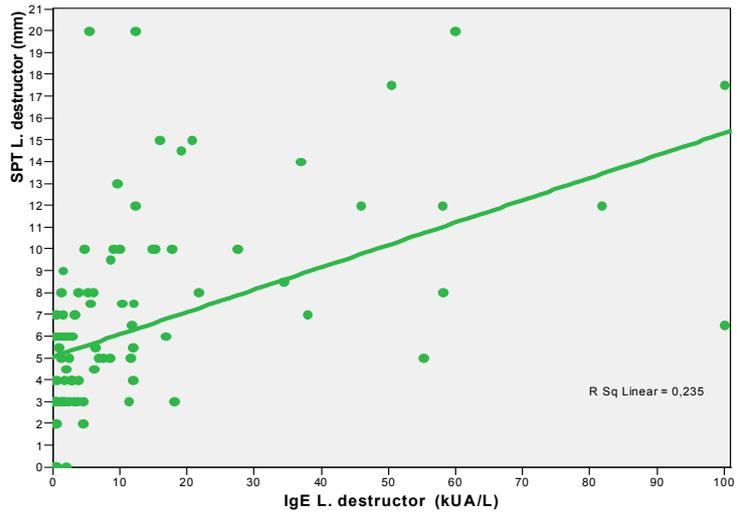
Dispersión SPT *D. pteronyssinus* – Der p1



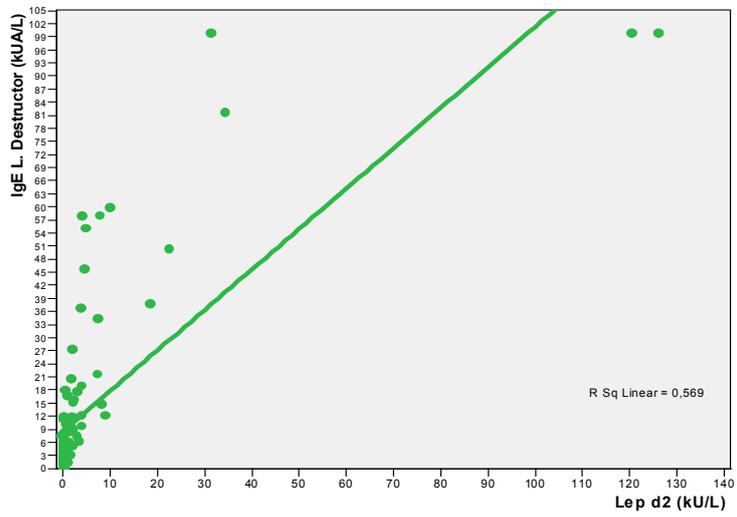
Dispersión SPT *D. pteronyssinus* – Der p2



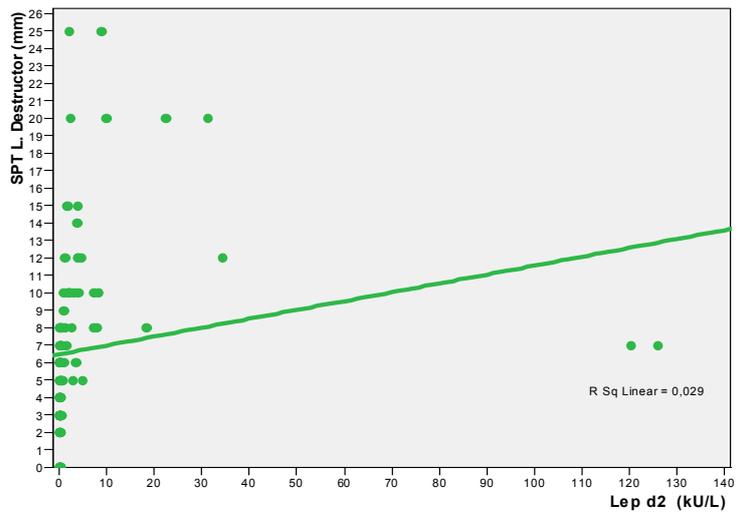
Dispersión Der p1 – Der p2



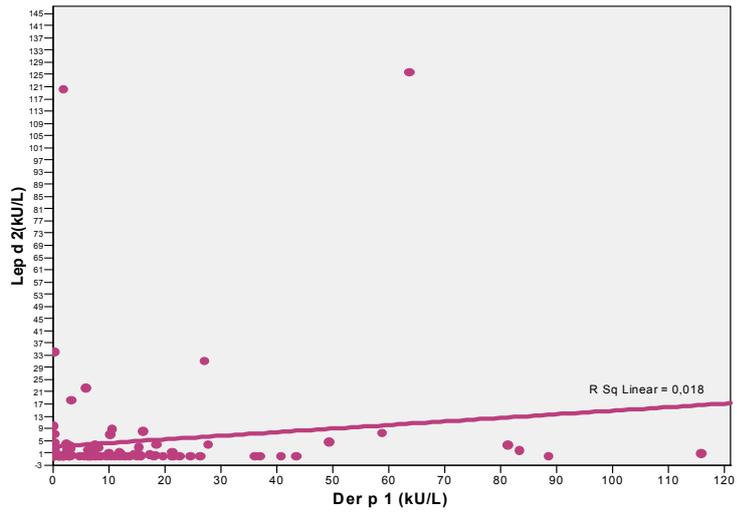
Dispersión SPT - IgE *L. destructor*



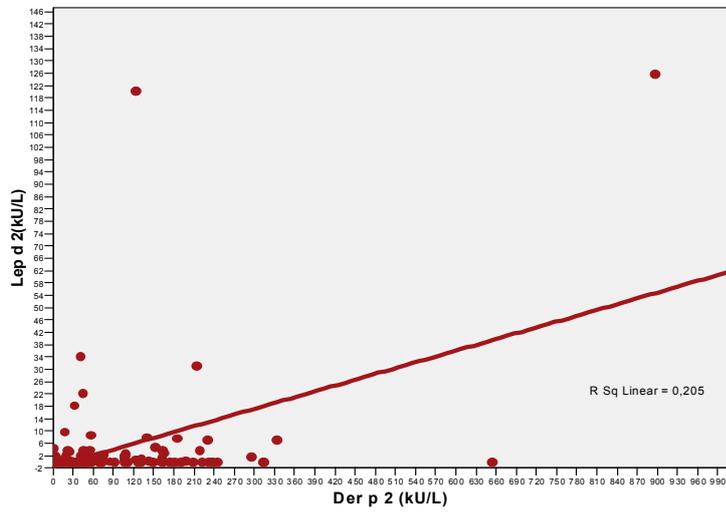
Dispersión IgE *L. destructor* – Lep d2



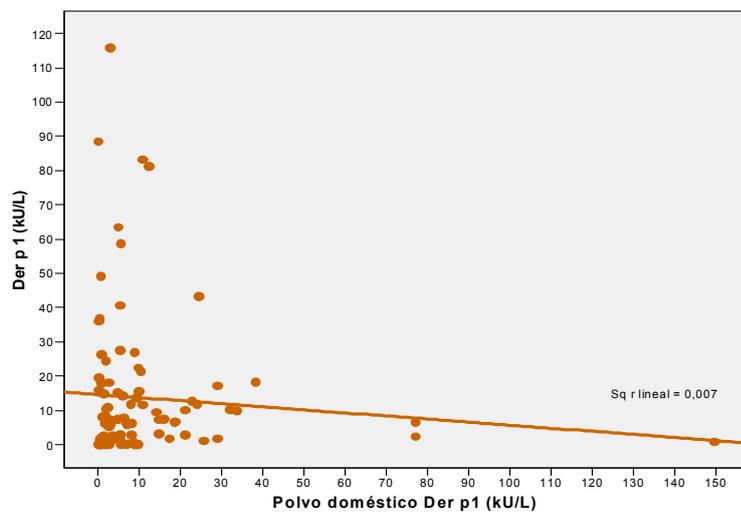
Dispersión SPT *L. destructor* – Lep d2



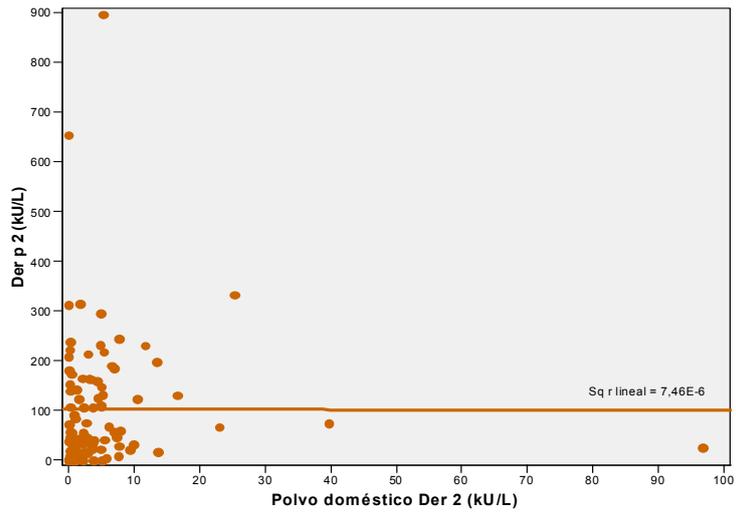
Dispersión Der p1 – Lep d2



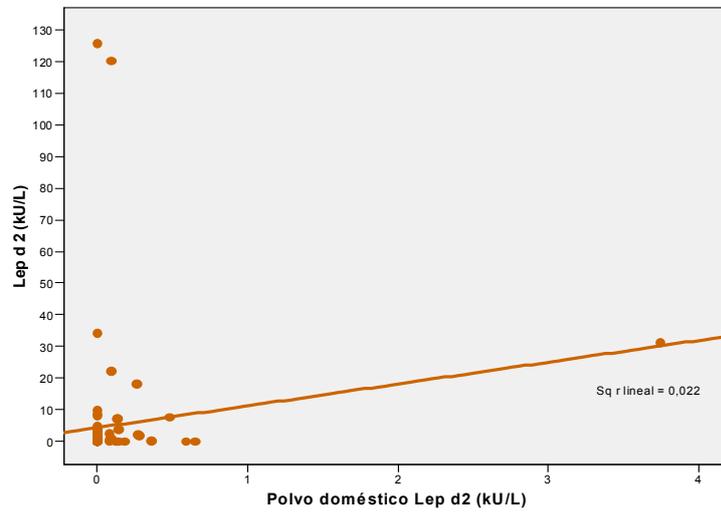
Dispersión Der p2 – Lep d2



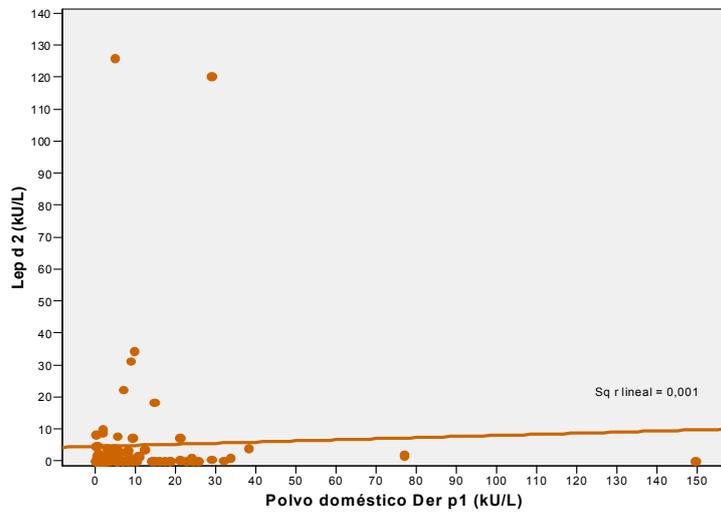
Dispersión Der p1 – Nivel ambiental Der p1



Dispersión Der p2 – Nivel ambiental Der p2



Dispersión Lep d2 – Nivel ambiental Lep d2



Dispersión Lep d2 – Nivel ambiental Der p1

ANEXO 9.6

CURVAS ROC CON LA TOTALIDAD DE LOS PARES

SENSIBILIDAD/ESPECIFICIDAD

| | | |
|-------------------------|--|--|
| | SPT_D. pteronyssinus - Diámetro medio | |
| Classification variable | Der_p_1 0.35 | |

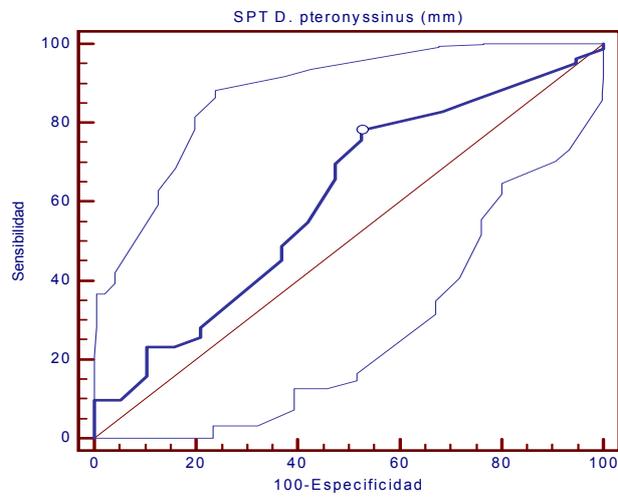
| | | |
|------------------|---------------------|-----|
| Sample size | | 101 |
| Positive group : | Der_p_1_2c_0.35 = 1 | 82 |
| Negative group : | Der_p_1_2c_0.35 = 0 | 19 |

| | |
|------------------------|---------|
| Disease prevalence (%) | unknown |
|------------------------|---------|

| | |
|--------------------------------------|----------------|
| Area under the ROC curve (AUC) | 0.605 |
| Standard Error ^a | 0.0750 |
| 95% Confidence Interval ^b | 0.502 to 0.701 |
| z statistic | 1.394 |
| Significance level P (Area=0.5) | 0.1632 |

^a DeLong et al., 1988

^b Binomial exact



Criterion values and coordinates of the ROC curve

| Criterion | Sensitivity | 95% CI | Specificity | 95% CI | +LR | 95% CI | -LR | 95% CI |
|----------------|--------------|--------------------|--------------|--------------------|-------------|------------------|-------------|------------------|
| >=3 | 100.00 | 95.6 - 100.0 | 0.00 | 0.0 - 17.6 | 1.00 | | | |
| >3 | 98.78 | 93.4 - 100.0 | 0.00 | 0.0 - 17.6 | 0.99 | | | |
| >4 | 96.34 | 89.7 - 99.2 | 5.26 | 0.1 - 26.0 | 1.02 | 0.2 - 6.9 | 0.70 | 0.2 - 2.1 |
| >4.5 | 95.12 | 88.0 - 98.7 | 5.26 | 0.1 - 26.0 | 1.00 | 0.1 - 6.8 | 0.93 | 0.4 - 2.4 |
| >5 | 85.37 | 75.8 - 92.2 | 26.32 | 9.1 - 51.2 | 1.16 | 0.5 - 2.5 | 0.56 | 0.3 - 1.0 |
| >5.5 | 82.93 | 73.0 - 90.3 | 31.58 | 12.6 - 56.6 | 1.21 | 0.6 - 2.4 | 0.54 | 0.3 - 1.0 |
| >6 * | 78.05 | 67.5 - 86.4 | 47.37 | 24.4 - 71.1 | 1.48 | 0.9 - 2.4 | 0.46 | 0.3 - 0.8 |
| >6.5 | 75.61 | 64.9 - 84.4 | 47.37 | 24.4 - 71.1 | 1.44 | 0.9 - 2.3 | 0.51 | 0.3 - 0.9 |
| >7 | 69.51 | 58.4 - 79.2 | 52.63 | 28.9 - 75.6 | 1.47 | 0.9 - 2.3 | 0.58 | 0.3 - 1.0 |
| >7.5 | 65.85 | 54.6 - 76.0 | 52.63 | 28.9 - 75.6 | 1.39 | 0.9 - 2.2 | 0.65 | 0.4 - 1.1 |
| >8 | 54.88 | 43.5 - 65.9 | 57.89 | 33.5 - 79.7 | 1.30 | 0.8 - 2.0 | 0.78 | 0.4 - 1.4 |
| >8.5 | 48.78 | 37.6 - 60.1 | 63.16 | 38.4 - 83.7 | 1.32 | 0.9 - 2.0 | 0.81 | 0.4 - 1.5 |
| >9 | 46.34 | 35.3 - 57.7 | 63.16 | 38.4 - 83.7 | 1.26 | 0.8 - 1.9 | 0.85 | 0.5 - 1.6 |
| >9.5 | 45.12 | 34.1 - 56.5 | 63.16 | 38.4 - 83.7 | 1.22 | 0.8 - 1.9 | 0.87 | 0.5 - 1.6 |
| >10 | 28.05 | 18.7 - 39.1 | 78.95 | 54.4 - 93.9 | 1.33 | 0.9 - 2.0 | 0.91 | 0.4 - 2.2 |
| >10.5 | 25.61 | 16.6 - 36.4 | 78.95 | 54.4 - 93.9 | 1.22 | 0.8 - 1.9 | 0.94 | 0.4 - 2.3 |
| >11 | 23.17 | 14.6 - 33.8 | 84.21 | 60.4 - 96.6 | 1.47 | 0.9 - 2.3 | 0.91 | 0.3 - 2.6 |
| >11.5 | 23.17 | 14.6 - 33.8 | 89.47 | 66.9 - 98.7 | 2.20 | 1.4 - 3.4 | 0.86 | 0.2 - 3.2 |
| >12 | 15.85 | 8.7 - 25.6 | 89.47 | 66.9 - 98.7 | 1.51 | 0.9 - 2.5 | 0.94 | 0.3 - 3.5 |
| >12.5 | 9.76 | 4.3 - 18.3 | 94.74 | 74.0 - 99.9 | 1.85 | 1.0 - 3.6 | 0.95 | 0.1 - 6.4 |
| >14 | 9.76 | 4.3 - 18.3 | 100.00 | 82.4 - 100.0 | | | 0.90 | |
| >15 | 4.88 | 1.3 - 12.0 | 100.00 | 82.4 - 100.0 | | | 0.95 | |
| >16 | 3.66 | 0.8 - 10.3 | 100.00 | 82.4 - 100.0 | | | 0.96 | |
| >16.5 | 2.44 | 0.3 - 8.5 | 100.00 | 82.4 - 100.0 | | | 0.98 | |
| >17 | 1.22 | 0.03 - 6.6 | 100.00 | 82.4 - 100.0 | | | 0.99 | |
| >20 | 0.00 | 0.0 - 4.4 | 100.00 | 82.4 - 100.0 | | | 1.00 | |

| | | |
|-------------------------|--|--|
| Variable | SPT_D.pteronysinus - Diámetro medio | |
| Classification variable | Der_p_2 0.35 | |

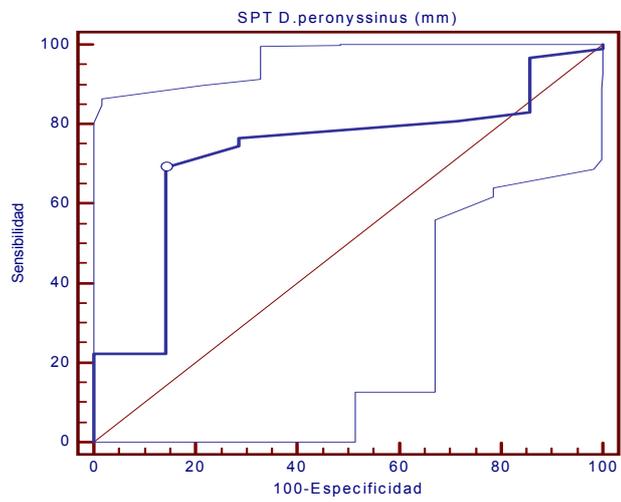
| | | |
|------------------|---------------------|-----|
| Sample size | | 101 |
| Positive group : | Der_p_2_2c_0.35 = 1 | 94 |
| Negative group : | Der_p_2_2c_0.35 = 0 | 7 |

| | |
|------------------------|---------|
| Disease prevalence (%) | unknown |
|------------------------|---------|

| | |
|--------------------------------------|----------------|
| Area under the ROC curve (AUC) | 0.729 |
| Standard Error ^a | 0.0950 |
| 95% Confidence Interval ^b | 0.631 to 0.812 |
| z statistic | 2.407 |
| Significance level P (Area=0.5) | 0.0161 |

^a DeLong et al., 1988

^b Binomial exact



Criterion values and coordinates of the ROC curve

| Criterion | Sensitivity | 95% CI | Specificity | 95% CI | +LR | 95% CI | -LR | 95% CI |
|----------------|--------------|--------------------|--------------|--------------------|-------------|------------------|-------------|-------------------|
| >=3 | 100.00 | 96.2 - 100.0 | 0.00 | 0.0 - 41.0 | 1.00 | | | |
| >3 | 98.94 | 94.2 - 100.0 | 0.00 | 0.0 - 41.0 | 0.99 | | | |
| >4 | 96.81 | 91.0 - 99.3 | 14.29 | 0.4 - 57.9 | 1.13 | 0.2 - 6.9 | 0.22 | 0.07 - 0.7 |
| >4.5 | 95.74 | 89.5 - 98.8 | 14.29 | 0.4 - 57.9 | 1.12 | 0.2 - 6.9 | 0.30 | 0.1 - 0.8 |
| >5 | 82.98 | 73.8 - 89.9 | 14.29 | 0.4 - 57.9 | 0.97 | 0.2 - 6.0 | 1.19 | 0.7 - 2.0 |
| >5.5 | 80.85 | 71.4 - 88.2 | 28.57 | 3.7 - 71.0 | 1.13 | 0.3 - 3.7 | 0.67 | 0.4 - 1.3 |
| >6 | 76.60 | 66.7 - 84.7 | 71.43 | 29.0 - 96.3 | 2.68 | 1.7 - 4.3 | 0.33 | 0.10 - 1.1 |
| >6.5 | 74.47 | 64.4 - 82.9 | 71.43 | 29.0 - 96.3 | 2.61 | 1.6 - 4.2 | 0.36 | 0.1 - 1.2 |
| >7 * | 69.15 | 58.8 - 78.3 | 85.71 | 42.1 - 99.6 | 4.84 | 3.5 - 6.7 | 0.36 | 0.06 - 2.3 |
| >7.5 | 65.96 | 55.5 - 75.4 | 85.71 | 42.1 - 99.6 | 4.62 | 3.3 - 6.5 | 0.40 | 0.06 - 2.5 |
| >8 | 55.32 | 44.7 - 65.6 | 85.71 | 42.1 - 99.6 | 3.87 | 2.7 - 5.5 | 0.52 | 0.08 - 3.2 |
| >8.5 | 48.94 | 38.5 - 59.5 | 85.71 | 42.1 - 99.6 | 3.43 | 2.4 - 4.9 | 0.60 | 0.10 - 3.7 |
| >9 | 46.81 | 36.4 - 57.4 | 85.71 | 42.1 - 99.6 | 3.28 | 2.3 - 4.8 | 0.62 | 0.1 - 3.8 |
| >9.5 | 45.74 | 35.4 - 56.3 | 85.71 | 42.1 - 99.6 | 3.20 | 2.2 - 4.7 | 0.63 | 0.1 - 3.9 |
| >10 | 27.66 | 18.9 - 37.8 | 85.71 | 42.1 - 99.6 | 1.94 | 1.2 - 3.0 | 0.84 | 0.1 - 5.2 |
| >10.5 | 25.53 | 17.1 - 35.6 | 85.71 | 42.1 - 99.6 | 1.79 | 1.1 - 2.8 | 0.87 | 0.1 - 5.4 |
| >11 | 22.34 | 14.4 - 32.1 | 85.71 | 42.1 - 99.6 | 1.56 | 1.0 - 2.5 | 0.91 | 0.1 - 5.6 |
| >11.5 | 22.34 | 14.4 - 32.1 | 100.00 | 59.0 - 100.0 | | | 0.78 | |
| >12 | 15.96 | 9.2 - 25.0 | 100.00 | 59.0 - 100.0 | | | 0.84 | |
| >12.5 | 9.57 | 4.5 - 17.4 | 100.00 | 59.0 - 100.0 | | | 0.90 | |
| >14 | 8.51 | 3.7 - 16.1 | 100.00 | 59.0 - 100.0 | | | 0.91 | |
| >15 | 4.26 | 1.2 - 10.5 | 100.00 | 59.0 - 100.0 | | | 0.96 | |
| >16 | 3.19 | 0.7 - 9.0 | 100.00 | 59.0 - 100.0 | | | 0.97 | |
| >16.5 | 2.13 | 0.3 - 7.5 | 100.00 | 59.0 - 100.0 | | | 0.98 | |
| >17 | 1.06 | 0.03 - 5.8 | 100.00 | 59.0 - 100.0 | | | 0.99 | |
| >20 | 0.00 | 0.0 - 3.8 | 100.00 | 59.0 - 100.0 | | | 1.00 | |

| | | |
|-------------------------|---|--|
| Variable | SPT_D.pteronyssinus - Diámetro medio | |
| Classification variable | POSITIVO_Derp1 y Derp2 | |

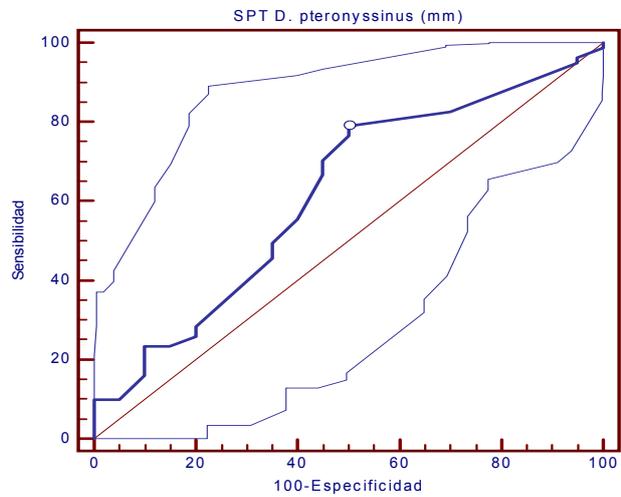
| | | |
|------------------|--------------------------|-----|
| Sample size | | 101 |
| Positive group : | POSITIVO_Derp1yDerp2 = 1 | 81 |
| Negative group : | POSITIVO_Derp1yDerp2 = 0 | 20 |

| | |
|------------------------|---------|
| Disease prevalence (%) | unknown |
|------------------------|---------|

| | |
|--------------------------------------|----------------|
| Area under the ROC curve (AUC) | 0.617 |
| Standard Error ^a | 0.0725 |
| 95% Confidence Interval ^b | 0.515 to 0.712 |
| z statistic | 1.617 |
| Significance level P (Area=0.5) | 0.1058 |

^a DeLong et al., 1988

^b Binomial exact



Criterion values and coordinates of the ROC curve

| Criterion | Sensitivity | 95% CI | Specificity | 95% CI | +LR | 95% CI | -LR | 95% CI |
|----------------|--------------|--------------------|--------------|--------------------|-------------|------------------|-------------|------------------|
| >=3 | 100.00 | 95.5 - 100.0 | 0.00 | 0.0 - 16.8 | 1.00 | | | |
| >3 | 98.77 | 93.3 - 100.0 | 0.00 | 0.0 - 16.8 | 0.99 | | | |
| >4 | 96.30 | 89.6 - 99.2 | 5.00 | 0.1 - 24.9 | 1.01 | 0.1 - 6.9 | 0.74 | 0.2 - 2.3 |
| >4.5 | 95.06 | 87.8 - 98.6 | 5.00 | 0.1 - 24.9 | 1.00 | 0.1 - 6.8 | 0.99 | 0.4 - 2.6 |
| >5 | 85.19 | 75.6 - 92.1 | 25.00 | 8.7 - 49.1 | 1.14 | 0.5 - 2.4 | 0.59 | 0.3 - 1.1 |
| >5.5 | 82.72 | 72.7 - 90.2 | 30.00 | 11.9 - 54.3 | 1.18 | 0.6 - 2.3 | 0.58 | 0.3 - 1.0 |
| >6 * | 79.01 | 68.5 - 87.3 | 50.00 | 27.2 - 72.8 | 1.58 | 1.0 - 2.5 | 0.42 | 0.2 - 0.8 |
| >6.5 | 76.54 | 65.8 - 85.2 | 50.00 | 27.2 - 72.8 | 1.53 | 1.0 - 2.4 | 0.47 | 0.3 - 0.8 |
| >7 | 70.37 | 59.2 - 80.0 | 55.00 | 31.5 - 76.9 | 1.56 | 1.0 - 2.4 | 0.54 | 0.3 - 1.0 |
| >7.5 | 66.67 | 55.3 - 76.8 | 55.00 | 31.5 - 76.9 | 1.48 | 1.0 - 2.3 | 0.61 | 0.3 - 1.1 |
| >8 | 55.56 | 44.1 - 66.6 | 60.00 | 36.1 - 80.9 | 1.39 | 0.9 - 2.1 | 0.74 | 0.4 - 1.3 |
| >8.5 | 49.38 | 38.1 - 60.7 | 65.00 | 40.8 - 84.6 | 1.41 | 1.0 - 2.1 | 0.78 | 0.4 - 1.5 |
| >9 | 46.91 | 35.7 - 58.3 | 65.00 | 40.8 - 84.6 | 1.34 | 0.9 - 2.0 | 0.82 | 0.4 - 1.5 |
| >9.5 | 45.68 | 34.6 - 57.1 | 65.00 | 40.8 - 84.6 | 1.31 | 0.9 - 1.9 | 0.84 | 0.4 - 1.6 |
| >10 | 28.40 | 18.9 - 39.5 | 80.00 | 56.3 - 94.3 | 1.42 | 0.9 - 2.1 | 0.90 | 0.4 - 2.2 |
| >10.5 | 25.93 | 16.8 - 36.9 | 80.00 | 56.3 - 94.3 | 1.30 | 0.8 - 2.0 | 0.93 | 0.4 - 2.2 |
| >11 | 23.46 | 14.8 - 34.2 | 85.00 | 62.1 - 96.8 | 1.56 | 1.0 - 2.4 | 0.90 | 0.3 - 2.6 |
| >11.5 | 23.46 | 14.8 - 34.2 | 90.00 | 68.3 - 98.8 | 2.35 | 1.5 - 3.6 | 0.85 | 0.2 - 3.2 |
| >12 | 16.05 | 8.8 - 25.9 | 90.00 | 68.3 - 98.8 | 1.60 | 1.0 - 2.7 | 0.93 | 0.2 - 3.5 |
| >12.5 | 9.88 | 4.4 - 18.5 | 95.00 | 75.1 - 99.9 | 1.98 | 1.0 - 3.8 | 0.95 | 0.1 - 6.4 |
| >14 | 9.88 | 4.4 - 18.5 | 100.00 | 83.2 - 100.0 | | | 0.90 | |
| >15 | 4.94 | 1.4 - 12.2 | 100.00 | 83.2 - 100.0 | | | 0.95 | |
| >16 | 3.70 | 0.8 - 10.4 | 100.00 | 83.2 - 100.0 | | | 0.96 | |
| >16.5 | 2.47 | 0.3 - 8.6 | 100.00 | 83.2 - 100.0 | | | 0.98 | |
| >17 | 1.23 | 0.03 - 6.7 | 100.00 | 83.2 - 100.0 | | | 0.99 | |
| >20 | 0.00 | 0.0 - 4.5 | 100.00 | 83.2 - 100.0 | | | 1.00 | |

| | | |
|-------------------------|---------------------------------------|--|
| Variable | SPT_D. pteronyssinus Diámetro - medio | |
| Classification variable | POSITIVO_Derp1 o Derp2 | |

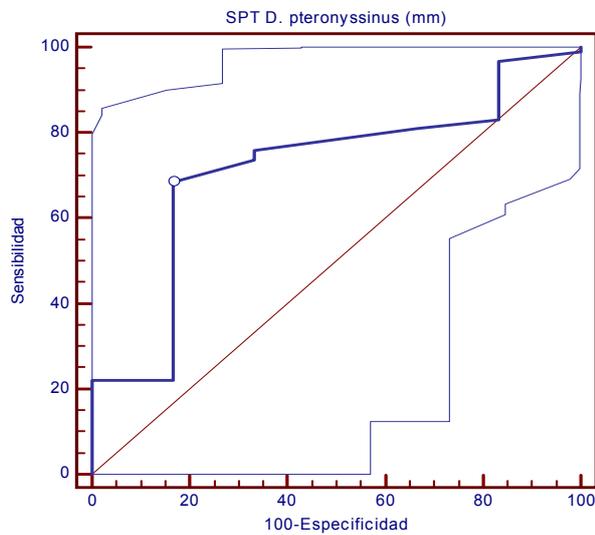
| | | |
|------------------|--------------------------|-----|
| Sample size | | 101 |
| Positive group : | POSITIVO_Derp1oDerp2 = 1 | 95 |
| Negative group : | POSITIVO_Derp1oDerp2 = 0 | 6 |

| | |
|------------------------|---------|
| Disease prevalence (%) | unknown |
|------------------------|---------|

| | |
|--------------------------------------|----------------|
| Area under the ROC curve (AUC) | 0.717 |
| Standard Error ^a | 0.110 |
| 95% Confidence Interval ^b | 0.618 to 0.802 |
| z statistic | 1.972 |
| Significance level P (Area=0.5) | 0.0486 |

^a DeLong et al., 1988

^b Binomial exact



Criterion values and coordinates of the ROC curve

| Criterion | Sensitivity | 95% CI | Specificity | 95% CI | +LR | 95% CI | -LR | 95% CI |
|----------------|--------------|--------------------|--------------|--------------------|-------------|------------------|-------------|-------------------|
| >=3 | 100.00 | 96.2 - 100.0 | 0.00 | 0.0 - 45.9 | 1.00 | | | |
| >3 | 98.95 | 94.3 - 100.0 | 0.00 | 0.0 - 45.9 | 0.99 | | | |
| >4 | 96.84 | 91.0 - 99.3 | 16.67 | 0.4 - 64.1 | 1.16 | 0.2 - 7.0 | 0.19 | 0.06 - 0.6 |
| >4.5 | 95.79 | 89.6 - 98.8 | 16.67 | 0.4 - 64.1 | 1.15 | 0.2 - 6.9 | 0.25 | 0.09 - 0.7 |
| >5 | 83.16 | 74.1 - 90.1 | 16.67 | 0.4 - 64.1 | 1.00 | 0.2 - 6.0 | 1.01 | 0.6 - 1.8 |
| >5.5 | 81.05 | 71.7 - 88.4 | 33.33 | 4.3 - 77.7 | 1.22 | 0.4 - 3.8 | 0.57 | 0.3 - 1.1 |
| >6 | 75.79 | 65.9 - 84.0 | 66.67 | 22.3 - 95.7 | 2.27 | 1.3 - 4.0 | 0.36 | 0.1 - 1.2 |
| >6.5 | 73.68 | 63.6 - 82.2 | 66.67 | 22.3 - 95.7 | 2.21 | 1.2 - 3.9 | 0.39 | 0.1 - 1.3 |
| >7 * | 68.42 | 58.1 - 77.6 | 83.33 | 35.9 - 99.6 | 4.11 | 2.8 - 6.0 | 0.38 | 0.06 - 2.3 |
| >7.5 | 65.26 | 54.8 - 74.7 | 83.33 | 35.9 - 99.6 | 3.92 | 2.7 - 5.8 | 0.42 | 0.07 - 2.5 |
| >8 | 54.74 | 44.2 - 65.0 | 83.33 | 35.9 - 99.6 | 3.28 | 2.2 - 4.9 | 0.54 | 0.09 - 3.3 |
| >8.5 | 48.42 | 38.0 - 58.9 | 83.33 | 35.9 - 99.6 | 2.91 | 1.9 - 4.4 | 0.62 | 0.1 - 3.7 |
| >9 | 46.32 | 36.0 - 56.8 | 83.33 | 35.9 - 99.6 | 2.78 | 1.8 - 4.2 | 0.64 | 0.1 - 3.9 |
| >9.5 | 45.26 | 35.0 - 55.8 | 83.33 | 35.9 - 99.6 | 2.72 | 1.8 - 4.1 | 0.66 | 0.1 - 4.0 |
| >10 | 27.37 | 18.7 - 37.5 | 83.33 | 35.9 - 99.6 | 1.64 | 1.0 - 2.7 | 0.87 | 0.1 - 5.2 |
| >10.5 | 25.26 | 16.9 - 35.2 | 83.33 | 35.9 - 99.6 | 1.52 | 0.9 - 2.5 | 0.90 | 0.1 - 5.4 |
| >11 | 22.11 | 14.2 - 31.8 | 83.33 | 35.9 - 99.6 | 1.33 | 0.8 - 2.2 | 0.93 | 0.2 - 5.6 |
| >11.5 | 22.11 | 14.2 - 31.8 | 100.00 | 54.1 - 100.0 | | | 0.78 | |
| >12 | 15.79 | 9.1 - 24.7 | 100.00 | 54.1 - 100.0 | | | 0.84 | |
| >12.5 | 9.47 | 4.4 - 17.2 | 100.00 | 54.1 - 100.0 | | | 0.91 | |
| >14 | 8.42 | 3.7 - 15.9 | 100.00 | 54.1 - 100.0 | | | 0.92 | |
| >15 | 4.21 | 1.2 - 10.4 | 100.00 | 54.1 - 100.0 | | | 0.96 | |
| >16 | 3.16 | 0.7 - 9.0 | 100.00 | 54.1 - 100.0 | | | 0.97 | |
| >16.5 | 2.11 | 0.3 - 7.4 | 100.00 | 54.1 - 100.0 | | | 0.98 | |
| >17 | 1.05 | 0.03 - 5.7 | 100.00 | 54.1 - 100.0 | | | 0.99 | |
| >20 | 0.00 | 0.0 - 3.8 | 100.00 | 54.1 - 100.0 | | | 1.00 | |

| | | |
|-------------------------|------------------------------------|--|
| Variable | SPT_L. Destructor Diámetro - medio | |
| Classification variable | LEP_d2_0.35 | |

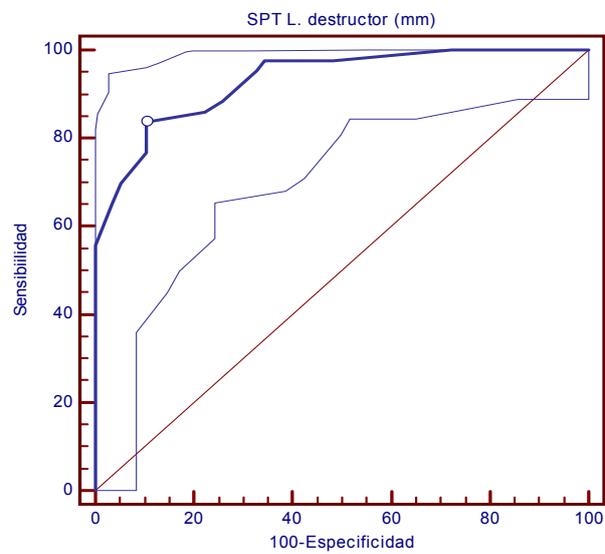
| | | |
|------------------|--------------------|-----|
| Sample size | | 101 |
| Positive group : | LEP_d2_2C_0.35 = 1 | 43 |
| Negative group : | LEP_d2_2C_0.35 = 0 | 58 |

| | |
|------------------------|---------|
| Disease prevalence (%) | unknown |
|------------------------|---------|

| | |
|--------------------------------------|----------------|
| Area under the ROC curve (AUC) | 0.932 |
| Standard Error ^a | 0.0235 |
| 95% Confidence Interval ^b | 0.864 to 0.973 |
| z statistic | 18.362 |
| Significance level P (Area=0.5) | <0.0001 |

^a DeLong et al., 1988

^b Binomial exact



Criterion values and coordinates of the ROC curve

| Criterion | Sensitivity | 95% CI | Specificity | 95% CI | +LR | 95% CI | -LR | 95% CI |
|----------------|--------------|--------------------|--------------|--------------------|-------------|------------------|-------------|-------------------|
| >=0 | 100.00 | 91.8 - 100.0 | 0.00 | 0.0 - 6.2 | 1.00 | | | |
| >0 | 100.00 | 91.8 - 100.0 | 18.97 | 9.9 - 31.4 | 1.23 | 0.7 - 2.1 | 0.00 | |
| >2 | 100.00 | 91.8 - 100.0 | 27.59 | 16.7 - 40.9 | 1.38 | 0.9 - 2.1 | 0.00 | |
| >3 | 97.67 | 87.7 - 99.9 | 51.72 | 38.2 - 65.0 | 2.02 | 1.6 - 2.6 | 0.045 | 0.006 - 0.3 |
| >4 | 97.67 | 87.7 - 99.9 | 65.52 | 51.9 - 77.5 | 2.83 | 2.3 - 3.4 | 0.035 | 0.005 - 0.3 |
| >4.5 | 95.35 | 84.2 - 99.4 | 67.24 | 53.7 - 79.0 | 2.91 | 2.4 - 3.5 | 0.069 | 0.02 - 0.3 |
| >5 | 88.37 | 74.9 - 96.1 | 74.14 | 61.0 - 84.7 | 3.42 | 2.8 - 4.1 | 0.16 | 0.06 - 0.4 |
| >5.5 | 86.05 | 72.1 - 94.7 | 77.59 | 64.7 - 87.5 | 3.84 | 3.2 - 4.6 | 0.18 | 0.07 - 0.4 |
| >6 * | 83.72 | 69.3 - 93.2 | 89.66 | 78.8 - 96.1 | 8.09 | 6.9 - 9.5 | 0.18 | 0.07 - 0.5 |
| >6.5 | 76.74 | 61.4 - 88.2 | 89.66 | 78.8 - 96.1 | 7.42 | 6.2 - 8.9 | 0.26 | 0.1 - 0.7 |
| >7 | 69.77 | 53.9 - 82.8 | 94.83 | 85.6 - 98.9 | 13.49 | 11.0 - 16.6 | 0.32 | 0.10 - 1.0 |
| >7.5 | 65.12 | 49.1 - 79.0 | 96.55 | 88.1 - 99.6 | 18.88 | 15.1 - 23.6 | 0.36 | 0.09 - 1.5 |
| >8 | 55.81 | 39.9 - 70.9 | 100.00 | 93.8 - 100.0 | | | 0.44 | |
| >8.5 | 53.49 | 37.7 - 68.8 | 100.00 | 93.8 - 100.0 | | | 0.47 | |
| >9 | 51.16 | 35.5 - 66.7 | 100.00 | 93.8 - 100.0 | | | 0.49 | |
| >9.5 | 48.84 | 33.3 - 64.5 | 100.00 | 93.8 - 100.0 | | | 0.51 | |
| >10 | 32.56 | 19.1 - 48.5 | 100.00 | 93.8 - 100.0 | | | 0.67 | |
| >12 | 23.26 | 11.8 - 38.6 | 100.00 | 93.8 - 100.0 | | | 0.77 | |
| >13 | 20.93 | 10.0 - 36.0 | 100.00 | 93.8 - 100.0 | | | 0.79 | |
| >14 | 18.60 | 8.4 - 33.4 | 100.00 | 93.8 - 100.0 | | | 0.81 | |
| >14.5 | 16.28 | 6.8 - 30.7 | 100.00 | 93.8 - 100.0 | | | 0.84 | |
| >15 | 11.63 | 3.9 - 25.1 | 100.00 | 93.8 - 100.0 | | | 0.88 | |
| >17.5 | 6.98 | 1.5 - 19.1 | 100.00 | 93.8 - 100.0 | | | 0.93 | |
| >20 | 0.00 | 0.0 - 8.2 | 100.00 | 93.8 - 100.0 | | | 1.00 | |

| | | |
|-------------------------|------------------------------|--|
| Variable | IgE_D. pteronyssinus (kUA/L) | |
| Classification variable | Der_p_1_0.35 | |

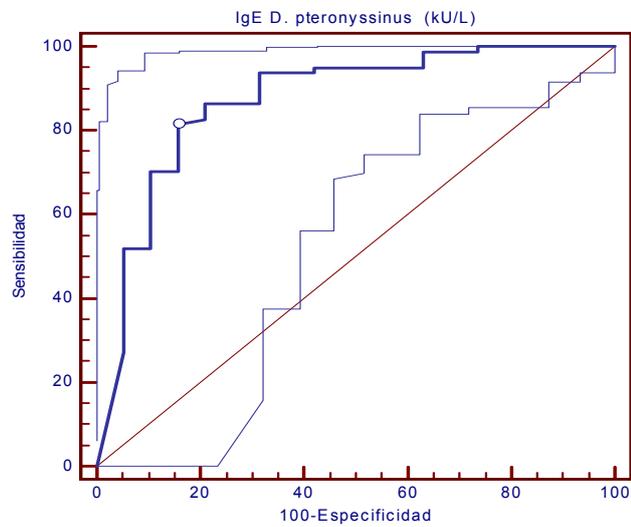
| | | |
|------------------|---------------------|-----|
| Sample size | | 100 |
| Positive group : | Der_p_1_2c_0.35 = 1 | 81 |
| Negative group : | Der_p_1_2c_0.35 = 0 | 19 |

| | |
|------------------------|---------|
| Disease prevalence (%) | unknown |
|------------------------|---------|

| | |
|--------------------------------------|----------------|
| Area under the ROC curve (AUC) | 0.872 |
| Standard Error ^a | 0.0523 |
| 95% Confidence Interval ^b | 0.790 to 0.930 |
| z statistic | 7.106 |
| Significance level P (Area=0.5) | <0.0001 |

^a DeLong et al., 1988

^b Binomial exact



Criterion values and coordinates of the ROC curve

| Criterion | Sensitivity | 95% CI | Specificity | 95% CI | +LR | 95% CI | -LR | 95% CI |
|-------------------|--------------|--------------------|--------------|--------------------|-------------|------------------|-------------|-------------------|
| >=0.23 | 100.00 | 95.5 - 100.0 | 0.00 | 0.0 - 17.6 | 1.00 | | | |
| >0.23 | 100.00 | 95.5 - 100.0 | 5.26 | 0.1 - 26.0 | 1.06 | 0.2 - 7.1 | 0.00 | |
| >0.97 | 100.00 | 95.5 - 100.0 | 10.53 | 1.3 - 33.1 | 1.12 | 0.3 - 4.1 | 0.00 | |
| >1.31 | 100.00 | 95.5 - 100.0 | 15.79 | 3.4 - 39.6 | 1.19 | 0.4 - 3.4 | 0.00 | |
| >2.25 | 100.00 | 95.5 - 100.0 | 21.05 | 6.1 - 45.6 | 1.27 | 0.5 - 3.0 | 0.00 | |
| >2.94 | 100.00 | 95.5 - 100.0 | 26.32 | 9.1 - 51.2 | 1.36 | 0.6 - 2.9 | 0.00 | |
| >4.43 | 98.77 | 93.3 - 100.0 | 26.32 | 9.1 - 51.2 | 1.34 | 0.6 - 2.8 | 0.047 | 0.007 - 0.3 |
| >4.58 | 98.77 | 93.3 - 100.0 | 31.58 | 12.6 - 56.6 | 1.44 | 0.7 - 2.8 | 0.039 | 0.005 - 0.3 |
| >4.88 | 98.77 | 93.3 - 100.0 | 36.84 | 16.3 - 61.6 | 1.56 | 0.9 - 2.8 | 0.034 | 0.005 - 0.2 |
| >5.24 | 97.53 | 91.4 - 99.7 | 36.84 | 16.3 - 61.6 | 1.54 | 0.9 - 2.8 | 0.067 | 0.02 - 0.3 |
| >5.35 | 96.30 | 89.6 - 99.2 | 36.84 | 16.3 - 61.6 | 1.52 | 0.8 - 2.8 | 0.10 | 0.03 - 0.3 |
| >5.48 | 95.06 | 87.8 - 98.6 | 36.84 | 16.3 - 61.6 | 1.51 | 0.8 - 2.7 | 0.13 | 0.05 - 0.4 |
| >5.69 | 95.06 | 87.8 - 98.6 | 42.11 | 20.3 - 66.5 | 1.64 | 1.0 - 2.8 | 0.12 | 0.04 - 0.3 |
| >5.92 | 95.06 | 87.8 - 98.6 | 47.37 | 24.4 - 71.1 | 1.81 | 1.1 - 2.9 | 0.10 | 0.04 - 0.3 |
| >7.94 | 95.06 | 87.8 - 98.6 | 52.63 | 28.9 - 75.6 | 2.01 | 1.3 - 3.1 | 0.094 | 0.03 - 0.3 |
| >9.2 | 95.06 | 87.8 - 98.6 | 57.89 | 33.5 - 79.7 | 2.26 | 1.5 - 3.3 | 0.085 | 0.03 - 0.3 |
| >9.64 | 93.83 | 86.2 - 98.0 | 57.89 | 33.5 - 79.7 | 2.23 | 1.5 - 3.3 | 0.11 | 0.04 - 0.3 |
| >10.01 | 93.83 | 86.2 - 98.0 | 63.16 | 38.4 - 83.7 | 2.55 | 1.8 - 3.6 | 0.098 | 0.03 - 0.3 |
| >10.3 | 93.83 | 86.2 - 98.0 | 68.42 | 43.4 - 87.4 | 2.97 | 2.2 - 4.1 | 0.090 | 0.03 - 0.3 |
| >11.9 | 90.12 | 81.5 - 95.6 | 68.42 | 43.4 - 87.4 | 2.85 | 2.1 - 3.9 | 0.14 | 0.06 - 0.4 |
| >12 | 87.65 | 78.5 - 93.9 | 68.42 | 43.4 - 87.4 | 2.78 | 2.0 - 3.8 | 0.18 | 0.07 - 0.4 |
| >13.3 | 86.42 | 77.0 - 93.0 | 68.42 | 43.4 - 87.4 | 2.74 | 2.0 - 3.8 | 0.20 | 0.08 - 0.5 |
| >13.4 | 86.42 | 77.0 - 93.0 | 73.68 | 48.8 - 90.9 | 3.28 | 2.5 - 4.4 | 0.18 | 0.07 - 0.5 |
| >13.5 | 86.42 | 77.0 - 93.0 | 78.95 | 54.4 - 93.9 | 4.10 | 3.2 - 5.3 | 0.17 | 0.06 - 0.5 |
| >14.5 | 85.19 | 75.6 - 92.1 | 78.95 | 54.4 - 93.9 | 4.05 | 3.2 - 5.2 | 0.19 | 0.07 - 0.5 |
| >14.6 | 83.95 | 74.1 - 91.2 | 78.95 | 54.4 - 93.9 | 3.99 | 3.1 - 5.1 | 0.20 | 0.07 - 0.6 |
| >15.03 | 82.72 | 72.7 - 90.2 | 78.95 | 54.4 - 93.9 | 3.93 | 3.1 - 5.1 | 0.22 | 0.08 - 0.6 |
| >15.9 * | 81.48 | 71.3 - 89.2 | 84.21 | 60.4 - 96.6 | 5.16 | 4.1 - 6.4 | 0.22 | 0.07 - 0.7 |
| >16.5 | 80.25 | 69.9 - 88.3 | 84.21 | 60.4 - 96.6 | 5.08 | 4.1 - 6.3 | 0.23 | 0.08 - 0.7 |
| >16.8 | 79.01 | 68.5 - 87.3 | 84.21 | 60.4 - 96.6 | 5.00 | 4.0 - 6.3 | 0.25 | 0.08 - 0.8 |

| | | | | | | | | |
|-------|-------|-------------|-------|-------------|------|------------|------|------------|
| >17 | 77.78 | 67.2 - 86.3 | 84.21 | 60.4 - 96.6 | 4.93 | 3.9 - 6.2 | 0.26 | 0.09 - 0.8 |
| >18.1 | 76.54 | 65.8 - 85.2 | 84.21 | 60.4 - 96.6 | 4.85 | 3.9 - 6.1 | 0.28 | 0.09 - 0.8 |
| >18.2 | 75.31 | 64.5 - 84.2 | 84.21 | 60.4 - 96.6 | 4.77 | 3.8 - 6.0 | 0.29 | 0.10 - 0.9 |
| >18.3 | 74.07 | 63.1 - 83.2 | 84.21 | 60.4 - 96.6 | 4.69 | 3.7 - 5.9 | 0.31 | 0.1 - 0.9 |
| >19.7 | 72.84 | 61.8 - 82.1 | 84.21 | 60.4 - 96.6 | 4.61 | 3.6 - 5.8 | 0.32 | 0.1 - 1.0 |
| >19.8 | 71.60 | 60.5 - 81.1 | 84.21 | 60.4 - 96.6 | 4.53 | 3.6 - 5.8 | 0.34 | 0.1 - 1.0 |
| >24.6 | 70.37 | 59.2 - 80.0 | 84.21 | 60.4 - 96.6 | 4.46 | 3.5 - 5.7 | 0.35 | 0.1 - 1.0 |
| >25.2 | 70.37 | 59.2 - 80.0 | 89.47 | 66.9 - 98.7 | 6.69 | 5.4 - 8.2 | 0.33 | 0.09 - 1.3 |
| >25.8 | 69.14 | 57.9 - 78.9 | 89.47 | 66.9 - 98.7 | 6.57 | 5.3 - 8.1 | 0.34 | 0.09 - 1.3 |
| >29.5 | 67.90 | 56.6 - 77.8 | 89.47 | 66.9 - 98.7 | 6.45 | 5.2 - 8.0 | 0.36 | 0.09 - 1.4 |
| >30.5 | 66.67 | 55.3 - 76.8 | 89.47 | 66.9 - 98.7 | 6.33 | 5.1 - 7.9 | 0.37 | 0.10 - 1.4 |
| >30.8 | 65.43 | 54.0 - 75.7 | 89.47 | 66.9 - 98.7 | 6.22 | 5.0 - 7.8 | 0.39 | 0.1 - 1.5 |
| >31.3 | 64.20 | 52.8 - 74.6 | 89.47 | 66.9 - 98.7 | 6.10 | 4.9 - 7.6 | 0.40 | 0.1 - 1.5 |
| >32.8 | 62.96 | 51.5 - 73.4 | 89.47 | 66.9 - 98.7 | 5.98 | 4.8 - 7.5 | 0.41 | 0.1 - 1.6 |
| >34.4 | 61.73 | 50.3 - 72.3 | 89.47 | 66.9 - 98.7 | 5.86 | 4.7 - 7.4 | 0.43 | 0.1 - 1.6 |
| >38.2 | 59.26 | 47.8 - 70.1 | 89.47 | 66.9 - 98.7 | 5.63 | 4.4 - 7.1 | 0.46 | 0.1 - 1.7 |
| >38.4 | 58.02 | 46.5 - 68.9 | 89.47 | 66.9 - 98.7 | 5.51 | 4.3 - 7.0 | 0.47 | 0.1 - 1.8 |
| >41.8 | 56.79 | 45.3 - 67.8 | 89.47 | 66.9 - 98.7 | 5.40 | 4.2 - 6.9 | 0.48 | 0.1 - 1.8 |
| >43.1 | 55.56 | 44.1 - 66.6 | 89.47 | 66.9 - 98.7 | 5.28 | 4.1 - 6.8 | 0.50 | 0.1 - 1.9 |
| >48.8 | 53.09 | 41.7 - 64.3 | 89.47 | 66.9 - 98.7 | 5.04 | 3.9 - 6.5 | 0.52 | 0.1 - 2.0 |
| >53.5 | 51.85 | 40.5 - 63.1 | 89.47 | 66.9 - 98.7 | 4.93 | 3.8 - 6.4 | 0.54 | 0.1 - 2.0 |
| >54.9 | 51.85 | 40.5 - 63.1 | 94.74 | 74.0 - 99.9 | 9.85 | 7.8 - 12.5 | 0.51 | 0.07 - 3.5 |
| >57.6 | 50.62 | 39.3 - 61.9 | 94.74 | 74.0 - 99.9 | 9.62 | 7.6 - 12.2 | 0.52 | 0.08 - 3.6 |
| >58.6 | 49.38 | 38.1 - 60.7 | 94.74 | 74.0 - 99.9 | 9.38 | 7.3 - 12.0 | 0.53 | 0.08 - 3.6 |
| >59.2 | 48.15 | 36.9 - 59.5 | 94.74 | 74.0 - 99.9 | 9.15 | 7.1 - 11.7 | 0.55 | 0.08 - 3.7 |
| >60.1 | 46.91 | 35.7 - 58.3 | 94.74 | 74.0 - 99.9 | 8.91 | 6.9 - 11.5 | 0.56 | 0.08 - 3.8 |
| >60.7 | 45.68 | 34.6 - 57.1 | 94.74 | 74.0 - 99.9 | 8.68 | 6.7 - 11.3 | 0.57 | 0.08 - 3.9 |
| >63.1 | 44.44 | 33.4 - 55.9 | 94.74 | 74.0 - 99.9 | 8.44 | 6.5 - 11.0 | 0.59 | 0.09 - 4.0 |
| >64.5 | 43.21 | 32.2 - 54.7 | 94.74 | 74.0 - 99.9 | 8.21 | 6.3 - 10.8 | 0.60 | 0.09 - 4.1 |
| >64.9 | 41.98 | 31.1 - 53.5 | 94.74 | 74.0 - 99.9 | 7.98 | 6.0 - 10.5 | 0.61 | 0.09 - 4.2 |
| >67.1 | 40.74 | 29.9 - 52.2 | 94.74 | 74.0 - 99.9 | 7.74 | 5.8 - 10.3 | 0.63 | 0.09 - 4.3 |
| >68 | 39.51 | 28.8 - 51.0 | 94.74 | 74.0 - 99.9 | 7.51 | 5.6 - 10.0 | 0.64 | 0.09 - 4.3 |

| | | | | | | | | |
|-------|-------|-------------|--------|--------------|------|-----------|------|------------|
| >70.9 | 38.27 | 27.7 - 49.7 | 94.74 | 74.0 - 99.9 | 7.27 | 5.4 - 9.8 | 0.65 | 0.10 - 4.4 |
| >72.7 | 37.04 | 26.6 - 48.5 | 94.74 | 74.0 - 99.9 | 7.04 | 5.2 - 9.5 | 0.66 | 0.10 - 4.5 |
| >72.9 | 35.80 | 25.4 - 47.2 | 94.74 | 74.0 - 99.9 | 6.80 | 5.0 - 9.3 | 0.68 | 0.10 - 4.6 |
| >74.7 | 34.57 | 24.3 - 46.0 | 94.74 | 74.0 - 99.9 | 6.57 | 4.8 - 9.0 | 0.69 | 0.1 - 4.7 |
| >76.6 | 33.33 | 23.2 - 44.7 | 94.74 | 74.0 - 99.9 | 6.33 | 4.6 - 8.8 | 0.70 | 0.1 - 4.8 |
| >79 | 32.10 | 22.2 - 43.4 | 94.74 | 74.0 - 99.9 | 6.10 | 4.4 - 8.5 | 0.72 | 0.1 - 4.9 |
| >86 | 30.86 | 21.1 - 42.1 | 94.74 | 74.0 - 99.9 | 5.86 | 4.2 - 8.3 | 0.73 | 0.1 - 4.9 |
| >89.3 | 29.63 | 20.0 - 40.8 | 94.74 | 74.0 - 99.9 | 5.63 | 4.0 - 8.0 | 0.74 | 0.1 - 5.0 |
| >91.6 | 27.16 | 17.9 - 38.2 | 94.74 | 74.0 - 99.9 | 5.16 | 3.6 - 7.5 | 0.77 | 0.1 - 5.2 |
| >100 | 0.00 | 0.0 - 4.5 | 100.00 | 82.4 - 100.0 | | | 1.00 | |

| | |
|-------------------------|------------------------------|
| Variable | IgE_D. Pteronyssinus (kUA/L) |
| Classification variable | Der_p_2_0.35 |

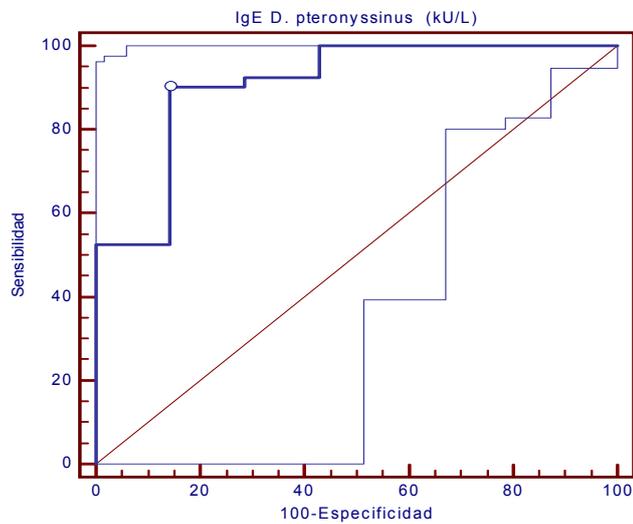
| | | |
|------------------|---------------------|-----|
| Sample size | | 100 |
| Positive group : | Der_p_2_2c_0.35 = 1 | 93 |
| Negative group : | Der_p_2_2c_0.35 = 0 | 7 |

| | |
|------------------------|---------|
| Disease prevalence (%) | unknown |
|------------------------|---------|

| | |
|--------------------------------------|----------------|
| Area under the ROC curve (AUC) | 0.908 |
| Standard Error ^a | 0.0666 |
| 95% Confidence Interval ^b | 0.833 to 0.957 |
| z statistic | 6.126 |
| Significance level P (Area=0.5) | <0.0001 |

^a DeLong et al., 1988

^b Binomial exact



Criterion values and coordinates of the ROC curve

| Criterion | Sensitivity | 95% CI | Specificity | 95% CI | +LR | 95% CI | -LR | 95% CI |
|------------------|--------------|--------------------|--------------|--------------------|-------------|------------------|-------------|-------------------|
| >=0.23 | 100.00 | 96.1 - 100.0 | 0.00 | 0.0 - 41.0 | 1.00 | | | |
| >0.23 | 100.00 | 96.1 - 100.0 | 14.29 | 0.4 - 57.9 | 1.17 | 0.2 - 7.2 | 0.00 | |
| >0.97 | 100.00 | 96.1 - 100.0 | 28.57 | 3.7 - 71.0 | 1.40 | 0.4 - 4.5 | 0.00 | |
| >1.31 | 100.00 | 96.1 - 100.0 | 42.86 | 9.9 - 81.6 | 1.75 | 0.7 - 4.1 | 0.00 | |
| >2.25 | 100.00 | 96.1 - 100.0 | 57.14 | 18.4 - 90.1 | 2.33 | 1.2 - 4.4 | 0.00 | |
| >2.94 | 98.92 | 94.2 - 100.0 | 57.14 | 18.4 - 90.1 | 2.31 | 1.2 - 4.4 | 0.019 | 0.002 - 0.2 |
| >4.43 | 97.85 | 92.4 - 99.7 | 57.14 | 18.4 - 90.1 | 2.28 | 1.2 - 4.3 | 0.038 | 0.007 - 0.2 |
| >4.58 | 96.77 | 90.9 - 99.3 | 57.14 | 18.4 - 90.1 | 2.26 | 1.2 - 4.3 | 0.056 | 0.01 - 0.2 |
| >4.88 | 95.70 | 89.4 - 98.8 | 57.14 | 18.4 - 90.1 | 2.23 | 1.2 - 4.2 | 0.075 | 0.02 - 0.3 |
| >5.24 | 94.62 | 87.9 - 98.2 | 57.14 | 18.4 - 90.1 | 2.21 | 1.2 - 4.2 | 0.094 | 0.03 - 0.3 |
| >5.35 | 93.55 | 86.5 - 97.6 | 57.14 | 18.4 - 90.1 | 2.18 | 1.1 - 4.2 | 0.11 | 0.04 - 0.4 |
| >5.48 | 92.47 | 85.1 - 96.9 | 57.14 | 18.4 - 90.1 | 2.16 | 1.1 - 4.1 | 0.13 | 0.04 - 0.4 |
| >5.69 | 92.47 | 85.1 - 96.9 | 71.43 | 29.0 - 96.3 | 3.24 | 2.0 - 5.2 | 0.11 | 0.03 - 0.4 |
| >5.92 | 91.40 | 83.8 - 96.2 | 71.43 | 29.0 - 96.3 | 3.20 | 2.0 - 5.1 | 0.12 | 0.03 - 0.5 |
| >7.94 | 90.32 | 82.4 - 95.5 | 71.43 | 29.0 - 96.3 | 3.16 | 2.0 - 5.1 | 0.14 | 0.04 - 0.5 |
| >9.2 * | 90.32 | 82.4 - 95.5 | 85.71 | 42.1 - 99.6 | 6.32 | 4.6 - 8.6 | 0.11 | 0.02 - 0.8 |
| >9.64 | 89.25 | 81.1 - 94.7 | 85.71 | 42.1 - 99.6 | 6.25 | 4.6 - 8.5 | 0.13 | 0.02 - 0.8 |
| >10.01 | 88.17 | 79.8 - 93.9 | 85.71 | 42.1 - 99.6 | 6.17 | 4.5 - 8.4 | 0.14 | 0.02 - 0.9 |
| >10.3 | 87.10 | 78.5 - 93.2 | 85.71 | 42.1 - 99.6 | 6.10 | 4.5 - 8.3 | 0.15 | 0.02 - 1.0 |
| >11.9 | 83.87 | 74.8 - 90.7 | 85.71 | 42.1 - 99.6 | 5.87 | 4.3 - 8.0 | 0.19 | 0.03 - 1.2 |
| >12 | 81.72 | 72.4 - 89.0 | 85.71 | 42.1 - 99.6 | 5.72 | 4.2 - 7.9 | 0.21 | 0.03 - 1.4 |
| >13.3 | 80.65 | 71.1 - 88.1 | 85.71 | 42.1 - 99.6 | 5.65 | 4.1 - 7.8 | 0.23 | 0.04 - 1.5 |
| >13.4 | 79.57 | 69.9 - 87.2 | 85.71 | 42.1 - 99.6 | 5.57 | 4.0 - 7.7 | 0.24 | 0.04 - 1.5 |
| >13.5 | 78.49 | 68.8 - 86.3 | 85.71 | 42.1 - 99.6 | 5.49 | 4.0 - 7.6 | 0.25 | 0.04 - 1.6 |
| >14.5 | 77.42 | 67.6 - 85.4 | 85.71 | 42.1 - 99.6 | 5.42 | 3.9 - 7.5 | 0.26 | 0.04 - 1.7 |
| >14.6 | 76.34 | 66.4 - 84.5 | 85.71 | 42.1 - 99.6 | 5.34 | 3.9 - 7.4 | 0.28 | 0.04 - 1.8 |
| >15.03 | 75.27 | 65.2 - 83.6 | 85.71 | 42.1 - 99.6 | 5.27 | 3.8 - 7.3 | 0.29 | 0.05 - 1.8 |
| >15.9 | 73.12 | 62.9 - 81.8 | 85.71 | 42.1 - 99.6 | 5.12 | 3.7 - 7.1 | 0.31 | 0.05 - 2.0 |
| >16.5 | 72.04 | 61.8 - 80.9 | 85.71 | 42.1 - 99.6 | 5.04 | 3.6 - 7.0 | 0.33 | 0.05 - 2.1 |
| >16.8 | 70.97 | 60.6 - 79.9 | 85.71 | 42.1 - 99.6 | 4.97 | 3.6 - 6.9 | 0.34 | 0.05 - 2.1 |

| | | | | | | | | |
|-------|-------|-------------|--------|--------------|------|-----------|------|------------|
| >17 | 69.89 | 59.5 - 79.0 | 85.71 | 42.1 - 99.6 | 4.89 | 3.5 - 6.8 | 0.35 | 0.06 - 2.2 |
| >18.1 | 68.82 | 58.4 - 78.0 | 85.71 | 42.1 - 99.6 | 4.82 | 3.5 - 6.7 | 0.36 | 0.06 - 2.3 |
| >18.2 | 67.74 | 57.3 - 77.1 | 85.71 | 42.1 - 99.6 | 4.74 | 3.4 - 6.6 | 0.38 | 0.06 - 2.4 |
| >18.3 | 66.67 | 56.1 - 76.1 | 85.71 | 42.1 - 99.6 | 4.67 | 3.3 - 6.5 | 0.39 | 0.06 - 2.4 |
| >19.7 | 65.59 | 55.0 - 75.1 | 85.71 | 42.1 - 99.6 | 4.59 | 3.3 - 6.4 | 0.40 | 0.06 - 2.5 |
| >19.8 | 64.52 | 53.9 - 74.2 | 85.71 | 42.1 - 99.6 | 4.52 | 3.2 - 6.3 | 0.41 | 0.07 - 2.6 |
| >24.6 | 63.44 | 52.8 - 73.2 | 85.71 | 42.1 - 99.6 | 4.44 | 3.2 - 6.2 | 0.43 | 0.07 - 2.7 |
| >25.2 | 62.37 | 51.7 - 72.2 | 85.71 | 42.1 - 99.6 | 4.37 | 3.1 - 6.1 | 0.44 | 0.07 - 2.7 |
| >25.8 | 61.29 | 50.6 - 71.2 | 85.71 | 42.1 - 99.6 | 4.29 | 3.0 - 6.0 | 0.45 | 0.07 - 2.8 |
| >29.5 | 60.22 | 49.5 - 70.2 | 85.71 | 42.1 - 99.6 | 4.22 | 3.0 - 5.9 | 0.46 | 0.07 - 2.9 |
| >30.5 | 59.14 | 48.5 - 69.2 | 85.71 | 42.1 - 99.6 | 4.14 | 2.9 - 5.9 | 0.48 | 0.08 - 3.0 |
| >30.8 | 58.06 | 47.4 - 68.2 | 85.71 | 42.1 - 99.6 | 4.06 | 2.9 - 5.8 | 0.49 | 0.08 - 3.1 |
| >31.3 | 56.99 | 46.3 - 67.2 | 85.71 | 42.1 - 99.6 | 3.99 | 2.8 - 5.7 | 0.50 | 0.08 - 3.1 |
| >32.8 | 55.91 | 45.2 - 66.2 | 85.71 | 42.1 - 99.6 | 3.91 | 2.8 - 5.6 | 0.51 | 0.08 - 3.2 |
| >34.4 | 54.84 | 44.2 - 65.2 | 85.71 | 42.1 - 99.6 | 3.84 | 2.7 - 5.5 | 0.53 | 0.08 - 3.3 |
| >38.2 | 52.69 | 42.1 - 63.1 | 85.71 | 42.1 - 99.6 | 3.69 | 2.6 - 5.3 | 0.55 | 0.09 - 3.4 |
| >38.4 | 52.69 | 42.1 - 63.1 | 100.00 | 59.0 - 100.0 | | | 0.47 | |
| >41.8 | 51.61 | 41.0 - 62.1 | 100.00 | 59.0 - 100.0 | | | 0.48 | |
| >43.1 | 50.54 | 40.0 - 61.1 | 100.00 | 59.0 - 100.0 | | | 0.49 | |
| >48.8 | 48.39 | 37.9 - 59.0 | 100.00 | 59.0 - 100.0 | | | 0.52 | |
| >53.5 | 47.31 | 36.9 - 57.9 | 100.00 | 59.0 - 100.0 | | | 0.53 | |
| >54.9 | 46.24 | 35.8 - 56.9 | 100.00 | 59.0 - 100.0 | | | 0.54 | |
| >57.6 | 45.16 | 34.8 - 55.8 | 100.00 | 59.0 - 100.0 | | | 0.55 | |
| >58.6 | 44.09 | 33.8 - 54.8 | 100.00 | 59.0 - 100.0 | | | 0.56 | |
| >59.2 | 43.01 | 32.8 - 53.7 | 100.00 | 59.0 - 100.0 | | | 0.57 | |
| >60.1 | 41.94 | 31.8 - 52.6 | 100.00 | 59.0 - 100.0 | | | 0.58 | |
| >60.7 | 40.86 | 30.8 - 51.5 | 100.00 | 59.0 - 100.0 | | | 0.59 | |
| >63.1 | 39.78 | 29.8 - 50.5 | 100.00 | 59.0 - 100.0 | | | 0.60 | |
| >64.5 | 38.71 | 28.8 - 49.4 | 100.00 | 59.0 - 100.0 | | | 0.61 | |
| >64.9 | 37.63 | 27.8 - 48.3 | 100.00 | 59.0 - 100.0 | | | 0.62 | |
| >67.1 | 36.56 | 26.8 - 47.2 | 100.00 | 59.0 - 100.0 | | | 0.63 | |
| >68 | 35.48 | 25.8 - 46.1 | 100.00 | 59.0 - 100.0 | | | 0.65 | |

| | | | | | | | |
|-------|-------|-------------|--------|--------------|--|--|------|
| >70.9 | 34.41 | 24.9 - 45.0 | 100.00 | 59.0 - 100.0 | | | 0.66 |
| >72.7 | 33.33 | 23.9 - 43.9 | 100.00 | 59.0 - 100.0 | | | 0.67 |
| >72.9 | 32.26 | 22.9 - 42.7 | 100.00 | 59.0 - 100.0 | | | 0.68 |
| >74.7 | 31.18 | 22.0 - 41.6 | 100.00 | 59.0 - 100.0 | | | 0.69 |
| >76.6 | 30.11 | 21.0 - 40.5 | 100.00 | 59.0 - 100.0 | | | 0.70 |
| >79 | 29.03 | 20.1 - 39.4 | 100.00 | 59.0 - 100.0 | | | 0.71 |
| >86 | 27.96 | 19.1 - 38.2 | 100.00 | 59.0 - 100.0 | | | 0.72 |
| >89.3 | 26.88 | 18.2 - 37.1 | 100.00 | 59.0 - 100.0 | | | 0.73 |
| >91.6 | 24.73 | 16.4 - 34.8 | 100.00 | 59.0 - 100.0 | | | 0.75 |
| >100 | 0.00 | 0.0 - 3.9 | 100.00 | 59.0 - 100.0 | | | 1.00 |

| | |
|-------------------------|------------------------------|
| Variable | IgE_D. Pteronyssinus (kUA/L) |
| Classification variable | POSITIVO_Derp1 y Derp2 |

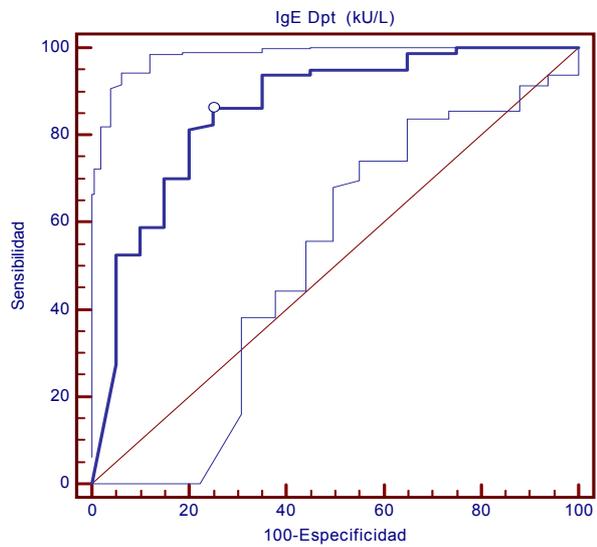
| | | |
|------------------|--------------------------|-----|
| Sample size | | 100 |
| Positive group : | POSITIVO_Derp1yDerp2 = 1 | 80 |
| Negative group : | POSITIVO_Derp1yDerp2 = 0 | 20 |

| | |
|------------------------|---------|
| Disease prevalence (%) | unknown |
|------------------------|---------|

| | |
|--------------------------------------|----------------|
| Area under the ROC curve (AUC) | 0.857 |
| Standard Error ^a | 0.0522 |
| 95% Confidence Interval ^b | 0.773 to 0.919 |
| z statistic | 6.848 |
| Significance level P (Area=0.5) | <0.0001 |

^a DeLong et al., 1988

^b Binomial exact



Criterion values and coordinates of the ROC curve

| Criterion | Sensitivity | 95% CI | Specificity | 95% CI | +LR | 95% CI | -LR | 95% CI |
|-------------------|--------------|--------------------|--------------|--------------------|-------------|------------------|-------------|-------------------|
| >=0.23 | 100.00 | 95.5 - 100.0 | 0.00 | 0.0 - 16.8 | 1.00 | | | |
| >0.23 | 100.00 | 95.5 - 100.0 | 5.00 | 0.1 - 24.9 | 1.05 | 0.2 - 7.1 | 0.00 | |
| >0.97 | 100.00 | 95.5 - 100.0 | 10.00 | 1.2 - 31.7 | 1.11 | 0.3 - 4.1 | 0.00 | |
| >1.31 | 100.00 | 95.5 - 100.0 | 15.00 | 3.2 - 37.9 | 1.18 | 0.4 - 3.3 | 0.00 | |
| >2.25 | 100.00 | 95.5 - 100.0 | 20.00 | 5.7 - 43.7 | 1.25 | 0.5 - 3.0 | 0.00 | |
| >2.94 | 100.00 | 95.5 - 100.0 | 25.00 | 8.7 - 49.1 | 1.33 | 0.6 - 2.8 | 0.00 | |
| >4.43 | 98.75 | 93.2 - 100.0 | 25.00 | 8.7 - 49.1 | 1.32 | 0.6 - 2.8 | 0.050 | 0.007 - 0.4 |
| >4.58 | 98.75 | 93.2 - 100.0 | 30.00 | 11.9 - 54.3 | 1.41 | 0.7 - 2.8 | 0.042 | 0.006 - 0.3 |
| >4.88 | 98.75 | 93.2 - 100.0 | 35.00 | 15.4 - 59.2 | 1.52 | 0.8 - 2.8 | 0.036 | 0.005 - 0.3 |
| >5.24 | 97.50 | 91.3 - 99.7 | 35.00 | 15.4 - 59.2 | 1.50 | 0.8 - 2.7 | 0.071 | 0.02 - 0.3 |
| >5.35 | 96.25 | 89.4 - 99.2 | 35.00 | 15.4 - 59.2 | 1.48 | 0.8 - 2.7 | 0.11 | 0.03 - 0.3 |
| >5.48 | 95.00 | 87.7 - 98.6 | 35.00 | 15.4 - 59.2 | 1.46 | 0.8 - 2.7 | 0.14 | 0.05 - 0.4 |
| >5.69 | 95.00 | 87.7 - 98.6 | 40.00 | 19.1 - 63.9 | 1.58 | 0.9 - 2.7 | 0.13 | 0.05 - 0.3 |
| >5.92 | 95.00 | 87.7 - 98.6 | 45.00 | 23.1 - 68.5 | 1.73 | 1.1 - 2.8 | 0.11 | 0.04 - 0.3 |
| >7.94 | 95.00 | 87.7 - 98.6 | 50.00 | 27.2 - 72.8 | 1.90 | 1.2 - 3.0 | 0.10 | 0.03 - 0.3 |
| >9.2 | 95.00 | 87.7 - 98.6 | 55.00 | 31.5 - 76.9 | 2.11 | 1.4 - 3.1 | 0.091 | 0.03 - 0.3 |
| >9.64 | 93.75 | 86.0 - 97.9 | 55.00 | 31.5 - 76.9 | 2.08 | 1.4 - 3.1 | 0.11 | 0.04 - 0.3 |
| >10.01 | 93.75 | 86.0 - 97.9 | 60.00 | 36.1 - 80.9 | 2.34 | 1.6 - 3.4 | 0.10 | 0.04 - 0.3 |
| >10.3 | 93.75 | 86.0 - 97.9 | 65.00 | 40.8 - 84.6 | 2.68 | 1.9 - 3.7 | 0.096 | 0.03 - 0.3 |
| >11.9 | 90.00 | 81.2 - 95.6 | 65.00 | 40.8 - 84.6 | 2.57 | 1.8 - 3.6 | 0.15 | 0.06 - 0.4 |
| >12 | 87.50 | 78.2 - 93.8 | 65.00 | 40.8 - 84.6 | 2.50 | 1.8 - 3.5 | 0.19 | 0.08 - 0.4 |
| >13.3 | 86.25 | 76.7 - 92.9 | 65.00 | 40.8 - 84.6 | 2.46 | 1.8 - 3.4 | 0.21 | 0.09 - 0.5 |
| >13.4 | 86.25 | 76.7 - 92.9 | 70.00 | 45.7 - 88.1 | 2.87 | 2.1 - 3.9 | 0.20 | 0.08 - 0.5 |
| >13.5 * | 86.25 | 76.7 - 92.9 | 75.00 | 50.9 - 91.3 | 3.45 | 2.6 - 4.5 | 0.18 | 0.07 - 0.5 |
| >14.5 | 85.00 | 75.3 - 92.0 | 75.00 | 50.9 - 91.3 | 3.40 | 2.6 - 4.5 | 0.20 | 0.08 - 0.5 |
| >14.6 | 83.75 | 73.8 - 91.1 | 75.00 | 50.9 - 91.3 | 3.35 | 2.6 - 4.4 | 0.22 | 0.09 - 0.5 |
| >15.03 | 82.50 | 72.4 - 90.1 | 75.00 | 50.9 - 91.3 | 3.30 | 2.5 - 4.3 | 0.23 | 0.10 - 0.6 |
| >15.9 | 81.25 | 71.0 - 89.1 | 80.00 | 56.3 - 94.3 | 4.06 | 3.2 - 5.2 | 0.23 | 0.09 - 0.6 |
| >16.5 | 80.00 | 69.6 - 88.1 | 80.00 | 56.3 - 94.3 | 4.00 | 3.1 - 5.1 | 0.25 | 0.09 - 0.7 |
| >16.8 | 78.75 | 68.2 - 87.1 | 80.00 | 56.3 - 94.3 | 3.94 | 3.1 - 5.0 | 0.27 | 0.1 - 0.7 |

| | | | | | | | | |
|-------|-------|-------------|-------|-------------|-------|------------|------|------------|
| >17 | 77.50 | 66.8 - 86.1 | 80.00 | 56.3 - 94.3 | 3.88 | 3.0 - 5.0 | 0.28 | 0.1 - 0.7 |
| >18.1 | 76.25 | 65.4 - 85.1 | 80.00 | 56.3 - 94.3 | 3.81 | 3.0 - 4.9 | 0.30 | 0.1 - 0.8 |
| >18.2 | 75.00 | 64.1 - 84.0 | 80.00 | 56.3 - 94.3 | 3.75 | 2.9 - 4.8 | 0.31 | 0.1 - 0.8 |
| >18.3 | 73.75 | 62.7 - 83.0 | 80.00 | 56.3 - 94.3 | 3.69 | 2.9 - 4.8 | 0.33 | 0.1 - 0.8 |
| >19.7 | 72.50 | 61.4 - 81.9 | 80.00 | 56.3 - 94.3 | 3.63 | 2.8 - 4.7 | 0.34 | 0.1 - 0.9 |
| >19.8 | 71.25 | 60.0 - 80.8 | 80.00 | 56.3 - 94.3 | 3.56 | 2.7 - 4.6 | 0.36 | 0.1 - 0.9 |
| >24.6 | 70.00 | 58.7 - 79.7 | 80.00 | 56.3 - 94.3 | 3.50 | 2.7 - 4.5 | 0.38 | 0.1 - 1.0 |
| >25.2 | 70.00 | 58.7 - 79.7 | 85.00 | 62.1 - 96.8 | 4.67 | 3.7 - 5.9 | 0.35 | 0.1 - 1.1 |
| >25.8 | 68.75 | 57.4 - 78.7 | 85.00 | 62.1 - 96.8 | 4.58 | 3.6 - 5.8 | 0.37 | 0.1 - 1.1 |
| >29.5 | 67.50 | 56.1 - 77.6 | 85.00 | 62.1 - 96.8 | 4.50 | 3.5 - 5.7 | 0.38 | 0.1 - 1.1 |
| >30.5 | 66.25 | 54.8 - 76.4 | 85.00 | 62.1 - 96.8 | 4.42 | 3.5 - 5.6 | 0.40 | 0.1 - 1.2 |
| >30.8 | 65.00 | 53.5 - 75.3 | 85.00 | 62.1 - 96.8 | 4.33 | 3.4 - 5.5 | 0.41 | 0.1 - 1.2 |
| >31.3 | 63.75 | 52.2 - 74.2 | 85.00 | 62.1 - 96.8 | 4.25 | 3.3 - 5.4 | 0.43 | 0.1 - 1.3 |
| >32.8 | 62.50 | 51.0 - 73.1 | 85.00 | 62.1 - 96.8 | 4.17 | 3.2 - 5.4 | 0.44 | 0.1 - 1.3 |
| >34.4 | 61.25 | 49.7 - 71.9 | 85.00 | 62.1 - 96.8 | 4.08 | 3.2 - 5.3 | 0.46 | 0.2 - 1.3 |
| >38.2 | 58.75 | 47.2 - 69.6 | 85.00 | 62.1 - 96.8 | 3.92 | 3.0 - 5.1 | 0.49 | 0.2 - 1.4 |
| >38.4 | 58.75 | 47.2 - 69.6 | 90.00 | 68.3 - 98.8 | 5.88 | 4.6 - 7.4 | 0.46 | 0.1 - 1.8 |
| >41.8 | 57.50 | 45.9 - 68.5 | 90.00 | 68.3 - 98.8 | 5.75 | 4.5 - 7.3 | 0.47 | 0.1 - 1.8 |
| >43.1 | 56.25 | 44.7 - 67.3 | 90.00 | 68.3 - 98.8 | 5.63 | 4.4 - 7.2 | 0.49 | 0.1 - 1.9 |
| >48.8 | 53.75 | 42.2 - 65.0 | 90.00 | 68.3 - 98.8 | 5.38 | 4.2 - 6.9 | 0.51 | 0.1 - 2.0 |
| >53.5 | 52.50 | 41.0 - 63.8 | 90.00 | 68.3 - 98.8 | 5.25 | 4.1 - 6.8 | 0.53 | 0.1 - 2.0 |
| >54.9 | 52.50 | 41.0 - 63.8 | 95.00 | 75.1 - 99.9 | 10.50 | 8.3 - 13.2 | 0.50 | 0.07 - 3.4 |
| >57.6 | 51.25 | 39.8 - 62.6 | 95.00 | 75.1 - 99.9 | 10.25 | 8.1 - 13.0 | 0.51 | 0.07 - 3.5 |
| >58.6 | 50.00 | 38.6 - 61.4 | 95.00 | 75.1 - 99.9 | 10.00 | 7.9 - 12.7 | 0.53 | 0.08 - 3.6 |
| >59.2 | 48.75 | 37.4 - 60.2 | 95.00 | 75.1 - 99.9 | 9.75 | 7.6 - 12.5 | 0.54 | 0.08 - 3.7 |
| >60.1 | 47.50 | 36.2 - 59.0 | 95.00 | 75.1 - 99.9 | 9.50 | 7.4 - 12.2 | 0.55 | 0.08 - 3.8 |
| >60.7 | 46.25 | 35.0 - 57.8 | 95.00 | 75.1 - 99.9 | 9.25 | 7.2 - 12.0 | 0.57 | 0.08 - 3.9 |
| >63.1 | 45.00 | 33.8 - 56.5 | 95.00 | 75.1 - 99.9 | 9.00 | 6.9 - 11.7 | 0.58 | 0.08 - 4.0 |
| >64.5 | 43.75 | 32.7 - 55.3 | 95.00 | 75.1 - 99.9 | 8.75 | 6.7 - 11.4 | 0.59 | 0.09 - 4.0 |
| >64.9 | 42.50 | 31.5 - 54.1 | 95.00 | 75.1 - 99.9 | 8.50 | 6.5 - 11.2 | 0.61 | 0.09 - 4.1 |
| >67.1 | 41.25 | 30.4 - 52.8 | 95.00 | 75.1 - 99.9 | 8.25 | 6.2 - 10.9 | 0.62 | 0.09 - 4.2 |
| >68 | 40.00 | 29.2 - 51.6 | 95.00 | 75.1 - 99.9 | 8.00 | 6.0 - 10.7 | 0.63 | 0.09 - 4.3 |

| | | | | | | | | |
|-------|-------|-------------|--------|--------------|------|------------|------|------------|
| >70.9 | 38.75 | 28.1 - 50.3 | 95.00 | 75.1 - 99.9 | 7.75 | 5.8 - 10.4 | 0.64 | 0.09 - 4.4 |
| >72.7 | 37.50 | 26.9 - 49.0 | 95.00 | 75.1 - 99.9 | 7.50 | 5.6 - 10.1 | 0.66 | 0.10 - 4.5 |
| >72.9 | 36.25 | 25.8 - 47.8 | 95.00 | 75.1 - 99.9 | 7.25 | 5.3 - 9.9 | 0.67 | 0.10 - 4.6 |
| >74.7 | 35.00 | 24.7 - 46.5 | 95.00 | 75.1 - 99.9 | 7.00 | 5.1 - 9.6 | 0.68 | 0.1 - 4.7 |
| >76.6 | 33.75 | 23.6 - 45.2 | 95.00 | 75.1 - 99.9 | 6.75 | 4.9 - 9.3 | 0.70 | 0.1 - 4.7 |
| >79 | 32.50 | 22.4 - 43.9 | 95.00 | 75.1 - 99.9 | 6.50 | 4.7 - 9.1 | 0.71 | 0.1 - 4.8 |
| >86 | 31.25 | 21.3 - 42.6 | 95.00 | 75.1 - 99.9 | 6.25 | 4.4 - 8.8 | 0.72 | 0.1 - 4.9 |
| >89.3 | 30.00 | 20.3 - 41.3 | 95.00 | 75.1 - 99.9 | 6.00 | 4.2 - 8.5 | 0.74 | 0.1 - 5.0 |
| >91.6 | 27.50 | 18.1 - 38.6 | 95.00 | 75.1 - 99.9 | 5.50 | 3.8 - 8.0 | 0.76 | 0.1 - 5.2 |
| >100 | 0.00 | 0.0 - 4.5 | 100.00 | 83.2 - 100.0 | | | 1.00 | |

| | |
|-------------------------|------------------------------|
| Variable | IgE_D. pteronyssinus (kUA/L) |
| Classification variable | POSITIVO_Derp1 o Derp2 |

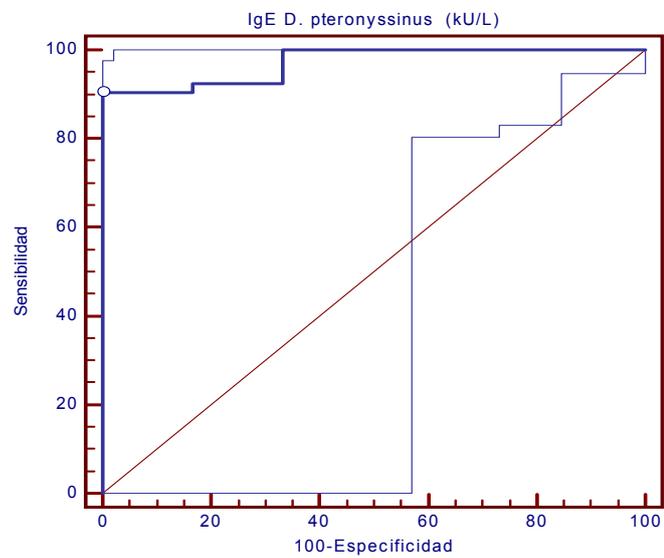
| | | |
|------------------|--------------------------|-----|
| Sample size | | 100 |
| Positive group : | POSITIVO_Derp1oDerp2 = 1 | 94 |
| Negative group : | POSITIVO_Derp1oDerp2 = 0 | 6 |

| | |
|------------------------|---------|
| Disease prevalence (%) | unknown |
|------------------------|---------|

| | |
|--------------------------------------|----------------|
| Area under the ROC curve (AUC) | 0.972 |
| Standard Error ^a | 0.0204 |
| 95% Confidence Interval ^b | 0.917 to 0.994 |
| z statistic | 23.120 |
| Significance level P (Area=0.5) | <0.0001 |

^a DeLong et al., 1988

^b Binomial exact



Criterion values and coordinates of the ROC curve

| Criterion | Sensitivity | 95% CI | Specificity | 95% CI | +LR | 95% CI | -LR | 95% CI |
|------------------|--------------|--------------------|---------------|---------------------|------|-----------|--------------|-------------|
| >=0.23 | 100.00 | 96.2 - 100.0 | 0.00 | 0.0 - 45.9 | 1.00 | | | |
| >0.23 | 100.00 | 96.2 - 100.0 | 16.67 | 0.4 - 64.1 | 1.20 | 0.2 - 7.2 | 0.00 | |
| >0.97 | 100.00 | 96.2 - 100.0 | 33.33 | 4.3 - 77.7 | 1.50 | 0.5 - 4.7 | 0.00 | |
| >1.31 | 100.00 | 96.2 - 100.0 | 50.00 | 11.8 - 88.2 | 2.00 | 0.9 - 4.5 | 0.00 | |
| >2.25 | 100.00 | 96.2 - 100.0 | 66.67 | 22.3 - 95.7 | 3.00 | 1.7 - 5.3 | 0.00 | |
| >2.94 | 98.94 | 94.2 - 100.0 | 66.67 | 22.3 - 95.7 | 2.97 | 1.7 - 5.2 | 0.016 | 0.002 - 0.2 |
| >4.43 | 97.87 | 92.5 - 99.7 | 66.67 | 22.3 - 95.7 | 2.94 | 1.7 - 5.2 | 0.032 | 0.005 - 0.2 |
| >4.58 | 96.81 | 91.0 - 99.3 | 66.67 | 22.3 - 95.7 | 2.90 | 1.6 - 5.1 | 0.048 | 0.010 - 0.2 |
| >4.88 | 95.74 | 89.5 - 98.8 | 66.67 | 22.3 - 95.7 | 2.87 | 1.6 - 5.1 | 0.064 | 0.01 - 0.3 |
| >5.24 | 94.68 | 88.0 - 98.3 | 66.67 | 22.3 - 95.7 | 2.84 | 1.6 - 5.0 | 0.080 | 0.02 - 0.3 |
| >5.35 | 93.62 | 86.6 - 97.6 | 66.67 | 22.3 - 95.7 | 2.81 | 1.6 - 5.0 | 0.096 | 0.02 - 0.4 |
| >5.48 | 92.55 | 85.3 - 97.0 | 66.67 | 22.3 - 95.7 | 2.78 | 1.6 - 4.9 | 0.11 | 0.03 - 0.4 |
| >5.69 | 92.55 | 85.3 - 97.0 | 83.33 | 35.9 - 99.6 | 5.55 | 3.9 - 8.0 | 0.089 | 0.01 - 0.6 |
| >5.92 | 91.49 | 83.9 - 96.3 | 83.33 | 35.9 - 99.6 | 5.49 | 3.8 - 7.9 | 0.10 | 0.02 - 0.7 |
| >7.94 | 90.43 | 82.6 - 95.5 | 83.33 | 35.9 - 99.6 | 5.43 | 3.8 - 7.8 | 0.11 | 0.02 - 0.8 |
| >9.2 * | 90.43 | 82.6 - 95.5 | 100.00 | 54.1 - 100.0 | | | 0.096 | |
| >9.64 | 89.36 | 81.3 - 94.8 | 100.00 | 54.1 - 100.0 | | | 0.11 | |
| >10.01 | 88.30 | 80.0 - 94.0 | 100.00 | 54.1 - 100.0 | | | 0.12 | |
| >10.3 | 87.23 | 78.8 - 93.2 | 100.00 | 54.1 - 100.0 | | | 0.13 | |
| >11.9 | 84.04 | 75.0 - 90.8 | 100.00 | 54.1 - 100.0 | | | 0.16 | |
| >12 | 81.91 | 72.6 - 89.1 | 100.00 | 54.1 - 100.0 | | | 0.18 | |
| >13.3 | 80.85 | 71.4 - 88.2 | 100.00 | 54.1 - 100.0 | | | 0.19 | |
| >13.4 | 79.79 | 70.2 - 87.4 | 100.00 | 54.1 - 100.0 | | | 0.20 | |
| >13.5 | 78.72 | 69.1 - 86.5 | 100.00 | 54.1 - 100.0 | | | 0.21 | |
| >14.5 | 77.66 | 67.9 - 85.6 | 100.00 | 54.1 - 100.0 | | | 0.22 | |
| >14.6 | 76.60 | 66.7 - 84.7 | 100.00 | 54.1 - 100.0 | | | 0.23 | |
| >15.03 | 75.53 | 65.6 - 83.8 | 100.00 | 54.1 - 100.0 | | | 0.24 | |
| >15.9 | 73.40 | 63.3 - 82.0 | 100.00 | 54.1 - 100.0 | | | 0.27 | |
| >16.5 | 72.34 | 62.2 - 81.1 | 100.00 | 54.1 - 100.0 | | | 0.28 | |
| >16.8 | 71.28 | 61.0 - 80.1 | 100.00 | 54.1 - 100.0 | | | 0.29 | |

| | | | | | | |
|-------|-------|-------------|--------|--------------|--|------|
| >17 | 70.21 | 59.9 - 79.2 | 100.00 | 54.1 - 100.0 | | 0.30 |
| >18.1 | 69.15 | 58.8 - 78.3 | 100.00 | 54.1 - 100.0 | | 0.31 |
| >18.2 | 68.09 | 57.7 - 77.3 | 100.00 | 54.1 - 100.0 | | 0.32 |
| >18.3 | 67.02 | 56.6 - 76.4 | 100.00 | 54.1 - 100.0 | | 0.33 |
| >19.7 | 65.96 | 55.5 - 75.4 | 100.00 | 54.1 - 100.0 | | 0.34 |
| >19.8 | 64.89 | 54.4 - 74.5 | 100.00 | 54.1 - 100.0 | | 0.35 |
| >24.6 | 63.83 | 53.3 - 73.5 | 100.00 | 54.1 - 100.0 | | 0.36 |
| >25.2 | 62.77 | 52.2 - 72.5 | 100.00 | 54.1 - 100.0 | | 0.37 |
| >25.8 | 61.70 | 51.1 - 71.5 | 100.00 | 54.1 - 100.0 | | 0.38 |
| >29.5 | 60.64 | 50.0 - 70.6 | 100.00 | 54.1 - 100.0 | | 0.39 |
| >30.5 | 59.57 | 49.0 - 69.6 | 100.00 | 54.1 - 100.0 | | 0.40 |
| >30.8 | 58.51 | 47.9 - 68.6 | 100.00 | 54.1 - 100.0 | | 0.41 |
| >31.3 | 57.45 | 46.8 - 67.6 | 100.00 | 54.1 - 100.0 | | 0.43 |
| >32.8 | 56.38 | 45.8 - 66.6 | 100.00 | 54.1 - 100.0 | | 0.44 |
| >34.4 | 55.32 | 44.7 - 65.6 | 100.00 | 54.1 - 100.0 | | 0.45 |
| >38.2 | 53.19 | 42.6 - 63.6 | 100.00 | 54.1 - 100.0 | | 0.47 |
| >38.4 | 52.13 | 41.6 - 62.5 | 100.00 | 54.1 - 100.0 | | 0.48 |
| >41.8 | 51.06 | 40.5 - 61.5 | 100.00 | 54.1 - 100.0 | | 0.49 |
| >43.1 | 50.00 | 39.5 - 60.5 | 100.00 | 54.1 - 100.0 | | 0.50 |
| >48.8 | 47.87 | 37.5 - 58.4 | 100.00 | 54.1 - 100.0 | | 0.52 |
| >53.5 | 46.81 | 36.4 - 57.4 | 100.00 | 54.1 - 100.0 | | 0.53 |
| >54.9 | 45.74 | 35.4 - 56.3 | 100.00 | 54.1 - 100.0 | | 0.54 |
| >57.6 | 44.68 | 34.4 - 55.3 | 100.00 | 54.1 - 100.0 | | 0.55 |
| >58.6 | 43.62 | 33.4 - 54.2 | 100.00 | 54.1 - 100.0 | | 0.56 |
| >59.2 | 42.55 | 32.4 - 53.2 | 100.00 | 54.1 - 100.0 | | 0.57 |
| >60.1 | 41.49 | 31.4 - 52.1 | 100.00 | 54.1 - 100.0 | | 0.59 |
| >60.7 | 40.43 | 30.4 - 51.0 | 100.00 | 54.1 - 100.0 | | 0.60 |
| >63.1 | 39.36 | 29.4 - 50.0 | 100.00 | 54.1 - 100.0 | | 0.61 |
| >64.5 | 38.30 | 28.5 - 48.9 | 100.00 | 54.1 - 100.0 | | 0.62 |
| >64.9 | 37.23 | 27.5 - 47.8 | 100.00 | 54.1 - 100.0 | | 0.63 |
| >67.1 | 36.17 | 26.5 - 46.7 | 100.00 | 54.1 - 100.0 | | 0.64 |
| >68 | 35.11 | 25.5 - 45.6 | 100.00 | 54.1 - 100.0 | | 0.65 |

| | | | | | | |
|-------|-------|-------------|--------|--------------|--|------|
| >70.9 | 34.04 | 24.6 - 44.5 | 100.00 | 54.1 - 100.0 | | 0.66 |
| >72.7 | 32.98 | 23.6 - 43.4 | 100.00 | 54.1 - 100.0 | | 0.67 |
| >72.9 | 31.91 | 22.7 - 42.3 | 100.00 | 54.1 - 100.0 | | 0.68 |
| >74.7 | 30.85 | 21.7 - 41.2 | 100.00 | 54.1 - 100.0 | | 0.69 |
| >76.6 | 29.79 | 20.8 - 40.1 | 100.00 | 54.1 - 100.0 | | 0.70 |
| >79 | 28.72 | 19.9 - 39.0 | 100.00 | 54.1 - 100.0 | | 0.71 |
| >86 | 27.66 | 18.9 - 37.8 | 100.00 | 54.1 - 100.0 | | 0.72 |
| >89.3 | 26.60 | 18.0 - 36.7 | 100.00 | 54.1 - 100.0 | | 0.73 |
| >91.6 | 24.47 | 16.2 - 34.4 | 100.00 | 54.1 - 100.0 | | 0.76 |
| >100 | 0.00 | 0.0 - 3.8 | 100.00 | 54.1 - 100.0 | | 1.00 |

| | |
|-------------------------|--------------------------|
| Variable | IgE_L.destructor (kUA/L) |
| Classification variable | LEP_d2 0.35 |

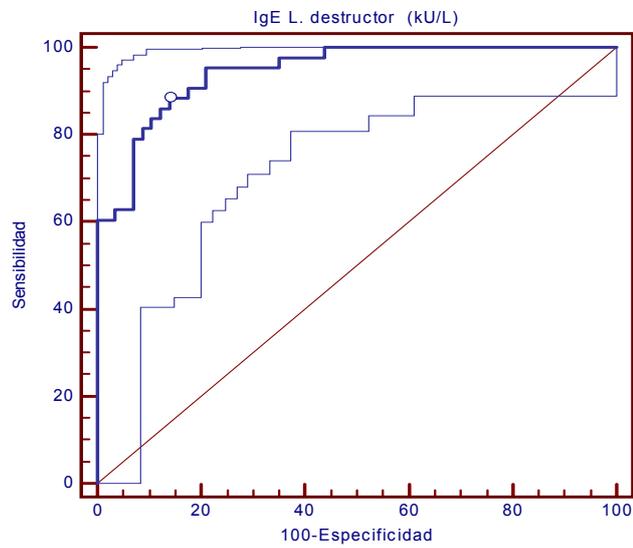
| | | |
|------------------|--------------------|-----|
| Sample size | | 100 |
| Positive group : | LEP_d2_2C_0.35 = 1 | 43 |
| Negative group : | LEP_d2_2C_0.35 = 0 | 57 |

| | |
|------------------------|---------|
| Disease prevalence (%) | unknown |
|------------------------|---------|

| | |
|--------------------------------------|----------------|
| Area under the ROC curve (AUC) | 0.945 |
| Standard Error ^a | 0.0202 |
| 95% Confidence Interval ^b | 0.880 to 0.981 |
| z statistic | 22.037 |
| Significance level P (Area=0.5) | <0.0001 |

^a DeLong et al., 1988

^b Binomial exact



Criterion values and coordinates of the ROC curve

| Criterion | Sensitivity | 95% CI | Specificity | 95% CI | +LR | 95% CI | -LR | 95% CI |
|-----------|-------------|--------------|-------------|-------------|------|-----------|-------|-------------|
| >=0.06 | 100.00 | 91.8 - 100.0 | 0.00 | 0.0 - 6.3 | 1.00 | | | |
| >0.06 | 100.00 | 91.8 - 100.0 | 1.75 | 0.04 - 9.4 | 1.02 | 0.1 - 7.1 | 0.00 | |
| >0.08 | 100.00 | 91.8 - 100.0 | 7.02 | 1.9 - 17.0 | 1.08 | 0.4 - 2.8 | 0.00 | |
| >0.1 | 100.00 | 91.8 - 100.0 | 8.77 | 2.9 - 19.3 | 1.10 | 0.5 - 2.5 | 0.00 | |
| >0.11 | 100.00 | 91.8 - 100.0 | 10.53 | 4.0 - 21.5 | 1.12 | 0.5 - 2.4 | 0.00 | |
| >0.13 | 100.00 | 91.8 - 100.0 | 12.28 | 5.1 - 23.7 | 1.14 | 0.6 - 2.3 | 0.00 | |
| >0.18 | 100.00 | 91.8 - 100.0 | 14.04 | 6.3 - 25.8 | 1.16 | 0.6 - 2.2 | 0.00 | |
| >0.2 | 100.00 | 91.8 - 100.0 | 15.79 | 7.5 - 27.9 | 1.19 | 0.7 - 2.2 | 0.00 | |
| >0.23 | 100.00 | 91.8 - 100.0 | 19.30 | 10.0 - 31.9 | 1.24 | 0.7 - 2.1 | 0.00 | |
| >0.25 | 100.00 | 91.8 - 100.0 | 21.05 | 11.4 - 33.9 | 1.27 | 0.8 - 2.1 | 0.00 | |
| >0.3 | 100.00 | 91.8 - 100.0 | 22.81 | 12.7 - 35.8 | 1.30 | 0.8 - 2.1 | 0.00 | |
| >0.31 | 100.00 | 91.8 - 100.0 | 24.56 | 14.1 - 37.8 | 1.33 | 0.8 - 2.1 | 0.00 | |
| >0.34 | 100.00 | 91.8 - 100.0 | 26.32 | 15.5 - 39.7 | 1.36 | 0.9 - 2.1 | 0.00 | |
| >0.39 | 100.00 | 91.8 - 100.0 | 28.07 | 17.0 - 41.5 | 1.39 | 0.9 - 2.1 | 0.00 | |
| >0.46 | 100.00 | 91.8 - 100.0 | 29.82 | 18.4 - 43.4 | 1.42 | 1.0 - 2.1 | 0.00 | |
| >0.47 | 100.00 | 91.8 - 100.0 | 31.58 | 19.9 - 45.2 | 1.46 | 1.0 - 2.1 | 0.00 | |
| >0.51 | 100.00 | 91.8 - 100.0 | 33.33 | 21.4 - 47.1 | 1.50 | 1.0 - 2.2 | 0.00 | |
| >0.53 | 100.00 | 91.8 - 100.0 | 35.09 | 22.9 - 48.9 | 1.54 | 1.1 - 2.2 | 0.00 | |
| >0.54 | 100.00 | 91.8 - 100.0 | 36.84 | 24.4 - 50.7 | 1.58 | 1.1 - 2.2 | 0.00 | |
| >0.61 | 100.00 | 91.8 - 100.0 | 38.60 | 26.0 - 52.4 | 1.63 | 1.2 - 2.3 | 0.00 | |
| >0.64 | 100.00 | 91.8 - 100.0 | 42.11 | 29.1 - 55.9 | 1.73 | 1.3 - 2.3 | 0.00 | |
| >0.81 | 100.00 | 91.8 - 100.0 | 43.86 | 30.7 - 57.6 | 1.78 | 1.3 - 2.4 | 0.00 | |
| >0.91 | 100.00 | 91.8 - 100.0 | 45.61 | 32.4 - 59.3 | 1.84 | 1.4 - 2.4 | 0.00 | |
| >1.18 | 100.00 | 91.8 - 100.0 | 47.37 | 34.0 - 61.0 | 1.90 | 1.4 - 2.5 | 0.00 | |
| >1.19 | 100.00 | 91.8 - 100.0 | 49.12 | 35.6 - 62.7 | 1.97 | 1.5 - 2.6 | 0.00 | |
| >1.22 | 100.00 | 91.8 - 100.0 | 50.88 | 37.3 - 64.4 | 2.04 | 1.6 - 2.6 | 0.00 | |
| >1.33 | 100.00 | 91.8 - 100.0 | 52.63 | 39.0 - 66.0 | 2.11 | 1.7 - 2.7 | 0.00 | |
| >1.38 | 100.00 | 91.8 - 100.0 | 54.39 | 40.7 - 67.6 | 2.19 | 1.7 - 2.8 | 0.00 | |
| >1.53 | 100.00 | 91.8 - 100.0 | 56.14 | 42.4 - 69.3 | 2.28 | 1.8 - 2.9 | 0.00 | |
| >1.54 | 97.67 | 87.7 - 99.9 | 56.14 | 42.4 - 69.3 | 2.23 | 1.8 - 2.8 | 0.041 | 0.006 - 0.3 |

| | | | | | | | | |
|-------------------|--------------|--------------------|--------------|--------------------|-------------|------------------|-------------|-------------------|
| >1.6 | 97.67 | 87.7 - 99.9 | 57.89 | 44.1 - 70.9 | 2.32 | 1.9 - 2.9 | 0.040 | 0.006 - 0.3 |
| >1.68 | 97.67 | 87.7 - 99.9 | 59.65 | 45.8 - 72.4 | 2.42 | 1.9 - 3.0 | 0.039 | 0.005 - 0.3 |
| >1.71 | 97.67 | 87.7 - 99.9 | 61.40 | 47.6 - 74.0 | 2.53 | 2.0 - 3.1 | 0.038 | 0.005 - 0.3 |
| >1.74 | 97.67 | 87.7 - 99.9 | 63.16 | 49.3 - 75.6 | 2.65 | 2.2 - 3.2 | 0.037 | 0.005 - 0.3 |
| >1.92 | 97.67 | 87.7 - 99.9 | 64.91 | 51.1 - 77.1 | 2.78 | 2.3 - 3.4 | 0.036 | 0.005 - 0.3 |
| >1.97 | 95.35 | 84.2 - 99.4 | 64.91 | 51.1 - 77.1 | 2.72 | 2.2 - 3.3 | 0.072 | 0.02 - 0.3 |
| >2.3 | 95.35 | 84.2 - 99.4 | 66.67 | 52.9 - 78.6 | 2.86 | 2.4 - 3.5 | 0.070 | 0.02 - 0.3 |
| >2.38 | 95.35 | 84.2 - 99.4 | 68.42 | 54.8 - 80.1 | 3.02 | 2.5 - 3.6 | 0.068 | 0.02 - 0.3 |
| >2.39 | 95.35 | 84.2 - 99.4 | 70.18 | 56.6 - 81.6 | 3.20 | 2.7 - 3.8 | 0.066 | 0.02 - 0.3 |
| >2.72 | 95.35 | 84.2 - 99.4 | 71.93 | 58.5 - 83.0 | 3.40 | 2.9 - 4.0 | 0.065 | 0.02 - 0.3 |
| >2.82 | 95.35 | 84.2 - 99.4 | 73.68 | 60.3 - 84.5 | 3.62 | 3.1 - 4.3 | 0.063 | 0.02 - 0.3 |
| >2.85 | 95.35 | 84.2 - 99.4 | 75.44 | 62.2 - 85.9 | 3.88 | 3.3 - 4.6 | 0.062 | 0.01 - 0.3 |
| >2.89 | 95.35 | 84.2 - 99.4 | 77.19 | 64.2 - 87.3 | 4.18 | 3.6 - 4.9 | 0.060 | 0.01 - 0.3 |
| >3.17 | 95.35 | 84.2 - 99.4 | 78.95 | 66.1 - 88.6 | 4.53 | 3.9 - 5.3 | 0.059 | 0.01 - 0.2 |
| >3.18 | 93.02 | 80.9 - 98.5 | 78.95 | 66.1 - 88.6 | 4.42 | 3.8 - 5.2 | 0.088 | 0.03 - 0.3 |
| >3.2 | 90.70 | 77.9 - 97.4 | 78.95 | 66.1 - 88.6 | 4.31 | 3.7 - 5.1 | 0.12 | 0.04 - 0.3 |
| >3.61 | 90.70 | 77.9 - 97.4 | 80.70 | 68.1 - 90.0 | 4.70 | 4.0 - 5.5 | 0.12 | 0.04 - 0.3 |
| >3.74 | 90.70 | 77.9 - 97.4 | 82.46 | 70.1 - 91.3 | 5.17 | 4.4 - 6.0 | 0.11 | 0.04 - 0.3 |
| >3.75 | 88.37 | 74.9 - 96.1 | 82.46 | 70.1 - 91.3 | 5.04 | 4.3 - 5.9 | 0.14 | 0.05 - 0.4 |
| >4.55 | 88.37 | 74.9 - 96.1 | 84.21 | 72.1 - 92.5 | 5.60 | 4.8 - 6.5 | 0.14 | 0.05 - 0.4 |
| >4.56 * | 88.37 | 74.9 - 96.1 | 85.96 | 74.2 - 93.7 | 6.30 | 5.4 - 7.3 | 0.14 | 0.05 - 0.4 |
| >4.71 | 86.05 | 72.1 - 94.7 | 85.96 | 74.2 - 93.7 | 6.13 | 5.2 - 7.2 | 0.16 | 0.06 - 0.4 |
| >5.19 | 86.05 | 72.1 - 94.7 | 87.72 | 76.3 - 94.9 | 7.01 | 6.0 - 8.2 | 0.16 | 0.06 - 0.4 |
| >5.43 | 83.72 | 69.3 - 93.2 | 87.72 | 76.3 - 94.9 | 6.82 | 5.8 - 8.0 | 0.19 | 0.07 - 0.5 |
| >5.56 | 83.72 | 69.3 - 93.2 | 89.47 | 78.5 - 96.0 | 7.95 | 6.8 - 9.3 | 0.18 | 0.07 - 0.5 |
| >6.04 | 81.40 | 66.6 - 91.6 | 89.47 | 78.5 - 96.0 | 7.73 | 6.5 - 9.2 | 0.21 | 0.08 - 0.6 |
| >6.1 | 81.40 | 66.6 - 91.6 | 91.23 | 80.7 - 97.1 | 9.28 | 7.9 - 10.9 | 0.20 | 0.07 - 0.6 |
| >6.37 | 79.07 | 64.0 - 90.0 | 91.23 | 80.7 - 97.1 | 9.01 | 7.6 - 10.7 | 0.23 | 0.08 - 0.6 |
| >6.78 | 79.07 | 64.0 - 90.0 | 92.98 | 83.0 - 98.1 | 11.27 | 9.5 - 13.3 | 0.23 | 0.07 - 0.7 |
| >7.49 | 76.74 | 61.4 - 88.2 | 92.98 | 83.0 - 98.1 | 10.94 | 9.1 - 13.1 | 0.25 | 0.08 - 0.7 |
| >8.51 | 74.42 | 58.8 - 86.5 | 92.98 | 83.0 - 98.1 | 10.60 | 8.8 - 12.8 | 0.28 | 0.09 - 0.8 |
| >8.6 | 72.09 | 56.3 - 84.7 | 92.98 | 83.0 - 98.1 | 10.27 | 8.4 - 12.5 | 0.30 | 0.1 - 0.9 |

| | | | | | | | | |
|--------|-------|-------------|--------|--------------|-------|-------------|------|------------|
| >9.02 | 69.77 | 53.9 - 82.8 | 92.98 | 83.0 - 98.1 | 9.94 | 8.1 - 12.3 | 0.33 | 0.1 - 0.9 |
| >9.63 | 67.44 | 51.5 - 80.9 | 92.98 | 83.0 - 98.1 | 9.61 | 7.7 - 12.0 | 0.35 | 0.1 - 1.0 |
| >9.88 | 65.12 | 49.1 - 79.0 | 92.98 | 83.0 - 98.1 | 9.28 | 7.4 - 11.7 | 0.38 | 0.1 - 1.1 |
| >10.3 | 62.79 | 46.7 - 77.0 | 92.98 | 83.0 - 98.1 | 8.95 | 7.0 - 11.4 | 0.40 | 0.1 - 1.1 |
| >11.3 | 62.79 | 46.7 - 77.0 | 94.74 | 85.4 - 98.9 | 11.93 | 9.4 - 15.1 | 0.39 | 0.1 - 1.3 |
| >11.6 | 62.79 | 46.7 - 77.0 | 96.49 | 87.9 - 99.6 | 17.90 | 14.1 - 22.6 | 0.39 | 0.09 - 1.6 |
| >11.8 | 60.47 | 44.4 - 75.0 | 96.49 | 87.9 - 99.6 | 17.23 | 13.5 - 22.1 | 0.41 | 0.10 - 1.7 |
| >11.9 | 60.47 | 44.4 - 75.0 | 100.00 | 93.7 - 100.0 | | | 0.40 | |
| >12 | 58.14 | 42.1 - 73.0 | 100.00 | 93.7 - 100.0 | | | 0.42 | |
| >12.3 | 53.49 | 37.7 - 68.8 | 100.00 | 93.7 - 100.0 | | | 0.47 | |
| >14.8 | 51.16 | 35.5 - 66.7 | 100.00 | 93.7 - 100.0 | | | 0.49 | |
| >15.3 | 48.84 | 33.3 - 64.5 | 100.00 | 93.7 - 100.0 | | | 0.51 | |
| >15.9 | 46.51 | 31.2 - 62.3 | 100.00 | 93.7 - 100.0 | | | 0.53 | |
| >16.8 | 44.19 | 29.1 - 60.1 | 100.00 | 93.7 - 100.0 | | | 0.56 | |
| >17.7 | 41.86 | 27.0 - 57.9 | 100.00 | 93.7 - 100.0 | | | 0.58 | |
| >18.1 | 39.53 | 25.0 - 55.6 | 100.00 | 93.7 - 100.0 | | | 0.60 | |
| >19.1 | 37.21 | 23.0 - 53.3 | 100.00 | 93.7 - 100.0 | | | 0.63 | |
| >20.7 | 34.88 | 21.0 - 50.9 | 100.00 | 93.7 - 100.0 | | | 0.65 | |
| >21.7 | 32.56 | 19.1 - 48.5 | 100.00 | 93.7 - 100.0 | | | 0.67 | |
| >27.5 | 30.23 | 17.2 - 46.1 | 100.00 | 93.7 - 100.0 | | | 0.70 | |
| >34.4 | 27.91 | 15.3 - 43.7 | 100.00 | 93.7 - 100.0 | | | 0.72 | |
| >36.9 | 25.58 | 13.5 - 41.2 | 100.00 | 93.7 - 100.0 | | | 0.74 | |
| >37.9 | 23.26 | 11.8 - 38.6 | 100.00 | 93.7 - 100.0 | | | 0.77 | |
| >45.9 | 20.93 | 10.0 - 36.0 | 100.00 | 93.7 - 100.0 | | | 0.79 | |
| >50.4 | 18.60 | 8.4 - 33.4 | 100.00 | 93.7 - 100.0 | | | 0.81 | |
| >55.2 | 16.28 | 6.8 - 30.7 | 100.00 | 93.7 - 100.0 | | | 0.84 | |
| >58.02 | 13.95 | 5.3 - 27.9 | 100.00 | 93.7 - 100.0 | | | 0.86 | |
| >58.1 | 11.63 | 3.9 - 25.1 | 100.00 | 93.7 - 100.0 | | | 0.88 | |
| >59.9 | 9.30 | 2.6 - 22.1 | 100.00 | 93.7 - 100.0 | | | 0.91 | |
| >81.7 | 6.98 | 1.5 - 19.1 | 100.00 | 93.7 - 100.0 | | | 0.93 | |
| >100 | 0.00 | 0.0 - 8.2 | 100.00 | 93.7 - 100.0 | | | 1.00 | |

ANEXO 9.7

**COMUNICACIÓN AL CONGRESO ANUAL DE LA
ACADEMIA AMERICANA DE ALERGIA, ASMA E
INMUNOLOGÍA**

**AMERICAN ACADEMY OF ALLERGY,
ASTHMA & IMMUNOLOGY**

2012 AAAAI Annual Meeting

Orlando, FL

March 2–March 6, 2012

Program and abstracts of papers to be presented
during scientific sessions

Abstract sessions programmed by the AAAAI

**339 Clinical Usefulness Of Diagnosis By Molecular Components
In Mite Allergy**

F. Rodriguez Fernandez¹, M. Lopez Hoyos², P. Munoz Cacho³, C. Barbeito¹, G. Perdomo Gutierrez¹, A. Galan Nieto⁴, M. Arina Sanchez⁴;
¹Hospital Marques de Valdecilla, Allergy Service, Santander, SPAIN,
²Hospital Marques de Valdecilla, Immunology Service, Santander, SPAIN,
³Servicio Contabro de Salud, Santander, SPAIN, ⁴ALK-Abello, S.A., Madrid, SPAIN.

RATIONALE: In patients allergic to mites IgE antibody test with a natural allergen extract does not reveal the nature of the sensitizing molecules. Polisenitization to House Dust Mites (HDM) and Storage Mites (SM) is frequently observed. The aim of this study is to define whether determination of molecular patterns of sensitization is useful for optimizing the diagnosis of these patients.

METHODS: 101 patients attending our outpatient clinic suffering rhinoconjunctivitis and/or asthma sensitized to mites were included. Skin prick test (SPT, ALK-Abello) and specific IgE (ImmunoCAP) to the HDM Dermatophagoides pteronyssinus and to the SM Lepidoglyphus destructor were done. In parallel, IgE to a panel of allergen components including Der p1, Der p2, Der f1, Der f2, Lep d2 and Der p10 (mite tropomyosin) were performed in the Advia Centaur platform.

RESULTS: All subjects showed positive SPT and 99% positive IgE to D. pteronyssinus. In these patients 81.2% sensitization to Der p1 and 93.1% to Der p2 was found. SPT and specific IgE to L. destructor was positive in 84.2% and 85.1% respectively, although only 42.6% had sensitization to Lep d2. Positivity to Derp 10 was found in only 2% of patients.

CONCLUSIONS: In mite allergy the molecular diagnosis does not always coincide with the diagnosis performed with natural extracts, especially in SM. We consider important to know the molecular components responsible for the sensitization, in order to provide a more accurate diagnosis and etiological treatment to our patients.