



Prevalencia de sensibilización hacia ácaros y hongos en trabajadores con alergia Tipo I

Monterrey Carmen ¹, Silva Yamileth ², García Nirsén ¹, Camacho Natacha ¹, Bastidas María G. ¹, Monzón Ana ³, Silva Noel ¹

RESUMEN

Empleados de oficinas que actualmente trabajan dentro de edificaciones con sistemas cerrados de aire acondicionado, pudiesen estar expuestos a hongos y ácaros en su lugar de trabajo. Las condiciones pudiesen ser peores si estos sistemas no son mantenidos de forma apropiada. El Instituto Universitario de Policía Científica de Caracas" (IUPOLC, Venezuela), pudiese ser un ejemplo de esta situación. Analizar la prevalencia de los niveles de IgE Específica en contra de ácaros (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Blomia Tropicalis*) y hongos ambientales (*Penicillium notatum*, *Cladosporium herbarum*, *Aspergillus fumigatus*, *Alternaria tenuis/alternata*) en una población que reporta sintomatología relacionadas con Alergias tipo I (Mediadas por IgE), y que labora en Instituto Universitario de Policía Científica de Caracas, IUPOLC. De la totalidad de trabajadores del edificio del IUPOLC, actualmente 47 empleados reportaron poseer síntomas asociados con Alergias Tipo I al momento de la toma de la muestra para este estudio. Se evaluó los niveles de IgE específica en contra de ácaros y hongos utilizando el sistema de Allergy Screen® de r-biopharm, (Actualmente utilizado en más de 70 países), el cual es un método de fase sólida de nitro celulosa. El laboratorio que realizó el estudio está suscrito al esquema de control de calidad externo UK NEQAS (Reino Unido) y además organiza el único sistema disponible para tal fin en Venezuela. RESULTADOS: 82.98 % de los pacientes estudiados presentaron sensibilizaciones en contra de ácaro y/o hongos. 53,19 % mostraron valores significativos hacia ácaros; Dentro de ellos el más frecuente fue *Blomia tropicalis*, (25 casos), seguido *Dermatophagoides pteronissynus* por *Dermatophagoides farinae*. Dentro de los hongos los más frecuentes resultaron *Cladosporium herbarum* (10 casos), *Aspergillus fumigatus*, (9 casos) *Penicillium notatum* (4 casos) y *Alternaria alternata* (1 caso). Este estudio sugiere la importancia del rol que juegan los hongos y los ácaros en los trabajadores del IUPOLC. La prevalencia dentro de los empleados fue relativamente alta. Se requieren más estudios para elucidar la importancia de las condiciones de los hogares en el desarrollo de la alergia reportada por los pacientes.

Palabras clave: Alergia tipo I, IgE específica en suero, alérgenos ocupacionales.

Prevalence of sensitization to mites and moulds on workers with allergy Type I

SUMMARY

Office employees that actually work inside buildings with air-conditioned closed systems are well known to be exposed to fungi and storage mites in their workplace. The conditions could be worst when those systems aren't properly maintained. The "Instituto Universitario de Policía Científica de Caracas" (IUPOLC, Venezuela) could be an example for that situation. AIM: To evaluate the prevalence of sensitization to moulds and mites through Specific IgE levels determinations, on workers of the IUPOLC that presented clinical symptoms associated with allergy type I at the moment of the study. From the total population of workers of the IUPOLC facility, actually 47 employees of IUPOLC presented one or more clinical symptoms associated with allergy at the moment of the study. The level of serum-specific IgE to mites and moulds were evaluated, using the Allergy Screen® r-biopharm methodology enzymatic solid phase method in nitro-cellulose in all subjects (Actually used in more than 70 countries). The Laboratory that performed the tests is actually subscribed to the UK NEQAS (United Kingdom National External Quality Assessment Service), and also they organize the only Allergy External Quality Scheme available in Venezuela. 82.98 % of the patients analyzed presented one or more increased values for mites or molds. 53.2 % resulted with positive values for Mites; the most frequent mites involved on the population were *Blomia tropicalis*, (with 25 cases), *Dermatophagoides pteronissynus* and *Dermatophagoides farinae*. On molds the most frequent sensibilizations resulted on *Cladosporium herbarum* (10 cases), *Aspergillus fumigatus*, (9 cases) *Penicillium notatum* (4 cases) and last *Alternaria alternata* (1 case). This study suggests an important role of fungi and mites as occupational allergens for IUPOLC workers. The prevalence of allergic symptoms among employees of IUPOLC was relatively high. Further studies are necessary to elucidate the importance of home conditions in the development of allergy reported by the patients.

Key words: Allergy type I, serum-specific IgE, occupational allergens.

1. Laboratorio de Producción y Control de Calidad, Corpodiagnostica C. A., Venezuela.
2. Escuela de Bioanálisis, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela.
3. Instituto de Oncología y Hematología - Universidad Central de Venezuela.

Introducción

Las alergias tipo I son enfermedades crónicas que afectan a más del 20% de la población en algunos países, especialmente en zonas urbanas (1).

Las Alergias perturban notablemente la calidad de vida de los individuos afectados y predisponen a la aparición de otras enfermedades de gran importancia tales como el asma, neumonía, conjuntivitis, entre otros.

Los ácaros y los hongos ambientales son las principales sustancias o alérgenos desencadenantes de cuadros alérgicos en la población.

Se ha determinado que los ácaros y hongos ambientales se desarrollan mejor en ambientes cerrados, húmedos, y con poca higiene tales como pudiesen ser algunas oficinas y hogares; por lo que investigar su prevalencia mediante métodos de diagnóstico *in vitro* en una población particular que posee síntomas sospechosos de Alergias, podría contribuir con el diagnóstico correcto de la misma, e incidir finalmente en la elaboración de estrategias terapéuticas y de control que generen mejoras en sus síntomas y calidad de vida, así como un mejor entendimiento de la patología alérgica.

Al igual que ocurre en muchos sitios de trabajo urbanos, los empleados que laboran diariamente en el Instituto Universitario de Policía Científica (IUPOLC), de Caracas, están expuestos a un ambiente cerrado de oficinas, con aire acondicionado y de acumulación de polvo, el cual es bien conocido que favorece el desarrollo y permanencia de ácaros y hongos ambientales, relacionados con la aparición de reacciones de hipersensibilidad inmediata mediadas por IgE Específica (Alergias tipo I) o atopias en la población.

Sobre la base de lo antes expuesto proponemos investigar a un grupo de trabajadores de el IUPOLC que presenta síntomas relacionados con las Alergias tipo I, realizando pruebas *in vitro* para la determinación de anticuerpos tipo IgE específica en contra de los antígenos de ácaros y hongos ambientales de mayor relevancia en Venezuela, para así calcular su prevalencia y analizar si los mismos pudiesen estar involucrados como agentes etiológicos de la sintomatología alérgica reportada por los individuos que participaron en el estudio.

Las Alergias son enfermedades crónicas que llegan a afectar a más del 20% de la población en algunos países (1).

Adicionalmente, hoy se conoce que su prevalencia ha venido incrementándose en los últimos años, especialmente en las zonas más desarrolladas (urbanas), a diferencia de lo que sucede con otras enfermedades que afectan a zonas rurales y/o de menor desarrollo.

Al ser enfermedades crónicas, las Alergias afectan notablemente la calidad de vida del individuo afectado, causando gran cantidad de síntomas en el organismo, los cuales van desde dermatitis, rinitis, tos, entre otras, hasta la predisposición del individuo a otras enfermedades de mayor gravedad tales como neumonías, asma, choques anafilácticos, intolerancias alimenticias, y otros.

Dentro de los distintos tipos de Alergia descritos por la literatura, encontramos las denominadas tipo I, (sinónimos conocidos: atopia, anafilaxis y reacciones de hipersensibilidad inmediata mediadas por Inmunoglobulina E, IgE), las cuales han venido siendo estudiadas desde el siglo XIX (2).

En general, se han clasificado a las sustancias o alérgenos que generan este tipo de Alergias, como "Inhalantes o Alimentos", dependiendo de la vía de entrada que tengan al organismo, sin embargo, existen sustancias que pudiesen causar efectos a través de ambas vías. Ej. Los ácaros (3).

Los alérgenos más importantes para las Alergias tipo I, son los de tipo inhalantes y dentro de estos, los grupos que dada su relevancia medica han sido más estudiado son los ácaros y hongos ambientales (4-7).

Dentro de estos grupos existen gran cantidad de especies, sin embargo, gracias a numerosas investigaciones en el área, hoy se conoce cuales son los más prevalentes dentro de la etiología alérgica.

Por su naturaleza de sustancias "inhalantes", es lógico intuir que el medio ambiente es fundamental para la instalación y proliferación de dichos microorganismos, existiendo condiciones particulares que favorecen su desarrollo, tales como: temperaturas templadas, alta humedad, poco aseo e higiene, ambientes cerrados, hacinamiento, entre otros.

Es por lo tanto, que diversos estudios nacionales e internacionales han evidenciado la presencia en grandes concentraciones de ácaros y hongos ambientales en los ambientes urbanos, especialmente hogares y oficinas con las características señaladas en el párrafo anterior (6-11).

El diagnóstico de las Alergias Tipo I es realizado por el médico especialista, sobre la base de la historia clínica del paciente, y los resultados de pruebas *in vivo* y más recientemente mediante técnicas *in vitro*, que se realizan para determinar las distintas sensibilidades de un individuo a sustancias alérgicas sospechosas de producir el cuadro alérgico.

Las pruebas *in vivo* han sido los métodos más utilizados y sensibles hasta el momento, y si bien son los más antiguos, las

mismas no han sido estandarizadas. Adicionalmente poseen contraindicaciones dependiendo del estado clínico del paciente y sus resultados no son cuantificables; dentro de estas, las más importantes por su frecuente uso, son las denominadas pruebas de piel.

Las pruebas *in vitro*, más recientemente desarrolladas, poseen menor sensibilidad diagnóstica que las pruebas *in vivo*, sin embargo han demostrado ser más específicas y estandarizables, pudiendo ser utilizadas incluso en aquellos casos en donde las pruebas de piel no arrojan resultados concluyentes (Ej.: Dermografismo, terapia antihistamínica, entre otros).

Las principales pruebas *in vitro* para el diagnóstico de Alergias tipo I son la determinación de IgE Total y Específica, y los resultados de las mismas son aceptados por la comunidad médica especialista, siempre y cuando los métodos utilizados hayan sido validados adecuadamente.

En el presente estudio, utilizaremos la determinación de IgE Específica por el método Allergy Screen® de r-biopharm, Alemania, el cual es un método utilizado en más de 60 países del mundo, evaluado adecuadamente por líderes de opinión en el área, (4) y para el cual el laboratorio de producción y control de calidad de Corpodiagnostica C. A., controla su calidad internamente y mediante la participación en un programa o esquema de control de calidad interlaboratorios organizado en el Reino Unido (U.K.), en donde participan más de 300 laboratorios especializados a nivel mundial, denominado UK NEQAS. (United Kingdom National External Quality Assessment Service.)

Partiendo de un grupo de individuos sintomáticos, (desde el punto de vista de signos y síntomas alérgicos referidos por la literatura especializada), estudiaremos la presencia de IgE específica en contra de antígenos de hongos y ácaros ambientales de conocida prevalencia en Venezuela, de forma de contribuir con el esclarecimiento etiológico de los síntomas presentados por los individuos que participan en el estudio.

Adicionalmente calcularemos las prevalencias de dichas sensibilidades para ácaros y hongos ambientales en la población estudiada y procederemos a realizar algunas recomendaciones de forma contribuir con el diagnóstico y mejora de la calidad de vida de los individuos del estudio y los síntomas alérgicos reportados.

Así nos propusimos analizar la Prevalencia de los niveles de IgE Específica en contra de ácaros (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Blomia Tropicalis*) y hongos ambientales (*Penicillium notatum*, *Cladosporium herbarum*, *Aspergillus fumigatus*, *Alternaria tenuis/alternata*) en una población que reporta sintomatología

relacionadas con Alergias tipo I (Mediadas por IgE), y que labora en Instituto Universitario de Policía Científica de Caracas, IUPOLC.

Para ello debemos: 1. Estimar los valores de IgE Específica para ácaros y hongos ambientales de conocida importancia en Venezuela en la población en estudio; y 2. Analizar la prevalencia de valores significativos de IgE Específica para las distintas especies de ácaros y hongos ensayados en la población en estudio.

Métodos

Población de estudio

Individuos que trabajan en el IUPOLC de Caracas, mayores de 18 años edad, y que presentan síntomas relacionados con Alergia Tipo I diagnosticados o no, para el día 30 de Julio de 2.008 (día de la toma de muestra sanguínea).

La muestra de este estudio está conformada por 47 individuos, mayores de 18 años de edad, que voluntariamente aceptaron participar en el estudio y que presentaban síntomas relacionados con Alergia Tipo I diagnosticados o no para el día 30 de Julio de 2008.

En resumen, los criterios de inclusión y de exclusión fueron los siguientes:

Criterios de inclusión

1. Pacientes con sintomatología alérgica. (Según los síntomas descritos en la literatura médica especializada, (12) y registrada en el formato CÓDIGO FL-S01).
2. Mayores de 18 años.
3. Consentimiento voluntario firmado donde se explican los beneficios y riesgos de su participación en la investigación.

Criterios de exclusión

1. Pacientes sin sintomatología alérgica.
2. Menores de 18 años.
3. Deseo voluntario de no continuar participando en la investigación. (Nota: no se registró ningún caso para este criterio).

Instrumentos de recolección de información:

Se utilizó un formato por escrito (CÓDIGO FL-S01) para el registro de los nombres, apellidos, edad, sexo, y síntomas relacionados con alergias tipo I, en los pacientes que participaron en el estudio.

Los niveles de IgE Específica obtenidos por la técnica AllergyScreen® para la determinación de ácaros y hongos ambientales en la población en estudio, fueron obtenidos utilizando la instrumentación y programas de reporte pertene-



cientes al Laboratorio de Producción y Control de Calidad de Corpodiagnostica C. A.

Calculo de prevalencia

Para los fines de este trabajo utilizamos el cálculo de prevalencia puntual, el cual es la frecuencia de una enfermedad o condición en un punto del tiempo. Es una proporción que expresa la probabilidad de que una persona sea un caso en un momento o edad determinados (13).

La prevalencia puntual se estima con la siguiente fórmula:

Prevalencia puntual = Ct/Nt

Ct= número de casos existentes (prevalentes) en un momento o edad determinados.

Nt= número total de individuos en la población en ese momento o edad determinados.

Metodología para la prueba de IgE específica

La prueba para determinación de IgE alérgeno-específica EAST se basa en una modificación no isotópica del método original de radioalergoabsorbencia (RAST, sigla en inglés de radioallergosorbent test), y permite la determinación simultánea en un paciente de los niveles de IgE contra varios alérgenos específicos. Se obtienen resultados cuantitativos usando un sistema de clasificación similar al utilizado en las pruebas RAST. Todos los paneles de alérgenos de las pruebas EAST incorporan controles internos que evalúan el rendimiento del ensayo y compensan la unión no específica en la muestra de suero del paciente.

El ensayo a utilizar específicamente es el método de inmunoblot *in vitro* RIDA® AllergyScreen, el cual está diseñado para la determinación semi-cuantitativa o cualitativa de inmunoglobulinas de tipo IgE alérgeno-específicas en el suero humano (4).

Para el diagnóstico *in vitro*. Se trata de un enzimoimmunoensayo con membrana de nitrocelulosa (inmunoblot) para la identificación cuantitativa de anticuerpos específicos IgE contra un panel de alérgenos individuales en suero humano, en clase EAST (Enzymo Allergy Sorbent Test).

El presente test se basa en el principio del enzimoimmunoensayo con membrana de nitrocelulosa (inmunoblot). En la superficie de membranas de nitrocelulosa están unidos los alérgenos correspondientes a la composición del panel. Los anticuerpos IgE alérgeno-específicos presentes en muestras de suero de pacientes se unen a los antígenos y en un segundo paso se agregan los anticuerpos antihumanos IgE acoplados a biotina. Durante el tercer paso de incubación se produce la unión de la biotina a la estreptavidina conjugada con fosfatasa alcalina. La enzima convierte el sustrato incoloro

(BCIP/NBT) en un producto final azul violáceo. La intensidad de la coloración azul es proporcional a la cantidad de anticuerpos alérgeno-específicos en el suero. El análisis se realiza con el programa RIDA® X-Screen /RIDA® maXi-Screen, o con menor exactitud mediante una plantilla de evaluación.

Las tiras de inmunoblot se pueden interpretar con la ayuda de un equipo lector y un software especial (resultados cuantitativos) denominado RIDA® X-Screen, obteniéndose resultados cuantitativos en el sistema 6 clases EAST y en concentración en unidades arbitrarias por mililitro (IU/mL).

El método fue validado en Alemania, siendo los resultados de la validación del método los siguientes: (4)

Comparación con el método de referencia (IgE):

Sensibilidad: 84.3%

Especificidad: 95.0%

Exactitud: 90.6%

Comparación con el skin-prick test (prueba de piel):

Sensibilidad: 95.1%

Especificidad: 80.2%

Exactitud: 88.3%

Recolección e identificación de muestras de sangre

La sangre de los pacientes con sintomatología alérgica, fueron recolectadas en tubos sin anticoagulante. Estas fueron debidamente identificadas con nombre, edad, sexo del paciente y fecha de recolección.

Las muestras fueron tomadas y transportadas al laboratorio de Producción y Control de Calidad de Corpodiagnóstica C.A. Centrifugados y separados, los sueros fueron identificados y refrigerados inmediatamente y preservados en un congelador a -20°C hasta el momento de su procesamiento.

Realización del test

Antes de su uso se llevan todos los reactivos, los sueros de pacientes y las membranas del test a la temperatura ambiente. Los reactivos se deben mezclar bien inmediatamente antes de su empleo. Después de su uso se debe conservar inmediatamente el kit del test a la misma temperatura de $2-8^{\circ}\text{C}$. Las membranas del test sólo pueden ser utilizadas una vez. Los reactivos y las membranas del test no se deben usar cuando el envase esté dañado o los recipientes hayan perdido su hermeticidad. No está permitido intercambiar o combinar componentes de kits de distintos lotes.

Los resultados reproducibles dependen en gran medida de la observancia de los tiempos y temperaturas de incubación, así como de un lavado uniforme de la tira de prueba.

Se debe evitar la incidencia directa de luz solar durante la realización del test. Las membranas de prueba solo deben agarrarse por su asidero. Se debe evitar por tanto tocar su superficie de reacción. La cámara de reacción se puede rotular (usar rotulador de fibra) con los datos de pacientes (por Ej. número del laboratorio).

Preparación del buffer de lavado

El contenido del frasco de concentrado de buffer de lavado se completa con agua destilada hasta 500 ml. Los cristales que pudieran encontrarse en el buffer concentrado se deben solubilizar primeramente con calor (baño María a 37°C).

Transferir el buffer diluido a un frasco lavador.

1. En correspondencia con la cantidad de test a evaluar, se extraen del envase las membranas el test y se lavan con el buffer de muestras diluido (frasco lavador). Para simplificar la operación se puede utilizar directo el soporte con 10 membranas del test. Las membranas se deben humedecer completamente con el buffer de lavado. Esto se logra fácilmente si se sostiene horizontalmente el soporte lleno con las membranas y se balancea con cuidado algunas veces de un lado a otro. Acto seguido se extraen las membranas del test, y se vuelven a lavar ligeramente con buffer y se colocan sobre una base absorbente. A continuación se rellenan las membranas con 250 μ l de suero de paciente y se incuban 45 minutos a temperatura ambiente (20-25 °C) en un agitador horizontal (100 – 120 rpm).
2. Las membranas del test se enjuagan con el buffer diluido (frasco lavador) por lo menos durante 5 seg. Para ello las membranas del test se sostienen en forma vertical hacia abajo, para evitar que lleguen salpicaduras a los sueros de las membranas vecinas. El chorro de la solución de lavado debe pasarse varias veces por la membrana. Después se rellena la membrana con buffer de lavado diluido, se mueve varias veces de un lado a otro y se vacía. Finalmente se sostienen las membranas nuevamente inclinadas hacia abajo y se enjuagan durante 5 segundos con el frasco lavador. Después se procede a vaciar las membranas y secarlas sobre una superficie absorbente.
3. Dispensar 5 gotas (aprox. 250 μ l) de suero del paciente a cada membrana. Se incuban las membranas 45 minutos a temperatura ambiente (20-25°C) en el agitador horizontal (100 – 120 rpm).
4. Lavar como en el primer paso.
5. Añadir 5 gotas (aprox. 250 μ l) de conjugado a cada membrana. Se incuban las membranas 20 minutos a temperatura ambiente (20-25°C) en el agitador horizontal (100 - 120 rpm).
6. Lavar como en el primer paso.
7. Añadir 5 gotas (aprox. 250 μ l) de sustrato a cada membrana. Se incuban las membranas 20 minutos en la oscuridad a

temperatura ambiente (20-25°C) en el agitador horizontal (100 -120 rpm).

Después de la incubación se termina la reacción de color mediante un breve enjuague de las membranas con abundante agua destilada o en agua corriente (agua del grifo). Las membranas se secan al aire o con ayuda de un secador de pelo corriente (para acelerar el secado). El fondo de color azul-lila de la membrana desaparece con el secado. Solo después del secado total de la membrana en la cámara de reacción se debe comenzar la evaluación con el equipo y el software correspondiente.

Interpretación de las concentraciones de IgE específica, en Clases EAST (19)

EAST-CLASE Interpretación de IgE específica para el alérgeno ensayado

0	Indetectable
1	Bajo
2	Medio
3	Alto
4	Muy Alto
5	Extremadamente Alto
6	Extremadamente Alto

Los resultados de IgE específica obtenidos siempre deben ser analizados en conjunto con la historia clínica del paciente.

Para lograr una mejor especificidad y sensibilidad diagnóstica en las técnicas de determinación de IgE específica, actualmente, los especialistas más reconocidos en el área consideran como valores significativos aquellos mayores o iguales a CLASE 2 (para Ácaros) y a CLASE 1 (para Hongos ambientales), para pacientes que presentan síntomas relacionados a alergias tipo I (9,10,17,20-24).

Alergia a ácaros

Los ácaros son animales emparentados con las arañas, tienen un tamaño de menos de 0,3 mm., por lo que sólo son visibles al microscopio. Las especies que con mayor frecuencia producen alergia son las del género *Dermatophagoides*. (9,11) Su hábitat predilecto se relaciona con temperaturas templada (alrededor de 20°C) y humedad relativa elevada (por encima del 70%). Un ambiente con una humedad inferior al 50-60% limita extraordinariamente su presencia. Los alérgenos de los ácaros que con más frecuencia producen alergia se encuentran en las heces de estos animales, y también en el cuerpo (9).

Alergia a los hongos

Existe una amplia evidencia histórica que relaciona determinados tipos de alergias con los hongos y aunque ya se han descrito históricamente enfermedades compatibles con la



alergia a los hongos, la primera descripción conocida que relaciona a hongos y cuadros alérgicos data de 1726, cuando Floyer observó síntomas asmáticos en pacientes que habían visitado unas bodegas. Blackley describió, en 1873, un "catarro bronquial" con roncus pulmonar severo (Catarrhus Aestivus, fiebre del heno o asma del heno) después de la inhalación de esporas de *Chaetomium* y *Penicillium* (8).

Control de calidad

Por cada corrida procesada se corrieron simultáneamente controles positivos y negativos de IgE específico, con la finalidad de verificar el funcionamiento del sistema y realizar los estudios de precisión analítica según los criterios de aseguramiento de la calidad internos establecidos en el Laboratorio de Producción y Control de Calidad de Corpodiagnostica.

Paralelamente el Laboratorio de Producción y Control de Calidad de Corpodiagnostica participa en un programa de control de calidad externo inter-laboratorios organizado en el Reino Unido (UK NEQAS, United Kingdom National External Quality Assessment Service, <http://www.ukneqas.org.uk>) en donde se comparan los datos de más de 300 laboratorio a nivel mundial, en lo referente a la exactitud de la técnica utilizada para la determinación de los niveles de IgE Específica.

El Laboratorio de Producción y Control de Calidad de Corpodiagnostica C. A. organiza y participa en un esquema nacional de comparación interlaboratorios para IgE específica utilizando el método Allergy Screen® de r-biopharm, en donde participan 17 laboratorios de todo el país, iniciado en el año 2.007 y para los momentos de la realización de este trabajo, aún vigentes.

Adicionalmente, para fines de control negativo del estudio se seleccionaron 5 individuos del IUPOLC que reportaron no presentar ninguna sintomatología relacionada con Alergias tipo I, para realizarle los ensayos de IgE específica para ácaros y hongos ambientales.

Resultados de los análisis de sueros

Serán interpretado según el esquema de reporte Internacional FDA, Food and Drug Administration, USA, en clases EAST del 0 al 6, el cual también es aceptado en la mayoría de los países europeos, asiáticos y latinoamericanos (14).

Resultados

Actualmente el criterio mayormente utilizado por los médicos especialistas para establecer la relevancia de los valores de IgE específica para una sustancia en particular depende de la naturaleza de la misma y de la historia clínica del paciente.

Cualquier concentración de IgE Específica hacia un alérgeno en particular pudiese ser significativa o no, dependiendo de la historia clínica del paciente.

En la búsqueda de la mejor especificidad analítica de nuestro estudio, seleccionamos el siguiente esquema, por ser el más utilizado por los inmunólogos y en el caso de pacientes con una historia clínica positiva para sintomatología alérgica. (Tabla 1).

Tabla 1. Interpretación clínica de los niveles de IgE específica en contra de ácaros y hongos ambientales en pacientes con historia clínica positiva para sintomatología alérgica.

Especie de Hongos ensayado	Clase EAST	Interpretación clínica
<i>Cladosporium herbarum</i>	Mayor a Clase 1	Significativo
<i>Aspergillus fumigatus</i>	Mayor a Clase 1	Significativo
<i>Penicillium notatum</i>	Mayor a Clase 1	Significativo
<i>Alternaria tenuis/alternata</i>	Mayor a Clase 1	Significativo
Especie de Ácaros ensayado	Clase EAST	Interpretación clínica
<i>Blomia tropicalis</i>	Mayor a Clase 2	Significativo
<i>Derm. pteronyssinus</i>	Mayor a Clase 2	Significativo
<i>Derm. Farinae</i>	Mayor a Clase 2	Significativo

Tabla 2. Resultados en clases EAST para pacientes asintomáticos del IUPOLC, ácaros y hongos ambientales.

Nº Control (Pacientes sin síntomas)	1	2	3	4	5
Clase EAST: <i>Derm. pteronyssinus</i>	1	0	0	0	0
Clase EAST: <i>Derm. Farinae</i>	0	0	0	0	0
Clase EAST: <i>Blomia tropicalis</i>	2	1	0	2	0
Clase EAST: <i>Penicillium notatum</i>	0	0	0	0	0
Clases EAST: <i>Cladosporium herbarum</i>	0	0	0	0	0
Clases EAST: <i>Aspergillus fumigatus</i>	0	0	0	0	0
Clases EAST: <i>Alternaria tenuis/alternata</i>	0	0	0	0	0

En los resultados obtenidos en Clase EAST para ácaros y hongos ambientales para pacientes asintomáticos del IUPOLC se observa que los pacientes 1 y 4 resultaron significativos para *Blomia tropicalis*, mientras que el resto de los pacientes resultaron con concentración indetectables de IgE específico en contra de ácaros y hongos ambientales (Tabla 2).

Los resultados de este estudio evidenciaron que de un total de 47 pacientes analizados, 39 de ellos (82.98%) presentaron valores significativos de IgE específica para hongos y/o ácaros, de los cuales 25 pacientes (53.19%) obtuvieron valores significativos de IgE específica para ácaros, 14 pacientes, (29.79%) presentaron valores significativos de IgE específica para hongos, y 9 pacientes (19.15%) valores significativos de dicho anticuerpo para ácaros y hongos simultáneamente (Figura 1).

Prevalencia de sensibilización hacia ácaros y hongos en trabajadores con alergia Tipo I

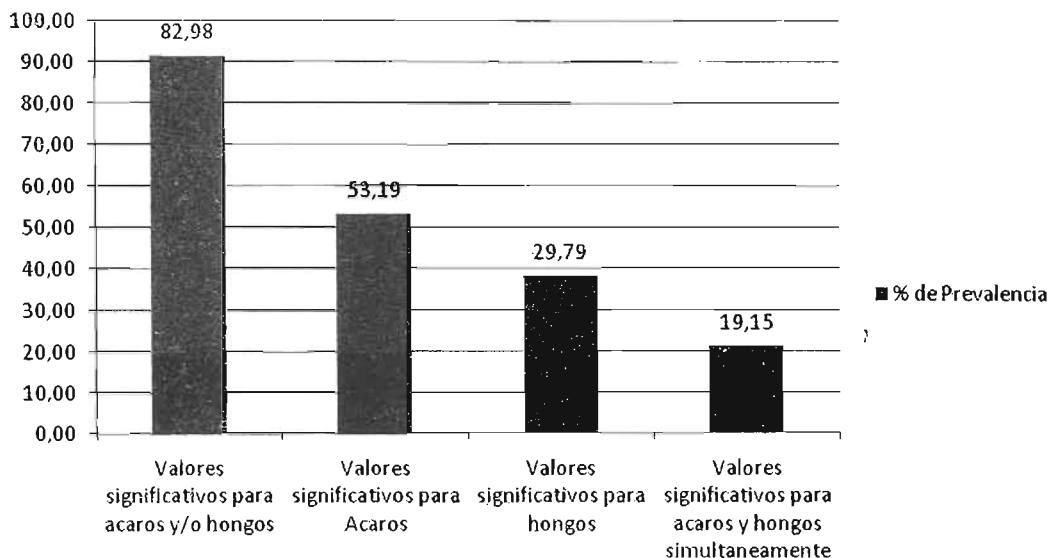


Figura 1. Porcentaje de prevalencia de IgE específica en la población en estudio, según tipo de alérgeno.

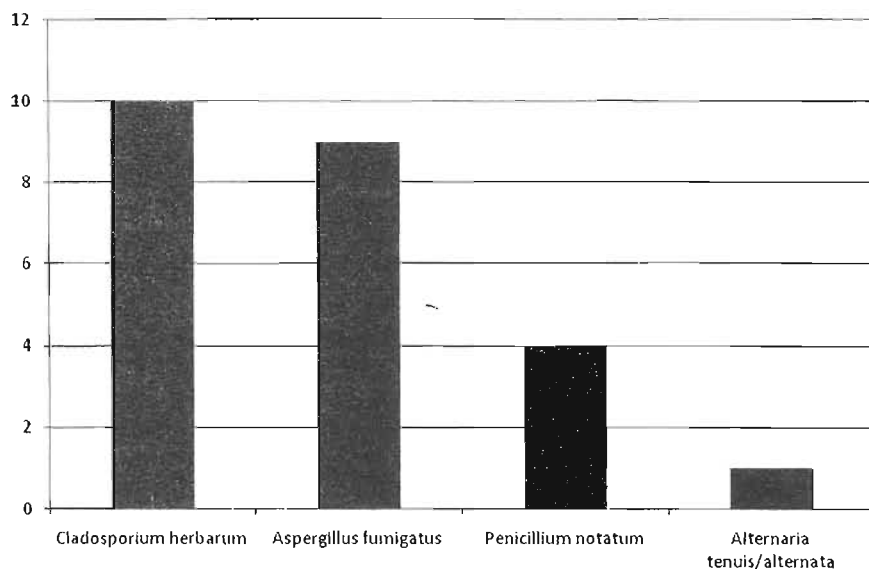


Figura 2. Distribución de los valores significativos de IgE específica por tipos de hongos.

Del grupo de pacientes del IUPOLC estudiados (47 pacientes sintomáticos), 14 de ellos presentaron niveles de IgE específica (Mayores a EAST clase 1) para hongos, distribuyéndose de la siguiente manera: Predominaron pacientes con valores de IgE específica contra *Cladosporium herbarum* (10 pacientes), seguido de (9 pacientes) con IgE específica contra *Aspergillus fumigatus*, y por último (4 pacientes) con niveles significativos de IgE específica contra *Penicillium notatum*. Este anticuerpo también se evidenció contra *Alternaria alternata* tan sólo en (1 paciente) de la población con anticuerpos contra hongos ambientales (Figura 2).

De 47 pacientes sintomáticos a los cuales se les realizó IgE

específica para hongos y ácaros (EAST mayor a clase 2), 25 de ellos presentó valores significativos de IgE específica para *Blomia tropicalis*, 12 pacientes para *Dermatophagoides pteronyssinus* y 11 pacientes para *Dermatophagoides farinae* (Figura 3).

De los 47 pacientes (100%) analizados en el estudio, 25 pacientes (53.19%) obtuvieron valores significativos de IgE específica para ácaros, observándose variaciones en el número de casos según las combinaciones posibles de ácaros. En relación a la combinación de *Blomia tropicalis*, *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Dermatophagoides farinae* simultáneamente resultaron 10 pacientes, en el caso



de la combinación de *Blomia tropicalis* y *Dermatophagoides pteronyssinus* resultaron 2 pacientes, en la combinación de *Blomia tropicalis* y *Dermatophagoides farinae* se obtuvo 1

paciente y ningún paciente para *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Dermatophagoides farinae* simultáneamente (Figura 4).

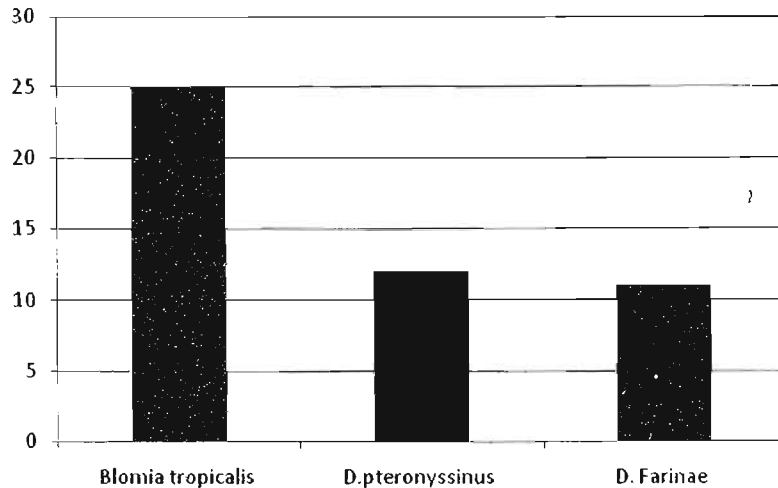


Figura 3. Distribucion de número de pacientes con valores significativos de IgE específica por tipo de ácaros.

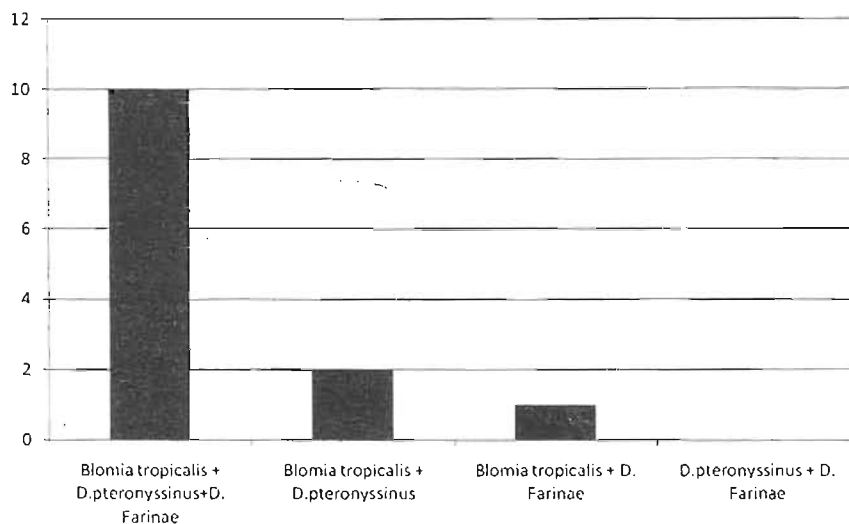


Figura 4. Numero de casos por combinaciones posibles de ácaros en pacientes sintomáticos con valores significativos de IgE específica (EAST mayor a clase 2).

Discusión

En nuestro estudio, un colectivo de 47 pacientes con síntomas sugestivos de alergia Tipo I, fue investigado en busca de la presencia de IgE específica contra *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Blomia tropicalis*, *Aspergillus fumigatus*, *Penicillium notatum*, *Cladosporium herbarum* y *Alternaria alternata/tenius*, donde las condiciones del ambiente de trabajo común para el grupo, pudiesen favorecer

el crecimiento de tales hongos y/o ácaros.

De los 47 pacientes con síntomas alérgicos sugestivos evaluados en nuestro estudio, 25 de ellos (53.19%) estaban sensibilizados a los ácaros, 14 (29.79%) a los hongos y 9 pacientes (19.15%) a ambos alérgenos. Esto demuestra que la mayoría de los pacientes (91.49%) reaccionaron a, al menos, uno de los ácaros u hongos examinados utilizando la determinación in vitro de IgE sérica específica (EAST).

La mayoría de ellos (53.19%) arrojaron resultados positivos para ácaros, con un porcentaje elevado (100%) de reacción significativa de IgE específica (EAST clase 2) para el ácaro *Blomia tropicalis*, observándose la presencia de anticuerpos contra este ácaro en los 39 pacientes sintomáticos evaluados y en 2 de los pacientes asintomáticos (controles) estudiados.

La distribución observada de las distintas especies de ácaros ensayadas en nuestro estudio refiere mayor prevalencia hacia *Blomia tropicalis* seguido de *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Dermatophagoides farinae*, lo cual difiere de lo registrado en la literatura consultada, ya que, *Blomia tropicalis* ocupa el tercer lugar entre los ácaros con mayor frecuencia aislados, es decir se ubica después de *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Dermatophagoides farinae*.

Cabe destacar que 10 de los pacientes están sensibilizados simultáneamente a las tres especies de ácaros que evaluamos. Sin embargo 11 pacientes (44%) fueron positivos sólo a *Dermatophagoides farinae* y 12 (48%) sólo a *Dermatophagoides pteronyssinus*. Ningún paciente obtuvo resultados significativos (clase EAST mayor de 2) sólo a un ácaro género *Dermatophagoides* (siempre aparecieron anticuerpos simultáneos contra *Blomia tropicalis*).

Al valorar la prevalencia de sensibilización a ácaros según las distintas especies estudiadas, se observó un claro predominio de valores significativos hacia *Blomia tropicalis* y en menor medida se encontraron resultados significativos para las otras especies de ácaros. Este importante hecho sugiere la posibilidad de la existencia de reacciones cruzadas entre las dos familias de ácaros, ya que todos los pacientes sensibles al género *Dermatophagoides*, lo fueron también a *Blomia tropicalis*, lo cual implica que, las reacciones cruzadas juegan un papel importante en el desencadenamiento de la patología alérgica. Esta posibilidad está en concordancia con numerosos estudios que demuestran que este fenómeno es particularmente notable entre especies de una misma familia taxonómica. Según estudios realizados en otras localidades se ha establecido que *Blomia tropicalis* puede tener reacciones cruzadas con las especies del género *Dermatophagoides*, principalmente la especie *pteronyssinus*, debido a la gran semejanza estructural y molecular que existe en sus epitopes y que en algunos casos el sistema inmunológico no es capaz de discernir (14).

Las reacciones cruzadas ocurren cuando un anticuerpo se fija a un antígeno distinto, pero muy relacionado, a aquel que indujo su formación (15).

Los antígenos que inducen reacciones cruzadas generalmente poseen algunos, aunque no todos, de los rasgos responsables de la fijación estrecha del epítope relacionado y, por lo general, se fijan de manera más débil, aunque éste no siempre es

el caso. De hecho a pesar de que generalmente se tiende a pensar en los anticuerpos como moléculas altamente específicas, es importante recordar que todo anticuerpo tiene la capacidad para fijarse muy débilmente a un número vasto de diversos antígenos, aunque sea capaz de fijarse con fuerza solo a unos cuantos (15).

En relación a la distribución observada de los distintos géneros de hongos ensayados en el estudio, existe correlación con la reportada en la literatura, en donde la prevalencia refiere en primer lugar al género *Cladosporium*, seguido de *Aspergillus*, *Penicillium* y *Alternaria* en último lugar. En el IUPOLC predominaron pacientes con valores de IgE específica (EAST clase I) contra *Cladosporium herbarum* 71.43% (10 pacientes), seguido de un 64.29% (9 pacientes) con IgE específica contra *Aspergillus fumigatus*, y por último un 28.57% (4 pacientes) con IgE específica contra *Penicillium notatum*. Este anticuerpo también se evidenció contra *Alternaria alternata* sólo en 7.14% (1 paciente) de la población con anticuerpos contra hongos ambientales.

Se encontraron un total de 4 pacientes con los tres géneros de hongos estudiados; por lo tanto sería interesante estudios ulteriores para investigar si la microbiota fúngica del edificio del IUPOLC presenta similitud con las sensibilizaciones halladas en el presente trabajo.

Los ácaros del polvo doméstico representan los alérgenos sensibilizantes más relevantes a nivel mundial, su proliferación en los ambientes intradomiciliarios se ve favorecida por numerosos factores (inadecuadas normas de diseño de los edificios, exceso de elementos que acumulan polvo, etc.).

Se estima que 20% de la población es alérgica a factores ambientales y el alérgeno más importante es el ácaro, un arácnido o artrópodo que vive, principalmente en las casas. Donde encuentra no solo las condiciones de humedad y temperatura adecuadas sino también alimento. Es el causante de rinitis, conjuntivitis, dermatitis atópica, urticaria e incluso asma. Se trata de enfermedades de alta incidencia en los países tropicales y subtropicales como Venezuela donde es mayor el crecimiento de ácaros y la prevalencia de enfermedades respiratorias y/o alérgicas (16).

El instituto Universitario de Policía Científica, cuenta con ambiente cerrado, con poca ventilación, aire acondicionado individual para cada área, (es necesario acotar que no contamos con información acerca del mantenimiento de los ductos de dichos aires acondicionados), se ubican áreas (biblioteca), donde evidentemente se observó acumulación de polvo; existe poca ventilación, humedad y temperaturas variables, jardines, árboles, entre otros, todas estas condiciones favorables para el desarrollo de hongos y/o ácaros. Es



importante tomar en cuenta la ubicación geográfica del instituto, el cual se encuentra situado a escasos metros de la sede principal de la morgue de Bello Monte (Caracas), lo cual favorece aún más no sólo el desarrollo de los alérgenos ambientales comunes, sino de otros tipos de microbiota (bacterias) que podrían causar sensibilizaciones en el personal del Instituto.

Existen reacciones que producen síntomas por mecanismos no relacionados con la IgE, y que directamente causan la liberación de mediadores. Esto es lo que puede haber sucedido en 10 de los pacientes del IUPOLC estudiados, donde los valores de IgE específica en contra de los diversos alérgenos ensayados en esa población fueron indetectables para interpretación médica (EAST clase 0) Cabe destacar que los ácaros y los hongos no son los únicos alérgenos a los cuales estamos expuestos diariamente, algunos insectos como cucaracha son fuente importante de alérgenos respirables causantes de sensibilización al igual que los gatos y perros aportan una fuente de exposición inmediata en los domicilios y, dado que sus alérgenos son fácilmente transportables, también es posible la exposición en lugares públicos. Los alérgenos de gato se encuentran principalmente en la saliva, piel y pelo. Una gran proporción de ellos se encuentra dispersa en el aire en partículas microscópicas que resultan muy difíciles de eliminar. En el perro, las fuentes principales de alérgeno son el pelo, la piel y la saliva, siendo también fácilmente transportados adheridos a las vestimentas, todo esto indica la posible exposición simultánea de los pacientes estudiados a alérgenos diferentes de los que habitualmente predominan en el IUPOLC ya que en sus domicilios se hallan en contacto a muchos otros provenientes como se dijo anteriormente de epitelio y pelos de animales e insectos, así como alérgenos propios del polvo doméstico, los cuales pueden o no causar sintomatología en las personas expuestas, dependiendo de la concentración del alérgeno y de las condiciones inmunológicas de la persona afectada (susceptibilidad). Igualmente no se debe descartar que la sintomatología referida por los pacientes evaluados sea causada por alérgenos alimentarios y no por los alérgenos ambientales ensayados, explicación que pudiera darse para los pacientes sintomáticos que obtuvieron valores no significativos para interpretación médica de IgE específica (EAST clase 0) para hongos y ácaros. Sin embargo existen patologías crónicas (neoplasias de células plasmáticas productoras de IgE, defecto de células T, nefropatías) donde los pacientes presentan síntomas parecidos a los observados en las alergias tipo I. Algunos estados metabólicos como el hipertiroidismo, hipotiroidismo, embarazo, anticonceptivos pueden exacerbar o simular una reacción alérgica.

Dos de los cinco pacientes que no refirieron síntomas relacionados con alergia y por lo tanto fueron tomados como pacientes control, obtuvieron unos niveles significativos

(EAST clase mayor o igual a 2) de IgE específica contra ácaros, sin embargo la literatura menciona que, desde el punto de vista diagnóstico un paciente sensibilizado a *Blomia* sin síntomas, es no significativo.

La IgE específica en suero y en la superficie de los mastocitos y basófilos ligadas al FcεRI en pacientes con alergia es una marca de la enfermedad atópica. A pesar de que la tolerancia de las células T periféricas es inducida rápidamente durante la SIT, no hay evidencia de tolerancia en las células B al inicio del tratamiento. La exposición natural a alérgenos relevantes a menudo está asociada con un incremento en la síntesis de IgE. De manera similar, la SIT frecuentemente incrementa de manera transitoria la IgE específica en suero seguida por un descenso gradual en un período de meses o años de tratamiento.

La respuesta de anticuerpos inducida durante la SIT es funcionalmente heterogénea, la cual puede contar para los datos en conflicto en relación con los efectos protectores de IgG. Las subclases de los anticuerpos IgG, en especial la subclase IgG4, se piensa que se unen al alérgeno antes de que se unan a la IgE y por consiguiente previene la activación de mastocitos y basófilos.

La inducción y aumento en la secreción de IL-10 por la SIT aparentemente contra-regula la IgE alérgeno específica y esto, simultáneamente, incrementa la producción de IgG4. Por consiguiente, la IL-10 no sólo genera tolerancia en las células T, sino que regula la formación de isotipos específicos y sesga la respuesta específica de IgE dominante hacia un fenotipo IgG4.

La enfermedad alérgica es una entidad patológica que se produce por la relación inadecuada del individuo susceptible con su medio ambiente. El contacto repetido de los alérgenos con células de su sistema inmune, resulta en la producción de cantidades elevadas de IgE.

La distribución de frecuencias tanto para ácaros como para hongos encontrada en el presente estudio se corresponde en gran medida con la descrita en la literatura consultada.

Adicionalmente, la polisensibilización podría ser atribuida a una exposición múltiple, ya que en el polvo domiciliario frecuentemente coexisten varias especies de ácaros compartiendo el mismo nicho ecológico.

Por otro lado, es importante considerar que el alto porcentaje de sensibilización al extracto de ácaros en la población estudiada se puede deber a una exposición prolongada a estos alérgenos en sitios diferentes a el IUPOLC.

Conclusiones

Los hongos y ácaros podrían ser los causantes de los síntomas alérgicos en los pacientes de la población estudiada, con prevalencia hacia los mismos, ya que éstos son causa importante de alergias, específicamente de origen respiratorio en la población objeto de estudio, pero sin embargo, no constituyen la única causa.

A la vista de nuestro resultado, consideramos que las especies *Dermatophagoides* y *Blomia tropicalis* son de gran relevancia en nuestro medio, por el gran número de pacientes sensibilizados a ellas. Se debería evaluar su reactividad cruzada, así como la caracterización de alérgenos, ya que las investigaciones realizadas hasta la fecha indican que algunas especies como *Blomia tropicalis* poseen alérgenos comunes con *Dermatophagoides spp.* y otros que pueden ser especie-específicos.

Se pueden haber facilitado las co-sensibilizaciones si tenemos en consideración que algunos de los ácaros localizados pueden encontrarse también en los propios domicilios de los pacientes.

El diagnóstico de alergia utilizando pruebas in vitro, se alcanza cuando en un paciente que presenta sintomatología compatible con esa condición, se demuestra que existe IgE específica para alérgenos medioambientales que son inocuos para el resto de la población.

En nuestro estudio se han identificado especies de reconocida capacidad alergizante en concentraciones suficientes como para inducir respuestas específicas de IgE y como para desencadenar los síntomas alérgicos referidos por los individuos que resultaron estar sensibilizados.

Se observó correlación entre los niveles de IgE específica en los individuos afectados y la sintomatología alérgica referida por ellos.

El presente estudio puso de manifiesto una alta prevalencia de polisensibilizaciones a diversos grupos de aeroalérgenos (ácaros y hongos) en pacientes que presentan sintomatología alérgica.

La distribución observada de las distintas especies de ácaros ensayadas en nuestro estudio refiere mayor prevalencia hacia *Blomia tropicalis* seguido de *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Dermatophagoides farinae*, lo cual difiere de lo registrado en la literatura consultada, ya que, *Blomia tropicalis* ocupa el tercer lugar entre los ácaros con mayor frecuencia aislados, es decir se ubica después de *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Dermatophagoides farinae*.

En relación a la distribución observada de los distintos géneros de hongos ensayados en el estudio, existe correlación con la reportada en la literatura, en donde la prevalencia refiere en primer lugar al género *Cladosporium*, seguido de *Aspergillus*, *Penicillium* y *Alternaria* en último lugar. En el IUPOLC predominaron pacientes con valores de IgE específica (EAST clase I) contra *Cladosporium herbarum* (10 pacientes), seguido de un (9 pacientes) con IgE específica contra *Aspergillus fumigatus*, y por último un (4 pacientes) con IgE específica contra *Penicillium notatum*. Este anticuerpo también se evidenció contra *Alternaria alternata* sólo en (1 paciente) de la población con anticuerpos contra hongos ambientales.

Es necesario sugerir que luego de los resultados emanados de nuestro estudio y debido a la sinomatología referida por los pacientes evaluados, sería conveniente estudiar, aislar e identificar la microflora aérea presente en el edificio del IUPOLC, para poder, junto con una adecuada evaluación médica, conocer si este ambiente presenta los alérgenos a los cuales los pacientes resultaron sensibilizados y su posible implicación en la sintomatología referida por estos, para así mejorar su calidad de vida y su desempeño laboral. Así mismo debido a la alta prevalencia de sensibilizaciones observadas hacia los ácaros, y conocida su implicación en cuadros alérgicos, es necesario e importante analizar muestras de polvo de esos mismos ambientes en aras de identificar cuales de los géneros de estos artrópodos están presentes en el recinto.

Recomendaciones

- Algunas de las medidas que se pueden tomar para disminuir el número de ácaros en las oficinas.
- En el caso de las medidas a aplicar para disminuir la existencia de los hongos es necesario evitar humidificadores, limpiar periódicamente los filtros de los aires acondicionados, si existen "manchas de humedad" (en paredes, elementos sanitarios del baño, cortinas de ducha, macetas) deberán sanearse adecuadamente.
- Realizar exámenes complementarios, lo cual forma parte esencial de la idoneidad que todo especialista en alergia e inmunología debe poseer.
- Se necesitan más estudios para evaluar la relevancia clínica, diagnóstico, control, historia natural y tratamiento de estas alergias.
- Descartar otras patologías subyacentes en los pacientes tales como, infecciones y otros, que pudieran estar empeorando el cuadro sintomático de los individuos.
- Evaluar la microflora presente en las instalaciones del Instituto mediante el aislamiento e identificación por medio de cultivo de muestras ambientales y análisis de polvo proveniente de diferentes áreas posiblemente afectadas.



Referencias

1. Allergies in UK among highest prevalence in the world costing £1bn annually [en línea], 14 Apr 2004, Disponible en: <http://www.medicalnewstoday.com/articles/7256.php>, Consultado el 10 de mayo de 2008.
2. Roitt Ivan. Inmunología Fundamentos. 9ª Ed. Argentina: Editorial Médica Panamericana; 2000.
3. Sánchez-Borges M, Suárez-Chacón R, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F. Ingestión de ácaros: An update on oral anaphylaxis from mite ingestion. *Annals of allergy, asthma, & immunology*. 2005;94(2):216-221.
4. Herzum I, Blumer N, Kersten W, Renz H. Diagnostic and Analytical performance of a screening panel for allergy. *Clin Chem Lab Med*, 2005; 43(9) 963-6.
5. PW Yuen A, Cheung S, Tang K.. The skin prick test results of 977 patients suffering from chronic rhinitis in Hong Kong; *Hong Kong Med J Links* 2007;13(2):131-6.
6. Sattar HA, Mobayed H, al-Mohammed AA, Ibrahim AS, Jufairi AA, Balamurugan P, Mary VP, Bener A.. *Eur Ann Allergy Clin Immunol Links*. 2003. Oct;35(8):300-5. The pattern of indoor and outdoor respiratory allergens in asthmatic adult patients in a humid and desert newly developed country.
7. Galante D, Hartung de Capriles C, Mata-Essayag S, Conesa A, Córdova Y, Trejo E, Tassinari P. Respiratory allergies in Venezuela: are fungi responsible?. *Mycoses*, 2006;49(6):493-498.
8. Bial Arístegui. Alergia a los Hongos. *Rev Iber Mic*. 2002;19:10-14,20.
10. Puccio FA, Lynch NR, Noya O, Noda A, Hagel I, López E, López R, Caraballo L, Mercado D, DiPrisco MC. Importance of including *Blomia tropicalis* in the routine diagnosis of Venezuelan patients with persistent allergic symptoms. *Allergy* 2004;59(7):753-757.
11. Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F, Fernández-Caldas E. Mite and cockroach sensitization in allergic patients from Caracas. *Annals of allergy, asthma, & immunology*, vol. 90, n°6, pp. 664-668.
12. Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas, [en línea], Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/allergy.html>, Consultado el 10 de mayo de 2008.
13. Rada Gabriel. Estudios de Prevalencia III. [en línea], 2007. Disponible en: <http://escuela.med.puc.cl/recursos/recepidem/epiDesc8.htm>, Consultado el 11 de julio de 2008.
14. Food and Drug Administration USA. Radioalergosorbent Test (RAST) Methods for Allergen-Specific Immunoglobulin E (IgE) 510(k) s. Final Guidance for Industry and FDA. 2001.
15. Parslow T, Stites D, Abba T, Imboden J. Inmunología básica y clínica. 10ª Ed, Editorial Manual Moderno. México DF, 2000.
16. Mendez A. Contaminación por Ácaros. *Medicina en gotas* [en línea] 2007. Disponible en <http://salud.solotecnologia.com/ve/?p=168>, consultado el 15 de septiembre de 2008.
17. Dr. Mauro Madero Izaguirre, Dr. Mauro Madero Ardito. IgE: Estructura, Aplicación y Utilidad en el Diagnóstico de la Enfermedad Alérgica. *Revista Científica. Sociedad Ecuatoriana de Dermatología*. 2003;1(1):22-25.
18. Barret James T. Inmunología Médica. 5ª Ed. Interamericana. México: McGRAW- HILL. 1.990.
19. Zambrano Sergio A. Inmunología. 1ª Ed. Interamericana. México: McGRAW-HILL. 1.993.
20. States DP, Terr AI, Parslow T.G. *Inmunología Básica y Clínica. Editorial Manual Moderno*. 1998.
21. Johansson, L. Yman. *In Vitro Assays for Immunoglobulin E. Methodology, Indication and Interpretation*. S.G.O., Department of Clinical Immunology, Karolinska Hospital, S 104 01 University of Stockolm, Swedem. 1988.
22. Sampson HA. Utility of food specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol*; 2001;107:891-896.
23. Hirsch, Range, Walther, Hederer, LÄssig, Frey, Leupold. Prevalence and Determinants of house dust mite allergen in East German homes. *Clin&Exp Allergy*; 1998;28(8): 956-964.
24. Jens C, Bente S, Graudal C, Jette C. SvendAace HenriskenSerum IgE Antibodies to the Scabies, Mite *Int Journal of Derm*; 1985. Volume 24, Issue 1, Pages: 313-315.
25. C Rolinck-Werninghaus, T Keil, M Kopp, S Zielen, U Schauer, A von Berg, U Wahn, E Hamelmann, Specific IgE serum concentration is associated with symptom severity in children with seasonal allergic rinitis. *Allergy* 2008;63(10):1339-1344.
26. Taina Taskinen, Sirpa Laitinen, Anne Hyvärinen, Teija Meklin, Tuula Husman, Aino Nevalainen, Matti Korppi. Mold-specific IgE antibodies in relation to exposure and skin test data in schoolchildren. *Allergology International* 2001; 50(3):239-245.
27. Algorta, Juan A. María Teresa Lizaso, Ana Isabel Tabar, Blanca Esther García, Belen Gómez, Jaime Asturias, Alberto Martínez. Double-blind, placebo-controlled Alternaria alternata immunotherapy: in vivo and in vitro parameters. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2008; 19(1): 76-81.
28. Datos por publicar, Laboratorio de Producción y Control de Calidad Corpodiagnóstica C.A.
29. Balestrini Acuña, Miriam. Como se Elabora el Proyecto de Investigación. Sexta ed. Editorial BL Consultores Asociados. Caracas, Venezuela. 2002.
30. The University of Adelaide Aspergillus Fumigatus [en línea]. 2008. *Micología on line*. Disponible en: <http://www.mycology.adelaide.edu.au/gallery/photos/aspergillus11>. Consultado el 15 de abril de 2008.
31. Ecotech Environmental Consultants Cladosporium. [En línea]. 2005. Disponible en: <http://www.ecotechus.com/images/Cladosporium.jpg>. Consultado el 15 de abril de 2008.
32. University of South Carolina. Esporangios de Mucor Racemosus [en línea]. 2006. *Microbiology and Immunology on line*. Disponible en: <http://www.pathmicro.med.sc.edu/mycology/mucor2.jpg>. Consultado el 15 de abril de 2008.
33. Cazurrabbit Penicillium notatum [en línea]. 2005. Disponible en : <http://www.cazurrabbit.com/.../03/03/img/hongo.jpg> Consultado el 15 de abril de 2008.
34. Korhonen K, Mähönen S, Hyvärinen A, Nevalainen A, Husman T, Pekkanen J, Korppi M. Skin test reactivity to molds in pre-school children with newly diagnosed asthma. Department of Paediatrics, Kuopio University Hospital, Kuopio, Finland.
35. J Huss K, Adkinson NF Jr, Eggleston PA, Dawson C, Van Natta ML, Hamilton RG, Hopkins J. House dust mite and cockroach exposure are strong risk factors for positive allergy skin test responses in the Childhood Asthma Management Program. *Allergy Clin Immunol Links*. 2001. *Asthma and Allergy Center*, Baltimore, MD, USA.; vol. 107, pp.:48-54.

Prevalencia de sensibilización hacia ácaros y hongos en trabajadores con alergia Tipo I

36. Fireman, Ph. Atlas de inmunología CD-ROM ISBN: 978848174943-4. Edición 3ª Idioma: castellano.2006.
37. Rangel A, Salmen S, Muñoz J, García F, Hernández M. Dermatophagoides sp. and IgE anti-D. pteronyssinus and D. farinae detection in a Venezuelan community at more than m above the sea level. Clinical and experimental allergy (1998) .
38. CI Ezeamuzie, MS Thomson, S Ai-Ali, A Dowaisan, M Khan, Z Hijazi, Asthma in the desert: spectrum of the sensitizing aeroallergens Allergy. 2000;55(2): 157-162.

