

Introducción

La rinitis alérgica y el asma bronquial son en la actualidad, unas de las enfermedades crónicas más frecuentes en los países industrializados. Muchos estudios apoyan a ambos procesos como una condición inflamatoria crónica de las vías aéreas y se ha enfatizado que incluso en el asma leve está presente esta inflamación caracterizada por una infiltración de eosinófilos, linfocitos T y activación de los mastocitos. Por esta razón, el tratamiento actual tanto de la rinitis como el asma va dirigido también a controlar esta inflamación en lugar de limitarse sólo a un enfoque sintomático.

Según estudios recientes en más del 70% de los casos de rinitis crónicas y asma bronquial se puede objetivar una sensibilización IgE mediada frente a unos o más neumoalergenos que pueden ser clínicamente relevantes.

En este fascículo se explica la fisiopatología de los neumoalergenos como inductores de inflamación de las vías aéreas, las medidas para evitar su exposición y finalmente el uso clínico de los antihistamínicos que complementan a la inmunoterapia y corticoides tópicos en el tratamiento de estos procesos. La reciente aparición en el mercado de antihistamínicos como la mizolastina que poseen un efecto adicional antiinflamatorio y que clínicamente son capaces de producir una mejoría también de la congestión nasal nos ha motivado a cerrar el fascículo con una breve descripción de las ventajas de este grupo de fármacos.

J. Subiza

Fisiopatología de la reacción alérgica

Los individuos atópicos tienen una predisposición genética para producir respuestas anormalmente altas de IgE frente a sustancias exógenas (alergenos). Las reacciones que se desencadenan en estos individuos son debidas a la acción farmacológica de los mediadores producidos por mastocitos /basófilos activados por la IgE. Estas reacciones son generalmente de carácter local y se denominan de hipersensibilidad inmediata (HI) por la rapidez con que se producen o también de tipo I según la clasificación de Gell y Coombs (1969).

En el desencadenamiento de una reacción de hipersensibilidad inmediata se diferencian claramente dos fases:

- **Fase de sensibilización** (fig. 1)

Es durante la cual el individuo entra en contacto con el alérgeno a través de las mucosas. Si estos alérgenos son inhalantes (pólenes, ácaros, epitelios, hongos, etc.) los denominamos neumoalergenos. El proceso de sensibilización alérgica se inicia con el depósito de estos alérgenos en la mucosa, su absorción y captación por las células presentadoras de antígeno (APCs). Las APCs procesan el antígeno y lo presentan sobre su superficie en forma de péptidos unidos a las moléculas de clase II del MHC (complejo mayor de histocompatibilidad). Este complejo es presentado a los Linfocitos T los cuales lo reconocen de forma específica por el receptor de la célula T (TCR). La unión del TCR al complejo péptido-MHC provoca la activación del linfocito T y la producción de citocinas que a su vez inducen la proliferación y activación de los linfocitos B y la produc-

ción de anticuerpos IgE específicos para el alérgeno. Estos anticuerpos IgE se fijan a los mastocitos del tejido conjuntivo y de la mucosa a través de los receptores específicos de alta afinidad presentes en superficie.

- **Fase efectora** (fig. 2)

El individuo entra de nuevo en contacto con el alérgeno a través de las mucosas. Sus proteínas difunden e interaccionan con la IgE fijada a los mastocitos subepiteliales. Esta interacción provoca el entrecruzamiento de los receptores y la transmisión de una serie de señales que provocan la liberación de los mediadores vasoactivos, factores quimiotácticos y citocinas responsables de la sintomatología e inflamación asociada a este tipo de reacciones.

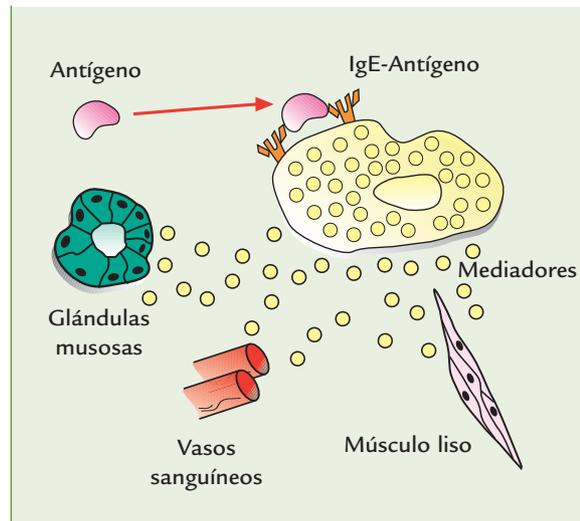


Figura 2. Fase efectora

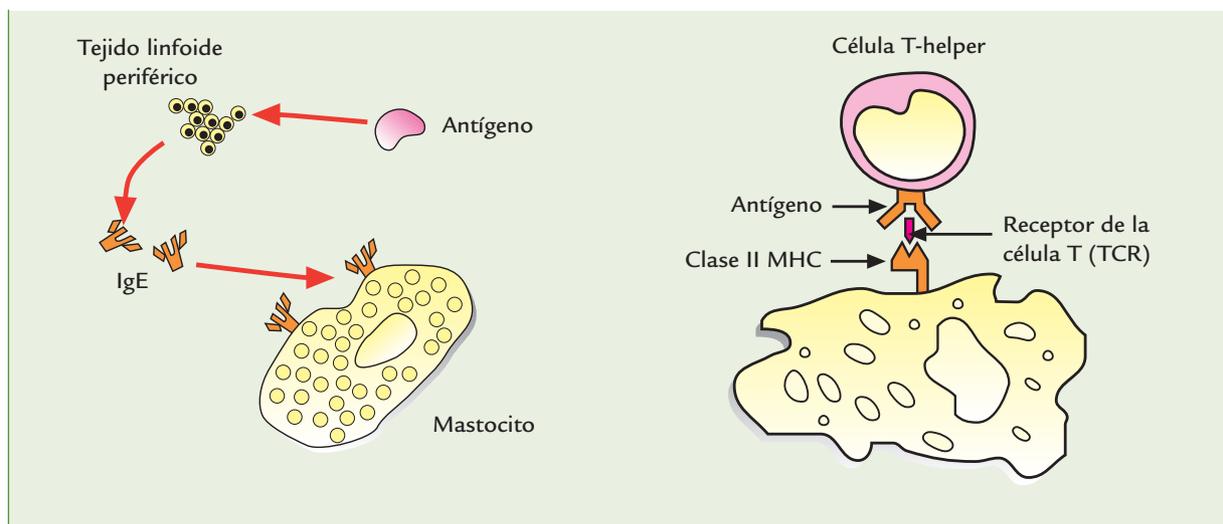


Figura 1. Fase de sensibilización (producción de IgE)

Fase de sensibilización

Desequilibrio TH1/TH2 (fig. 3)

Diferentes estudios indican que los enfermos atópicos tienen incrementada su capacidad para la producción de IgE. De hecho, los niveles séricos de esta inmunoglobulina suelen estar aumentados con respecto a la población no atópica. Recientemente se ha sugerido que la base de su mayor producción dependería de una mayor secreción de ciertas linfocinas (IL-4), en detrimento de otras (IFN- γ). Dado que la IL-4 es producida por una subpoblación de linfocitos T (TH2), mientras que el IFN- γ lo es por otra (TH1) que se comporta en muchas funciones de forma antagónica, se considera que en estos enfermos habría un desequilibrio TH1/TH2 a favor de las respuesta de los linfocitos TH2.

Entre las linfocinas TH2 (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13), la IL-4 tiene un papel fundamental en la producción de IgE. Así, la IL-4 es crítica para que las células B productoras de IgM cambien hacia la producción de IgE. La

IL-4 es además necesaria para estimular la propia respuesta TH2 en detrimento de las respuestas TH1. De hecho existe una dicotomía entre ambas subpoblaciones de linfocitos T cooperadores, ya que linfocinas TH2 (IL-4, IL-10) inhiben funcionalmente a los linfocitos TH1 y viceversa, las linfocinas TH1 (IFN- γ) suprimen a los TH2. Se puede establecer de esta forma un círculo vicioso, sesgándose cada vez más la respuesta hacia un determinado patrón.

Hipótesis de la higiene (fig. 4)

Precisamente la mayor prevalencia de enfermedades atópicas en los países desarrollados se intenta explicar por la “hipótesis de la higiene”, la cual apunta que una menor estimulación de la respuesta TH1 durante la temprana infancia (debido a una menor incidencia de infecciones tales como sarampión, tuberculosis, hepatitis etc), lo que condicionaría por tanto una mayor predisposición para respuestas tipo TH2.

Células NK (fig. 5)

Los factores que están involucrados en la activación preferencial de respuestas TH1 y/o TH2 son múltiples, y no totalmente aclarados. Parecen importantes diversas citocinas (IL-12, IL-4) producidas inicialmente por células no específicas (macrófagos, células NK) y que participan en la fase de inducción de la respuesta inmune. La activación de estas células parece depender a su vez de la concentración, vía de entrada y naturaleza del antígeno. En este sentido es de destacar que la mayoría de los alérgenos que sensibilizan a los individuos atópicos son de naturaleza proteica, penetran a través de mucosas y lo hacen a una concentración relativamente baja. El hecho de que la administración de altas dosis de aler-

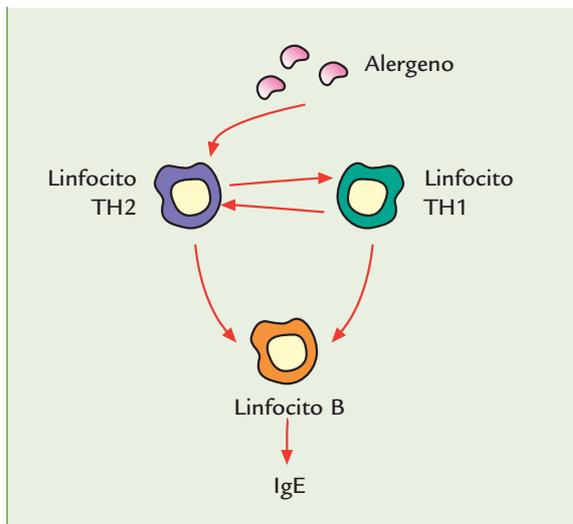


Figura 3. Fase de sensibilización. Desequilibrio TH1/TH2

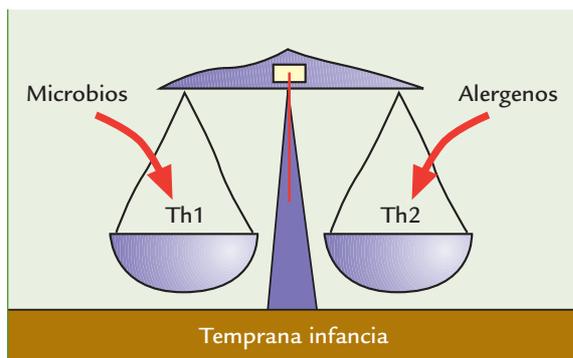


Figura 4. Fase de sensibilización. Hipótesis de la higiene

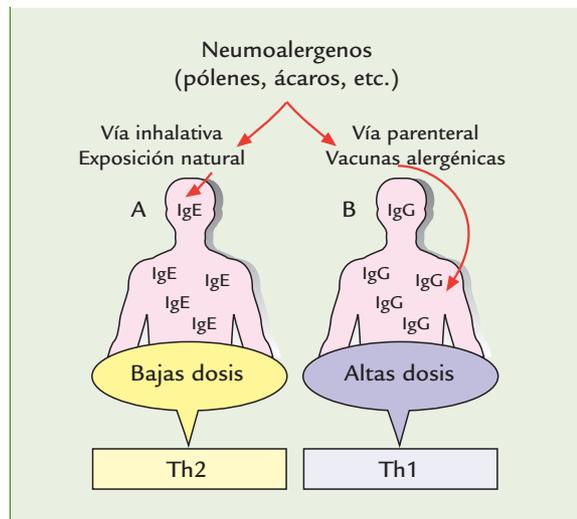


Figura 5. Fase de sensibilización. Células NK

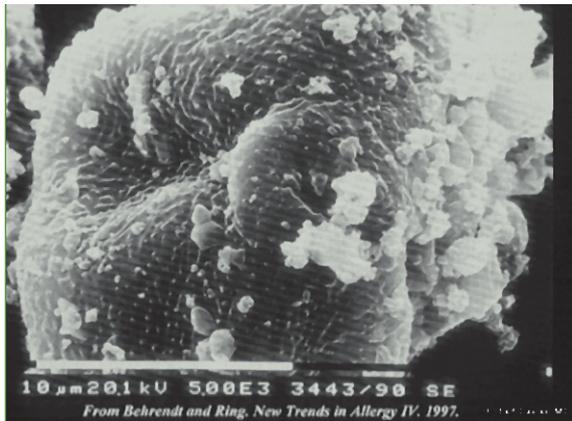


Figura 6. "Polen de ciudad" con partículas de diesel en la superficie

geno por vía subcutánea (p.ej, inmunoterapia con extractos alérgicos) modifique el patrón de respuesta de estos individuos hacia respuestas TH1, apoya la importancia que tiene tanto la vía como la concentración antigénica en el tipo de respuesta inducida.

Papel del alérgeno

Los alérgenos en su mayoría son Glicoproteínas hidrosolubles con un PM entre los 10.000 y 50.000 kD, muchos de ellos con actividad enzimática (por ejemplo el antígeno mayoritario de los ácaros es una proteasa producida en el aparato digestivo y excretada en las heces, el antígeno mayoritario de la cucaracha también es una proteasa con función digestiva).

Diferentes sustancias vehiculizadas junto con el alérgeno (p.ej., contaminantes) podrían tener un efecto potenciador sobre la producción de esta inmunoglobulina. En este sentido se ha podido observar que los pólenes más partículas de diesel, incrementan dramáticamente su alérgenicidad, lo que podría explicar la mayor prevalencia de polinosis en las ciudades en comparación con zonas rurales a pesar de que en estas últimas las concentraciones de pólenes son mayores (fig. 6).

Sistema IgE/mastocito.

Una vez producida, la IgE se fija a la superficie de mastocitos y basófilos a través de receptores de alta afinidad (FcRI) que poseen estas células en su membrana. La alta afinidad de la IgE por estos receptores hace que estén en su mayoría saturados por esta inmunoglobulina a pesar de su pequeña concentración sérica (del orden de ng/ml). Dado que los receptores FcRI captan IgE independiente de su especificidad como anticuerpos, existe una diversidad de moléculas IgE dirigidas contra dife-

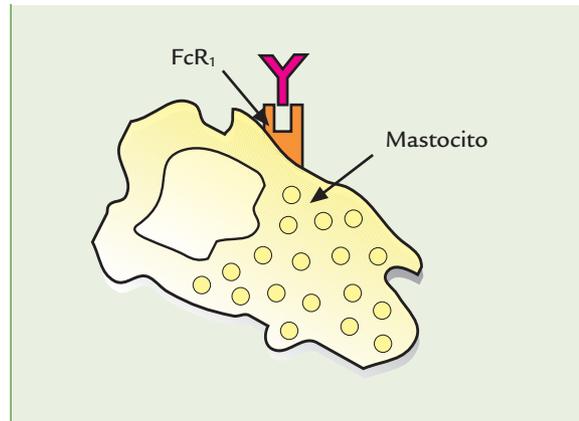


Figura 7. Fase de sensibilización

rentes antígenos en la superficie de cada mastocito/basófilo. Ello implica una competición entre anticuerpos IgE diferentes por los mismos FcRI. Una mayor producción de IgE frente a un antígeno se traduce en una mayor concentración sobre la célula, lo que facilita la activación de la célula por ese antígeno. Los anticuerpos IgE fijados tienen una vida media muy superior a los anticuerpos libres, pudiendo permanecer varios meses antes de su degradación (fig. 7).

Fase efectora

Reacción de hipersensibilidad inmediata

Las reacciones de hipersensibilidad inmediata están mediadas por IgE y se inician con la activación de los mastocitos/basófilos. Ello provoca la liberación de los mediadores farmacológicos producidos por estas células al espacio extracelular, dando lugar a la sintomatología alérgica.

Activación del mastocito/basófilo (fig. 8)

Como se ha dicho, la IgE está unida a la membrana de estas células a través de receptores FcRI. Esta unión (IgE-FcRI) es monovalente y no induce señales al interior de la célula. La presencia del antígeno contra el cual algunas de estas moléculas reaccionan, produce su entrecruzamiento y con ello la agregación de los FcRI al que están unidas. La agregación de receptores provoca la activación celular y la liberación de mediadores. Es necesario por esto que se involucren al menos dos moléculas de IgE específicas para que dicha agregación ocurra.

Los receptores FcRI están acoplados a sistemas enzimáticos (proteín tirosin cinasas) que se activan tras su agregación. La activación de la fosfolipasa C genera DAG

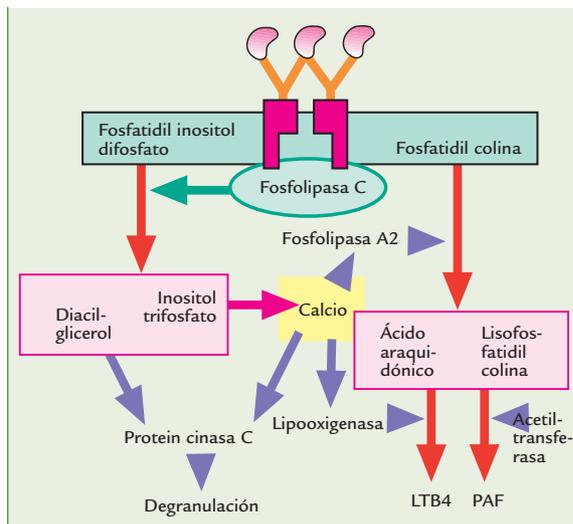


Figura 8. Fase efectora. Activación del mastocito/basófilo

(diacil glicerol) e inositol trifosfato (IP3) al actuar sobre un fosfolípido de membrana (PIP2, fosfatidil inositol difosfato). El primero (DAG) está implicado en la exocitosis de los gránulos mastocitarios, al activar a una protein cinasa C que fosforila los microfilamentos de miosina. El segundo (IP3) moviliza el calcio intracelular, contenido en el retículo endoplásmico, que se requiere para la activación de protein cinasas calcio-dependiente que intervienen en la fosforilación de la miosina y también para la activación de la fosfolipasa A2. Esta fosfolipasa, actuando sobre otro fosfolípido de membrana (fosfatidilcolina), libera ácido araquidónico (precursor de leucotrienos y prostaglandinas) y lisofosfatidilcolina (precursor de PAF).

El proceso de degranulación es muy rápido, observándose a los pocos segundos de la activación celular y saliendo su contenido al exterior en un proceso de exocitosis.

La acción farmacológica de los mediadores mastocitarios en el tejido produce la reacción alérgica de hipersensibilidad inmediata. A los mediadores preformados y almacenados en los gránulos de los mastocitos se les denomina primarios. Su acción es inmediata tras la activación celular. Por el contrario, los mediadores que tienen que ser sintetizados tras dicha activación se les denomina secundarios y ejercen su acción de forma más lenta y tardía.

Mediadores mastocitarios primarios (preformados)

El principal mediador primario es la histamina. Esta amina vasoactiva fue el primer mediador reconocido en estas células y reproduce la mayoría de los fenómenos asociados a las reacciones de hipersensibilidad inmediata. Una vez en el exterior, la histamina difunde rápidamente gracias a su bajo peso molecular, ejerciendo su actividad biológica al unirse a receptores específicos (H1, H2). Los receptores H1 se expresan en las células endoteliales, fibras musculares lisas y fibras terminales nerviosas. La acción de la histamina es responsable del edema y prurito. El edema se debe al aumento del espacio entre células endoteliales y al aumento de la presión intracapilar, originada por la contracción de las vénulas postcapilares (receptores H1) y la relajación de las arteriolas terminales (receptores H2). Otras acciones adjudicadas a la histamina son la activación para la producción de otros mediadores (p. ej., PG por leucocitos) y la quimiotaxis para eosinófilos (fig. 9).

Mediadores mastocitarios secundarios (fig. 10)

Tienen un papel importante en la generación de la inflamación que acompaña a estas reacciones alérgicas, y que aparece a las pocas horas de la activación mastocitaria. Los mediadores secundarios más importantes son de

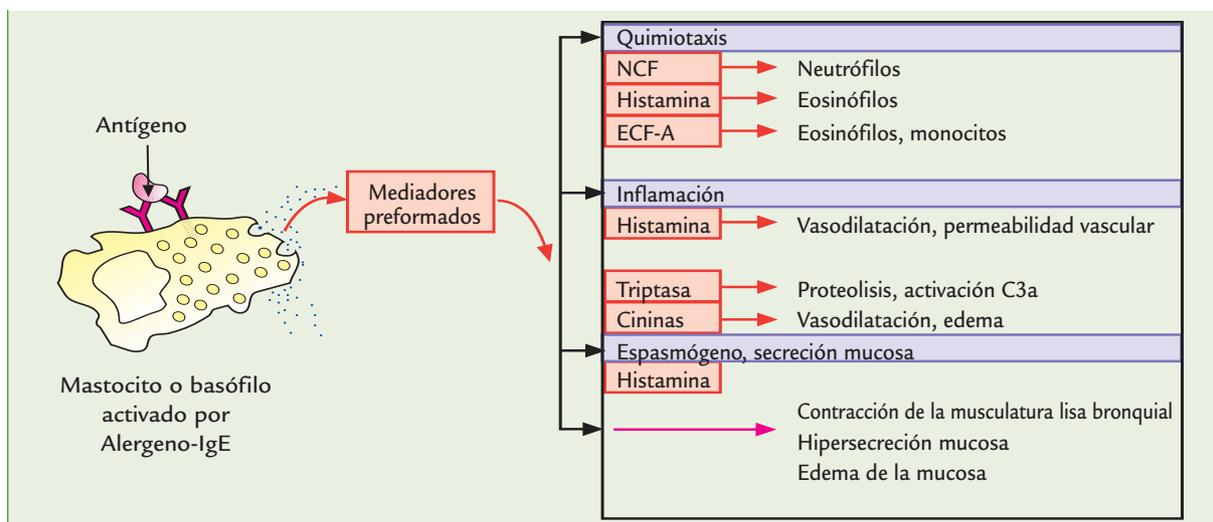


Figura 9. Fase efectora. Mediadores primarios

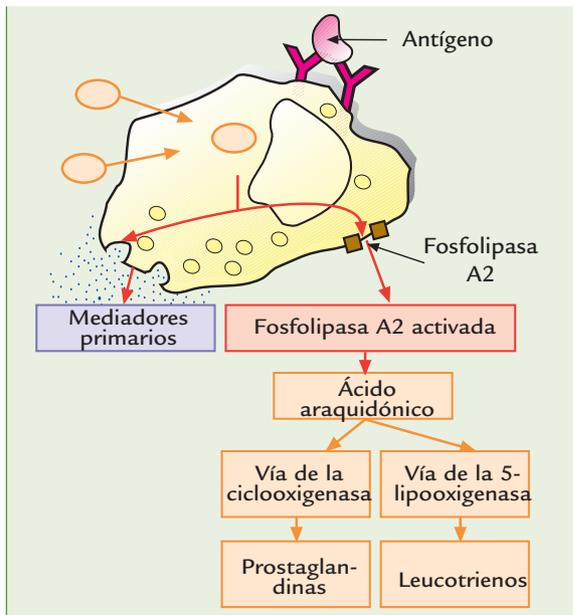


Figura 10. Fase efectora. Mediadores secundarios

naturaleza lipídica y son derivados del ácido araquidónico (leucotrienos y prostaglandinas) y análogos de la fosfatidilcolina (factor activador de plaquetas), que como se ha visto se liberan tras la activación mastocitaria. Antes de su identificación se les conocía como sustancias de reacción lenta de la anafilaxia (SRS-A, slow reacting substances-anaphylaxis), por ser los responsables de las reacciones tardías.

Derivados del ácido araquidónico (fig. 10)

El ácido araquidónico se encuentra normalmente esterificado formando parte de los fosfolípidos de membrana, siendo liberado por fosfolipasas tras la activación celular.

El ácido araquidónico libre se puede metabolizar por la vía de la 5-lipooxigenasa dando lugar a los diferentes leucotrienos, LTC₄ y derivados, LTD₄/LTE₄, y también LTB₄. Su metabolización por la vía de la ciclooxigenasa da lugar a las prostaglandinas, en el mastocito principalmente PGD₂.

Leucotrienos

Los leucotrienos son mediadores potentes de la inflamación, ejerciendo su actividad a concentraciones extremadamente bajas. LTB₄ es factor quimiotáctico de neutrófilos, eosinófilos y monocitos, que atrae y activa a estas células hacia el foco de reacción. LTC₄, LTD₄ y LTE₄ son potentes espasmógenos para la musculatura lisa, aumentan la permeabilidad vascular e incrementan las secreciones mucosas (LTC₄). La PGD₂ también tiene una acción espasmógena (fig. 11).

Derivados de la lisofosfatidilcolina

La liberación de lisofosfatidilcolina tras la activación celular permite su acetilación, dando lugar a una familia de lípidos neutros, análogos de la acetil-glicerol-eter de la fosfatidilcolina, mas conocidos genéricamente como factor activador de plaquetas (PAF).

PAF es un mediador extremadamente potente, siendo biológicamente activo a concentraciones muy bajas. Sus efectos son múltiples, siendo muchos de ellos indirectos al actuar sobre células a las que activa para la producción de otros mediadores. PAF es también un factor quimiotáctico y activador de leucocitos. Sobre los mastocitos induce la liberación de histamina. Aumenta la permeabilidad vascular y es espasmógeno para la musculatura lisa, por lo que su acción es parecida también a la histamina y al LTC₄.

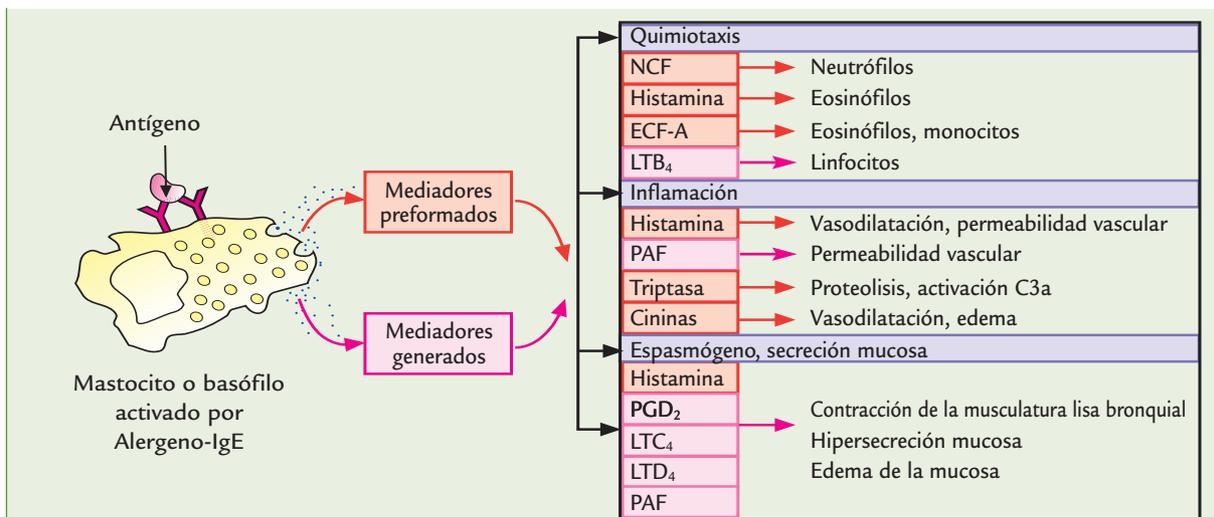


Figura 11. Fase efectora. Mediadores secundarios

Citoquinas

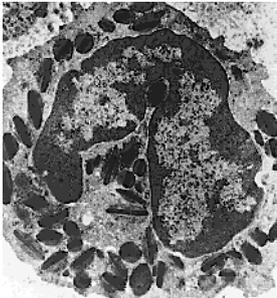
La activación de los mastocitos/basófilos a través de la IgE, induce la producción de diferentes citocinas. Algunas de ellas tienen carácter proinflamatorio (IL-1, TNF α) e inducen la expresión de moléculas de adhesión por las células endoteliales. Las moléculas de adhesión (selectinas, integrinas) son necesarias para el paso de los leucocitos circulantes hacia los tejidos. Este es un proceso en el que se produce primero una adhesión débil dependiente de selectinas y una adhesión mayor después dependiente de integrinas. La primera es necesaria para aumentar la adherencia de los leucocitos al endotelio (marginación), y la segunda, tal como puede verse en la diapositiva, para que el leucocito pueda atravesar la pared endotelial (transmigración).

Papel de los eosinófilos

Una característica de las reacciones de hipersensibilidad inmediata es la presencia de eosinófilos en el infiltrado celular asociado. En las enfermedades atópicas puede haber también eosinofilia en sangre, lo que podría indicar

un aumento de la eosinofilo-poyesis en estos enfermos. Estas células son potencialmente tóxicas y pueden participar en el daño tisular asociado a estas reacciones. Los gránulos de los eosinófilos contienen diversas proteínas básicas como la proteína básica principal (MBP) o la proteína catiónica del eosinófilo (ECP), que son liberadas al medio extracelular tras su activación por

LTB $_4$ o PAF. La MBP y/o ECP funcionan como toxinas catiónicas, además de ser activadores celulares que perpetúan la respuesta inflamatoria.



Medidas preventivas

Neumoalergenos en el asma bronquial

El asma es una enfermedad inflamatoria de las vías aéreas que se caracteriza por un incremento de la respuesta de las vías aéreas respiratorias a varios estímulos y que se manifiesta por estrechamiento de las mismas, cuya severidad varía bien espontáneamente o bajo la acción del tratamiento.

La reversibilidad es la característica principal del asma, que la diferencia de otras enfermedades de las vías respiratorias. A su vez, la presencia de eosinofilia en esputo puede permitir diferenciar al asma de otras enfermedades crónicas que pueden asociarse con un cierto grado de broncoespasmo, como sucede con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Un hallazgo fundamental parece ser la hiperreactividad de las vías aéreas, que en algunos casos se halla determinada genéticamente, y es un hallazgo persistente y prácticamente constante en los asmáticos. Aunque no todos los pacientes hiperreactivos son asmáticos. La hiperreactividad bronquial pueden también presentarla algunos pacientes (aunque no todos) con fiebre del heno, fibrosis quística, bronquitis crónica e incluso puede detectarse en algunas personas sin enfermedad respiratoria. También puede aparecer de forma transitoria tras infecciones respiratorias o exposiciones a irritantes.

La causa que produce la hiperreactividad bronquial en los pacientes con asma no se conoce por completo, aunque parece que en parte puede ser debida a una ruptura de la integridad de la mucosa bronquial ocasionada por una inflamación persistente, principalmente a base de eosinófilos, que se detecta en todos los pacientes asmáticos, incluso en los más leves.

Factores que agudizan el asma

Diferentes factores pueden agudizar el asma. En algunos pacientes sólo es uno (por ejemplo ejercicio) aunque lo habitual es que sean varios, especialmente en los asma más graves (ejercicio, polución, tabaco, estrés, cambios bruscos de temperatura, etc). Por el contrario en los asma más leves a veces es necesario la asociación de dos o más factores para que se produzca la agudización (por ejemplo ejercicio + polución). Los neumoalergenos al igual que el ejercicio también pueden agudizar el asma (por ejemplo al entrar en una casa donde hay gatos), pero a diferencia del primero, sí se evita su exposición se consigue una disminución de la inflamación e hiperreactividad bronquial.

Alergenos, algo más que un agudizador

El papel que los alergenos pueden llegar a tener en el asma bronquial puede comprenderse mejor con el caso clínico que aparece en la figura 12.

En aquellos casos donde se puede evitar completamente la exposición al alergeno causal, se puede llegar a producir una remisión completa de los síntomas.

La interacción de los alergenos con la IgE específica da lugar a una respuesta inmediata (5-30 minutos) seguido de un respuesta tardía que se inicia a las 3-4 horas y puede continuarse hasta 36 horas después. La respuesta tardía incrementa la inflamación en las vías aéreas lo que a su vez incrementa la hiperreactividad bronquial. Esta hiperreactividad bronquial aumentada, facilita que el paciente tenga más síntomas de asma tanto ante estímulos no alérgicos (irritantes, ejercicio etc) como alérgicos (fig. 13).

Esto convierte a lo alergenos en algo más que un agudizador, ya que su detección y eliminación pueden cambiar drásticamente el curso de la enfermedad.

En todo paciente asmático que presente sibilancias y/o que requiera su inhalador broncodilatador > 2 DIAS/ SEMANA debería solicitarse un estudio alergológico.

Prevalencia de asma en la población de Madrid. Sensibilización a neumoaalergenos

Este es un estudio realizado por la Consejería de Salud de la Comunidad de Madrid. Su objetivo era saber la prevalencia de asma en Madrid y el papel que tenían los neumoaalergenos. Para ello se realizaron encuestas en 4652 ciudadanos de Madrid escogidos la azar. Un 7,3% de los ciudadanos contestaron que tenían asma o que lo habían tenido anteriormente. De ellos, se escogieron al azar 150 pacientes que fueron estudiados en el servicio de alergia del Hospital Gregorio Marañón (Madrid), observándose que en el 75% de los casos se podía encontrar una sensibilización clínicamente relevante a algún neumoaalergeno.

Efecto de los neumoaalergenos en el desarrollo del asma bronquial

Sin embargo la relevancia clínica que tiene en el asma la sensibilización a neumoaalergenos está muy supeditada a la edad del paciente. Mientras que entre los niños y jóvenes se observa una significativa correlación entre la gravedad y persistencia del asma, con el número de positividades en las pruebas cutáneas, por el contrario por debajo de los 2 años las viriasis respiratorias son más importantes y por encima de los 30 años el número de

- Mujer de 27 años, con asma bronquial de un año de evolución, 4 asistencias en urgencias, 2 ingresos hospitalarios (un ingreso en UVI)
- Reconoce como agudizadores de su asma el ejercicio, humo del tabaco, estrés y cambios bruscos de temperatura
- Refiere empeorar dentro de su casa (pero no en casas ajenas). El cambio de domicilio no mejoró su asma
- Tras serle probada una batería amplia de neumoaalergenos domésticos se objetivó unas pruebas cutáneas positivas tan sólo al epitelio de hamster
- Reinterrogada, la paciente reconoció la presencia del hamster en su casa desde algunos meses antes del inicio de la enfermedad
- Una vez retirado el hamster la paciente mejoró espectacularmente
- Un mes después pudo retirarse su medicación regular (corticoides inhalados y broncodilatadores)
- En los 12 meses siguientes no ha presentado ninguna agudización de su asma, tolerando sin problemas el ejercicio, los cambios bruscos de temperatura y/o el estrés



Figura 12. *Alergenos, algo más que un agudizador*

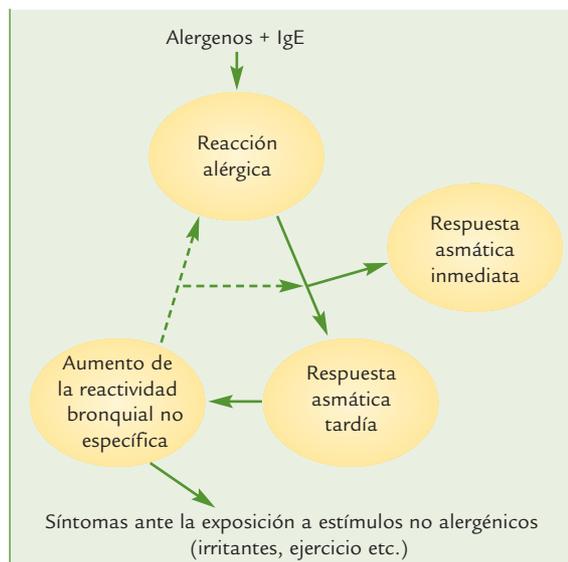


Figura 13. *Interacción de los alergenos con la IgE*

positividades en las pruebas cutáneas no suele correlacionarse con la gravedad del asma.

Clasificación del asma

La gran importancia de los neumoaalergenos en el asma bronquial ha permitido que clásicamente se clasifique el asma en función de la presencia o ausencia de una sensibilización a los mismos. En la figura 14 se pueden ver las características comunes a cada tipo de asma (extrínseco o intrínseco).

	Extrínseco	Intrínseco
Edad de comienzo	Infancia	> 30 años
Cuadros asociados	Dermatitis atópica Rinitis alérgica	Rinosinusitis Pólipos nasales
AF de enf. atópicas	Marcados	Sólo asma
Pruebas cutáneas	Varias positivas	Negativas
IgE total	Elevada	Normal
Pronóstico	Bueno, si se evita el alérgeno	Regular, remisiones raras

Figura 14. Clasificación del asma

Clasificación de las rinitis

El término rinitis se usa para describir enfermedades que cursan con inflamación de la mucosa nasal y que se caracterizan por períodos de descarga nasal, estornudos y congestión, que persisten durante un tiempo de al menos media a una hora diarias.

Las rinitis pueden clasificarse en dos tipos: infecciosas y no infecciosas.

El grupo de las no infecciosas puede ser dividido en rinitis alérgica estacional, rinitis alérgica perenne y rinitis no alérgica crónica. Existe evidencia de que la rinitis no alérgica crónica es un desorden heterogéneo que consta al menos de 2 subgrupos, las rinitis intrínsecas y las rinitis colinérgicas. Las rinitis intrínsecas se diferencian de las colinérgicas por la presencia en las primeras de eosinofilia nasal.

¿Cuál es el papel de los neuroalérgenos en la etiología de las rinitis?

En un estudio realizado por la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica cuyo objetivo era saber la prevalencia de las diferentes enfermedades que se diagnosticaban en los centros de alergia de España, en el cual intervinieron mas de 200 alergólogos, estudiándose más de 4.000 pacientes, se observó que el 78% de las rinitis eran de causa alérgica. De ellas, el 42% se acompañaban de asma bronquial. Por el contrario de los pacientes con rinitis no alérgica (22%) sólo el 17% sufrían de asma bronquial. Estos datos vuelven apuntar a los neuroalérgenos como causa común de inflamación de las vías aéreas tanto altas como bajas.

Neuroalérgenos causantes de rinoconjuntivitis y/o asma bronquial

Ácaros del polvo doméstico

El principal alérgeno del polvo doméstico permaneció en la oscuridad hasta 1967 en que fue sugerido que la

más importante fuente de alergia del polvo doméstico estaba formada por unos ácaros del polvo pertenecientes al género *Dermatophagoides* (Voorhorst R. Spieksma FthM JACI 1967). Estudios posteriores han dilucidado que dos miembros de la familia *Dermatophagoides*, el *D. pteronyssinus* y *D. farinae* son los dos ácaros alérgenos del polvo doméstico más importantes tanto en Europa como en Norte América, aunque otras especies también han sido descritas de ser importantes en en áreas rurales (*Lepidoglyphus destructor*) y determinadas áreas tropicales (*Blomia tropicalis*). Posteriores estudios realizados en Europa, Australia y EE.UU. han corroborado estas observaciones, siendo reconocida la exposición a los ácaros del polvo doméstico (> 100 ácaros/gramo de polvo doméstico) como un factor de riesgo muy importante para el asma bronquial.



Influencia de las concentraciones de ácaros en el polvo doméstico y la prevalencia de asma entre los escolares

Estudio multicéntrico realizado en Lismore (zona costera de Australia muy húmeda), Moree (área seca del interior de Australia) y Los Álamos (desierto del Sur de EE.UU.), entre escolares escogidos al azar. Estudian la presencia de asma, pruebas cutáneas positivas a ácaros y epitelios de gato y µg de alérgenos del grupo I de ácaros por gramo de polvo de sus casas (medido mediante anticuerpos monoclonales). Obsérvese como existe una cerrada correlación entre la presencia de alérgenos de ácaros en el polvo y la prevalencia de sensibilización a los mismos. Igualmente la correlación fue cerrada entre esta última y la prevalencia de asma. Estos datos apuntan a los alérgenos de ácaros como el principal factor de riesgo que condiciona la mayor o menor prevalencia de asma infantil en una determinada área (fig. 15).

Una epidemia de asma ocurrida en Highland Villages en Nueva Guinea fue relacionada con el uso de mantas infestadas con ácaros del polvo doméstico (Dowse GK, et al. The association between Dermatophagoides mites

Perenne	Lismore	Moree	Los Álamos
Niños con asma actual (%)	11,3	8,3	6,3
Población sensibilizada a ácaros (%)	28	26	6
Población sensibilizada a epitelio de gato (%)	6	5	31
Alérgenos de ácaros en el polvo de la casa (media) Grupo I µg/g	83	11	< 0,05

Thomas E Platt-Mills ACAAI 1995

Figura 15.

and the increasing prevalence of asthma in village communities with in the Papua New Guinea highlands. *J Allergy Clin Immunol* 1985;75:75).

Estudios actuales indican que los niveles críticos de alérgenos de ácaros del polvo doméstico que poseen un factor de riesgo para sensibilización y subsiguiente desarrollo de asma está en 2 µg grupo I/gr. Concentraciones por encima de 10 µg grupo I/gr. de polvo doméstico ya representan un factor de riesgo para sufrir asma agudo en personas sensibilizadas (Nelson HS. The importance of allergens in the development of asthma and the persistence of symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 2000 Jun;105:S628-32).

Ácaros y humedad relativa del aire.

Concentración de alérgenos de ácaros en España

Los niveles de los ácaros del polvo doméstico varían con el clima, estación del año y tipo de muebles, no obstante con mucho el factor que más influencia el crecimiento de los ácaros es la humedad. Los pacientes asmáticos alérgicos a los ácaros que viven en casas que disponen de apropiados receptáculos para el crecimiento de los ácaros (ej. muebles tapizados, ropa de la cama, alfombras y especialmente moquetas) presentan un mayor riesgo, especialmente si residen en climas húmedos, pues los ácaros proliferan en la ropa de la cama y en las alfombras, principalmente si la humedad de la casa se encuentra por encima del 55%. Una menor incidencia del asma ha sido encontrada en áreas de alta altitud en Europa (baja humedad), donde en general los niveles de ácaros encontrados en los muebles y en los colchones es menor.

En España la alta humedad del aire del litoral, especialmente del Norte de la península y Canarias favorece la proliferación de ácaros del polvo doméstico. En el mapa vienen representadas las concentraciones de alérgenos de ácaros, µg del grupo I/gr. de polvo doméstico, tomado de las casas de pacientes de la mayoría de las áreas de España (fig. 16).

Factores que incrementan la exposición a los ácaros

1. La utilización de moquetas y la introducción del uso de aspiradores en lugar de la limpieza de alfombras mediante la sacudida fuera de las ventanas, probablemente haya incrementado el nivel de alérgenos de los ácaros en el interior de las casas, pues estos en su mayoría son aerosolizados cuando se pasa la aspiradora. Además el aspirado no es efectivo para extraer eficazmente los ácaros de la ropa de la cama, tapizados, alfombras o moquetas. La aspiración del colchón 4 veces al día sólo es capaz de eliminar el 4% de los ácaros vivos y el 9% de los muertos.

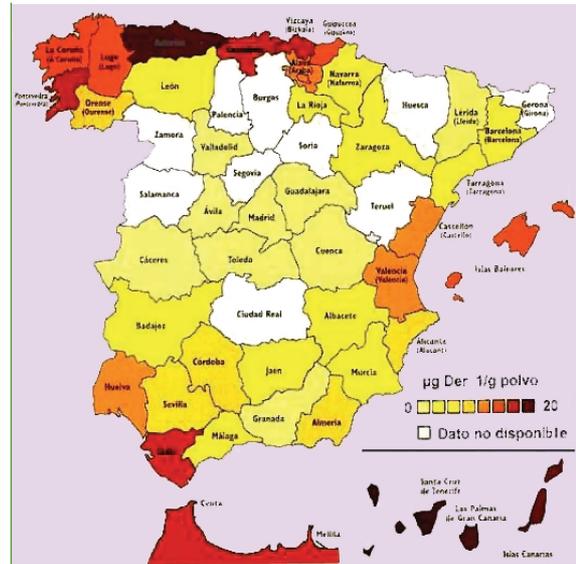


Figura 16. Concentración de alérgenos de ácaros en España Barber y col 1988 Rev Esp Alergol Inmunol Clin Vol 13 ext. nº2. Lab ALK-Abelló.

2. El mayor uso de calefacción central en las construcciones modernas, en lugar de fuentes de calor local, permite que en todos los lugares de la casa existan unas condiciones de temperatura y humedad óptimas para el crecimiento de los ácaros.
3. La introducción de detergentes que pueden ser utilizados en agua fría para limpiar la ropa de la cama ha potenciado también el crecimiento de los ácaros del polvo doméstico, ya que a estos solamente puede matarlos el agua caliente.
4. Las casas modernas con sus sistemas centralizados de ventilación y humidificación para ahorrar energía, especialmente a raíz de la crisis del petróleo de los 70, ha potenciado también la mayor infestación por ácaros del polvo doméstico.
5. La invasión de la TV en las últimas décadas ha propiciado un incremento considerable en el tiempo que los niños permanecen dentro de las casas y por tanto un incremento en la exposición a los antígenos de los ácaros y otros alérgenos del interior de las vivienda.

Aerovagancia de los alérgenos de los ácaros

Los alérgenos procedentes de los ácaros solo pueden ser detectados en le aire durante las actividades que producen turbulencia, tales como pasar el aspirador. Las partículas en las que se encuentras estos alérgenos corresponden a las heces de los ácaros (figura 17) y estas apenas miden 10 µm de diámetro, habiéndose estimado que como

promedio una persona puede inhalar tan sólo unas 200 de estas partículas al día. Estos hallazgos pueden explicar el porqué la mayoría de los pacientes alérgicos a los ácaros no correlacionan la exposición al polvo con sus agudizaciones del asma y es que ciertamente los ácaros tienen mucha más importancia como fuente crónica y acumulativa de alérgenos que causan inflamación-hiperreactividad bronquial que como desencadenantes de crisis agudas de asma.



Figura 17. Partículas fecales

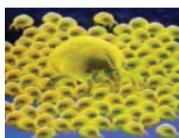


¿Erradicación de los ácaros?

La erradicación de los ácaros se ha tornado una tarea imposible, debido a la ausencia de eficaces acaricidas y su extraordinaria capacidad de proliferación en condiciones ambientales adecuadas.



Un ácaro hembra pone 50 huevos, en 4 días pasa de huevo a larva y en tan sólo 21 días ya está produciendo una nueva generación. Una hembra vive 100 días.



Medidas para reducir la exposición a ácaros

Diferentes estudios de control ambiental, han demostrado la ineficacia de las medidas habituales de limpieza para reducir las concentraciones de ácaros que puedan reducir a su vez los síntomas de asma. Por el contrario, en aquellos estudios en los que se han utilizado medidas específicas de limpieza y de evitación de alérgenos de ácaros (por ej. cubiertas anti-ácaros en los colchones y en las almohadas), han demostrado que estas son efectivas para minimizar la exposición a sus alérgenos y para reducir los síntomas de asma, las necesidades de medicación y la morbilidad de esta enfermedad. Los pacientes que están expuestos a niveles más bajos de ácaros no solamente presentan una mejoría en sus síntomas de asma y necesidades de medicación, sino también en su hiperreactividad bronquial inespecífica. Los pacientes que presentan un asma IgE mediado y en los cuales la sensibilidad a los ácaros del polvo doméstico ha sido demostrada mediante pruebas cutáneas y/o test in vitro son los candidatos para realizar estas medidas preventivas de control ambiental. Se han propuesto que el grado de intensidad de estas medidas ambientales se realicen en función de la severidad del asma y de la capacidad adquisitiva del paciente.

El dormitorio es la habitación más importante para realizar estas medidas de control ambiental, aunque otras

áreas de la casa como el salón de estar que puede contener muebles tapizados o alfombras, pueden ser también importantes.

Las medidas fundamentales para reducir la exposición a los ácaros incluyen:

1. Quitar las alfombras o moquetas de la casa, especialmente del dormitorio y del salón de estar (si el suelo es de contrachapado, considerar el cambiarlo por uno de vinilo o madera), la utilización de pequeñas alfombras que puedan ser lavadas es una alternativa aceptable a las moquetas.
2. Poner cubiertas especiales anti-ácaros (poros < 10 µm) para los colchones y almohadas (estas permiten la transpiración pero no el paso de los alérgenos a su través). Poner una cubierta plástica que encierre el canapé. Eliminar colchones o almohadas viejas y/o de lana. Eliminar peluches de la cama.
3. Lavar la ropa de la cama con agua caliente a 60 °C cada 10-14 días.
4. Reducir la humedad relativa del aire de la casa < 50% mediante la utilización de deshumidificadores y abrir las ventanas durante los días secos (excepto en el caso de que el paciente sea también alérgico a los pólenes), evitar el uso continuado de humidificadores.
5. La aspiración de la casa debe ser realizada por otra persona que no sea el paciente y éste no debe estar durante la misma y los 20 minutos siguientes. Si esto no es posible, el paciente debe utilizar una mascarilla y aspiradores que lleven bolsas de grosor doble y con filtros HEPA en el aire de salida.
6. Si estas medidas no pueden ser cumplimentadas, es recomendable que el paciente cambie de domicilio a una vivienda nueva y seca, libre de moquetas, evitando primeras plantas o sótanos.
7. Utilizar productos acaricidas y kits para la determinación del contenido de ácaros en el polvo de la casa.

Uno de los productos más excretados por los ácaros y otros arácnidos es la guanina, habiéndose descrito una concordancia entre los niveles de ácaros del polvo doméstico y el contenido de guanina en el mismo. En la actualidad están disponibles en el comercio varios tests para que el paciente pueda cuantificar el contenido de guanina presente en el polvo, estos tests pueden ser una alternativa a las técnicas, más complicadas y caras, que cuantifican el contenido de alérgenos de los ácaros del polvo doméstico mediante el uso de anti-

cuerpos monoclonales. No obstante, una excepción serían las casas donde hay pájaros, ya que estos también excretan guanina.

Varios acaricidas han sido estudiados y desarrollados en Europa y Australia, incluyendo benzil benzoato (Acarosan), ácido tánico, bromopol y el nitrógeno líquido. Los benzil benzoatos han sido evaluados en varios estudios controlados y han sido descritos como efectivos a corto plazo. En un estudio en el cual se usó un test semicuantitativo que medía la guanina pudo comprobarse que gracias al uso de la aplicación de este producto se consiguió que las muestras del polvo con concentraciones medias o altas de ácaros pasaran del 66% al 7%. Por el contrario otros estudios han observado una reducción insuficiente tanto en el número de ácaros como de alergenos. En una reciente revisión de la literatura médica sobre la eficacia de las medidas antiácaros, se concluye que las medidas químicas contra los ácaros son hasta la fecha de una eficacia insuficiente como para objetivar una clara mejoría en el asma (Gotzsche PC, House dust mite control measures for asthma (Cochrane Review). *Chocaren Database Syst Rev* 2001;3:CD001187).

Epitelios como neumoalergenos

Los animales domésticos especialmente los gatos y los perros son una causa frecuente de reacciones alérgicas en individuos con rinitis o asma alérgico. Todos los animales de pelo o plumas incluyendo las ratas, ratones, cobayas, hámsters, caballos, vacas y conejos son capaces de inducir reacciones mediadas por IgE. Además los alergenos procedentes de las plumas que pueden actuar como fuente de síntomas, no solo proceden de los pájaros presentes como animales domésticos, sino también de las plumas que se encuentran en los rellenos de los colchones y/o sillones. Los alergenos procedentes de los animales son muy frecuentes en las sociedades modernas, entre un 30-40% de las casas de EE.UU. tienen animales domésticos y prácticamente en cualquier casa (con o sin mascota) se puede detectar pequeñas concentraciones de antígenos de perro y gato. Las pruebas cutáneas a perro y gato se encuentran entre el 18-52% de los pacientes. Entre los profesionales que trabajan con animales de laboratorio, el 19-30% desarrollan síntomas alérgicos por sensibilización a ellos.

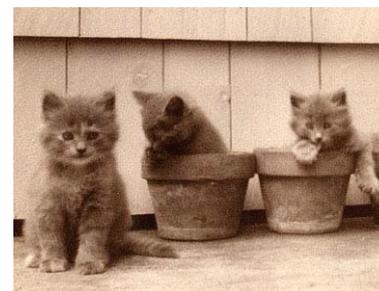
Alergenos del gato

Los pacientes alérgicos al perro y al gato pueden presentar síntomas agudos de asma a los pocos minutos de entrar en viviendas donde habitan animales. Por el contrario los pacientes alérgicos a los ácaros o cucarachas, raramente son conscientes de la agudización de su asma nada más entrar en la casa.

Los alergenos del gato han sido los alergenos de los animales más estudiados y estos difieren ampliamente de los alergenos de los ácaros del polvo doméstico. El tamaño de las partículas y la concentración de los alergenos del gato en el aire varían ampliamente en cada momento, dependiendo principalmente de los sistemas de ventilación y calefacción de la casa. En la mayoría de los casos, la sensibilización al gato es producida en un 90% por un único alergeno del gato denominado Fel d1. Este es producido principalmente en las glándulas sebáceas cutáneas, glándulas salivares y células epiteliales, encontrándose este alergeno en cualquier especie de gato. El tamaño de partícula del alergeno del gato es muy pequeña (10-60% < 2,5 μm) comparado con la del alergeno del ácaro (10 μm). Esta característica puede permitir que éstos, permanezcan suspendidos en el aire durante periodos más prolongados de tiempo y que puedan penetrar por inhalación más profundamente en las vías aéreas, lo cual posiblemente esté relacionado con su mayor potencial para producir asma. En las casas donde hay gatos pueden detectarse niveles de alergenos de 1-3000 $\mu\text{g/g}$ de polvo. Debido a su carga electrostática se adhiere con facilidad a diferentes receptáculos de la casa (colchas, alfombras, sofás o muebles tapizados, paredes) lo que hace muy difícil su erradicación. Además los alergenos son transportado en la ropa, permitiendo la contaminación de escuelas, oficinas, automóviles etc. Niveles de Fel d1 de 100 $\mu\text{g/g}$ de polvo doméstico de aire son capaces de inducir síntomas respiratorios y éstos se pueden encontrar también en viviendas y recintos donde no hay gatos.

Alergenos del perro

La alergia a los perros ha sido descrita de estar implicada en el 56% de los pacientes asmáticos de un grupo de población finlandesa (Vanto T, Koivikko A. Dog hypersensitivity in asthmatic children: a clinical study with special reference to the relationship between the exposure to dogs and the occurrence of hypersensitivity symptoms. *Acta Paediatr Scand* 1983; 72: 571-5), sin embargo poco se conoce de la composición de los alergenos de perro. En contraste con el alergeno de gato donde el componente antigénico mayor ha sido iden-



tificado y aislado, los alergenicos de perro parece corresponder a una compleja mezcla de muchos alergenicos diferentes aunque recientemente se ha descrito un alergenico mayoritario presente de forma variables en 7 especies (Can f1). En casas con un perro se han llegado a detectar concentraciones de 120 µg/g de polvo doméstico. Aunque efectivamente los perros tienen alergenicos comunes, pueden existir diferencias significativas en la respuesta de un paciente a una particular especie de perro o incluso a diferentes perros de la misma especie. Contrariamente a lo que es una creencia popular, no existen especies de perro no alérgica.

Medidas para reducir la exposición a epitelios

El tratamiento de elección para la alergia a los animales es la evitación, incluyendo obviamente la desaparición del animal del interior de la casa. No obstante las consecuencias psicológicas de tal decisión deben ser cuidadosamente sopesadas en cada paciente.

El reciente desarrollo de técnicas específicas de inmuensayo para detectar el alergenico mayoritario del gato, nos permiten conocer fácilmente los cambios en la concentración ambiental del alergenico del gato antes y después de que este se haya quitado de la casa.

Las concentraciones de alergenico de gato disminuyen muy lentamente después de que el gato se haya quitado de la casa, y en general son necesarias que hayan pasado unos 6 meses para poder obtener niveles similares a los que se encuentran en casas donde nunca hubo gatos. Además en algunas casas, los niveles de alergenico de gato permanecen en concentraciones muy altas y durante periodos muy prolongados de tiempo. Estudios preliminares indican que la disminución de las concentraciones de alergenicos pueden ser aceleradas mediante intensas medidas de limpieza, tales como quitar todos los muebles tapizados, moquetas y alfombras, sin embargo la limpieza de estas con sistemas de vapor no han demostrado dar un beneficio adicional con respecto al aspirado normal.

Como los alergenicos pueden permanecer años en el colchón, estos deben ser cambiados o bien cubrirlos con una cubierta impermeable. Cuando a los pacientes se les indica que tienen que quitar el gato de la casa, es conveniente advertirles que el hacer la prueba de quitar temporalmente el gato durante un corto periodo de tiempo (por ej. una o dos semanas), en muchos casos es insuficiente y por tanto no es una prueba concluyente.

En aquellos casos en que el paciente no quiere quitar el animal de la casa debe recomendarse:

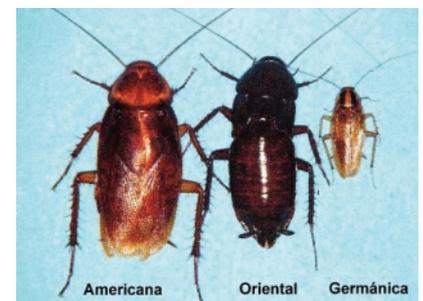
1. Que el animal sea confinado a un determinado área de la casa y siempre fuera del dormitorio.
2. Colocar limpiadores del aire con filtros de alta captación (HEPA) o filtros electrostáticos especialmente en el dormitorio. Estos disminuyen significativamente el contenido de alergenicos, aunque en algunos estudios por el contrario no se objetiva mejoría clínica.
3. Deben eliminarse las alfombras y moquetas ya que actúan como reservorios de alergenicos.
4. Cambiar o poner cubiertas impermeables al colchón y almohada.
5. Por el contrario otras maniobras previamente muy recomendadas, como el lavar semanalmente a la mascota para disminuir las concentraciones de alergenico que puede desprender al aire y/o utilizar ácido tánico (para desnaturalizar los alergenicos) presentan un efecto muy reducido en el tiempo e insuficiente, por lo que no deben recomendarse de forma rutinaria.

Cucarachas como neumoaergenicos

Los alergenicos procedentes de las cucarachas han sido identificados como una causa importante de rinitis y asma alérgico. En un estudio donde se examinaron un amplio grupo de pacientes asmáticos residentes en el interior del medio urbano de la ciudad pudo encontrarse que la sensibilización a las cucarachas actuaba como un factor de riesgo tan importante como los ácaros del polvo doméstico.

Las pruebas cutáneas positivas a la cucaracha aparecen entre el 20 al 53% de los paciente alérgicos y entre el 49 al 61% de los pacientes asmáticos. Aunque existen 3500 especies de cucarachas, solamente tres de ellas han sido descritas como capaces de inducir la producción de anticuerpos IgE específicos,

la *Periplaneta americana*, la *Blattella germanica* y la *Blatta orientalis*. Los alergenicos mayoritarios han sido identificados en las secreciones digestivas y cuerpo de la cucarachas. *Bla g1* es el antígeno mayoritario de la *Blattella germanica* y el umbral de sensibilización se ha establecido en *Bla g1* 8 µg/gr. de polvo el cual se ha detectado en el 50% de los dormitorios de los niños asmáticos que viven en las casas del interior de la ciudad. Los alergenicos de las cucarachas se encuen-



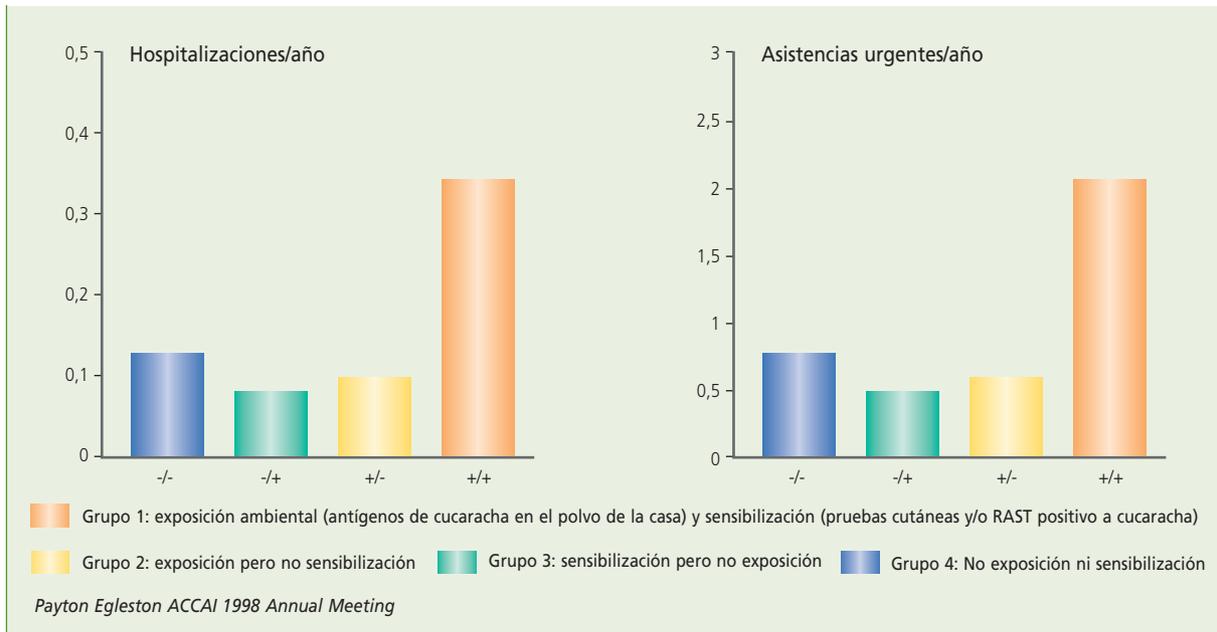


Figura 18. Correlación entre sensibilización y exposición a las cucarachas y las agudizaciones del asma

tran principalmente en los cajones y polvo del suelo de las cocinas, aunque también en baños, dormitorios, sofás y sábanas. La exposición es especialmente alta en las casas de apartamentos, viviendas de baja calidad y/o antiguas. Curiosamente entre un 20-48% de las casas sin aparente infestación por cucarachas, presentan detectables concentraciones de estos antígenos.

Las partículas aeroalergénicas de cucaracha se asemejan a la de los ácaros, pues tienen más de 10 µm de diámetro y se detectan principalmente durante las turbulencias (aunque también están presentes en el aire sin turbulencias).

En la figura 18 se exponen los resultados de un estudio donde se ha objetivado un correlación significativa entre las hospitalizaciones por asma y la presencia de pruebas cutáneas y niveles altos de antígenos de cucaracha en el polvo de la casa de los pacientes, especialmente el procedente de la ropa de la cama. El número de hospitalizaciones por asma y asistencias en urgencias en el Hospital Johns Hopkins, realizadas en un año por un grupo randomizado de pacientes, se ha subdividido en 4 grupos en función de:

- Grupo 1: exposición ambiental (antígenos de cucaracha en el polvo de la casa) y sensibilización (pruebas cutáneas y/o RAST positivo a cucaracha) (barra naranja)
- Grupo 2: exposición pero no sensibilización (amarilla)
- Grupo 3: sensibilización pero no exposición (verde)
- Grupo 4: No exposición ni sensibilización (azul)

Obsérvese como el grupo 1 triplica en hospitalizaciones al resto.

Medidas para reducir la exposición a cucarachas

La eliminación de la infestación por cucarachas suele necesitar intensas y repetitivas maniobras de exterminio, las cuales requieren el uso de sustancias químicas irritantes y tóxicas como los insecticidas órgano fosforados y por tanto es preferible que éstas sean realizadas por desinsectadores profesionales. No obstante algunos estudios no han encontrado que la desinsectación del apartamento, disminuya de una forma eficaz el contenido de alergenios de cucaracha del interior de la vivienda.

A pesar de ello se debe recomendar las siguientes medidas para intentar reducir la exposición a los antígenos de cucaracha:

- Exterminar con trampas y pesticidas (realizado por profesionales)
- Aspirado y limpieza húmeda de toda la casa
- Mantener la basura fuera de la casa y eliminarla diariamente
- Lavar diariamente los platos (los restos de grasa son una fuente importante de comida)
- Guardar la comida en contenedores plásticos herméticos

- Sellar las rendijas y otras puertas de entrada
- Eliminar posibles suministros de agua para las cucarachas (goteo procedente del refrigerador, grifo o vajilla)

Hongos de exterior como neuroalergenos

Desde un punto de vista clínico, los hongos causantes de asma se dividen generalmente en hongos del interior y del exterior de las viviendas. Los hongos del exterior más comunes son la *Alternaria* y *Cladosporium*. Los hongos del exterior crecen en las plantas y vegetación en descomposición presentes en el suelo, predominando por tanto comunidades rurales y granjas especialmente en aquellas donde se almacene heno. Las concentraciones de hongos se ven afectadas por la temperatura, el viento, la lluvia y la humedad. La lluvia puede temporalmente disminuir los recuentos de esporas de hongos, pero éstos rápidamente ascienden cuando finaliza. Generalmente es de final de primavera a otoño cuando se encuentra el máximo pico de esporas (fig. 19).

Alternaria como neuroalergeno

En un estudio epidemiológico realizado en EE.UU. que incluyó más de 17.000 pacientes se observó una prevalencia de pruebas cutáneas positivas a *Alternaria* de 3,5%. Obviamente no todos eran alérgicos (sensibilizaciones subclínicas) pero el hecho de estarlo se asoció con una prevalencia de asma 5 veces mayor. La sensibilización a *Alternaria* se ha asociado también con las agudizaciones muy graves de asma.

Alternaria como causa de asma de riesgo vital

En un estudio de la Clínica Mayo, pudieron observar que entre 11 pacientes (11-25 años de edad) que habían sido ingresado en la UVI por asma y que habían requerido intubación y ventilación mecánica, la prevalencia de sensibilización a *Alternaria* era significativamente mayor que en el grupo control (pacientes con asma sin ingreso en UVI) (91% versus 31%). Además los ingresos en la UCI coincidieron con el periodo álgido de esporas de *Alternaria* en la atmósfera (Junio-Noviembre). Dos de los de los pacientes murieron durante el ataque de asma. Después de ajuntar la edad, se encontró que la sensibilización a *Alternaria* suponía un incremento del riesgo de sufrir parada respiratoria por asma en 200 veces (fig. 19).

Hongos de interior como neuroalergenos

Los hongos de interior de las viviendas también se han incriminado como causa de asma. Los más importantes son el *Aspergillus* (foto al electrónico) y *Penicillium*,

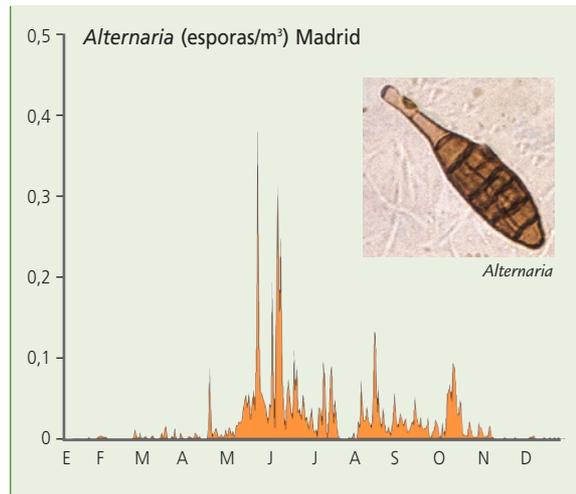


Figura 2. Concentraciones de esporas de *Alternaria* medidas en Madrid con un colector Burkard y expresadas en medias diarias (esporas/m³ de aire)

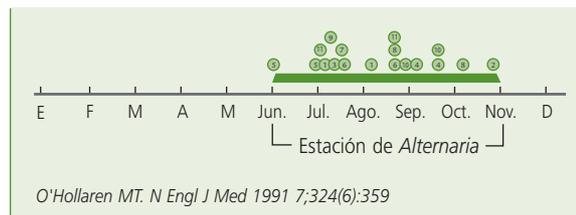


Figura 19. Período de paradas respiratorias por asma en un grupo de jóvenes adultos

(manchas blancas del racimo de uvas) aunque los niveles de *Alternaria* en el interior de las casas también está recibiendo atención en los últimos tiempos.

La cantidad de hongos en el interior de las viviendas depende de varios factores, incluyendo la antigüedad de la casa, materiales aislantes utilizados, sistema de calefacción y el uso de humidificadores y acondicionadores de aire. La oscuridad, la humedad y la falta de ventilación favorecen el crecimiento de los hongos. La cocina y el cuarto de baño suelen ser los lugares más contaminados por hongos. La calefacción central y los sistemas de humidificación y refrigeración también son fuentes potenciales de crecimiento de hongos, aunque el aire acondicionado generalmente reduce la humedad y por tanto el crecimiento de hongos.



Medidas para reducir la exposición a hongos

A continuación se describen una serie de medidas para disminuir la exposición a los alergen^{os} fúngicos, aunque su eficacia clínica queda todavía por demostrar:

- Prevenir la infiltración de esporas, cerrando puertas, ventanas y usando aire acondicionado
- Disminuir la humedad de la vivienda mediante la utilización de:
 - Deshumidificadores
 - Arreglando las goteras (techo, cañerías etc.)
 - Aumentando la ventilación del baño y cocina
 - Usando aire acondicionado (especialmente durante las estaciones de mayor humedad)
- Limpiar y eliminar el material contaminado por hongos (papel de la pared). Utilizar lejía y soluciones antifúngicas
- Usar limpiadores del aire con filtros HEPA
- Mantener calientes todas las habitaciones de la casa
- Usar máscaras con filtros HEPA cuando se limpia el material contaminado por hongos

Pólenes como neumoalergenos

Los alergen^{os} de los pólenes que desencadenan rinoconjuntivitis y/o asma, corresponden a los procedentes de los árboles y plantas que polinizan a través del aire (polinización anemófila) y no a través de los insectos (polinización entomófila).

Las plantas anemófilas son las que contribuyen en la carga atmosférica de pólenes que por tanto de forma inadvertida podemos respirar. Por el contrario las plantas entomófilas al no verter el polen al aire difícilmente pueden producir ninguna alergia respiratoria. El 80% de las plantas son entomófilas y se caracterizan por tener flores de colores vivos con pétalos vistosos y ser aromáticas para así atraer la atención de los insectos. Ejemplos de plantas entomófilas son las rosas, los claveles, hortensias, geranios o las mismas margaritas que podemos ver en la figura 20. Las flores de las plantas anemófilas apenas son vistosas siendo un claro ejemplo los *Dactylis* (gramíneas de crecimiento espontáneo) que se ven en la parte superior de la figura 20.



Margaritas



Dactylis



Granos de polen de 20-50 µm

Figura 20. Pólenes de plantas anemófilas (sin pétalos)

Los granos de polen contienen en su interior células espermáticas y son producidos obviamente por el aparato reproductor masculino de las flores. Su función es la de transportar estas células espermáticas al aparato reproductor femenino para producir la fecundación y la formación del fruto. Hay que tener en cuenta que tan solo una espiguilla de gramínea puede producir más de 50.000 granos de polen, cuyo aspecto cuando se ve junto (por ejemplo en el interior de las anteras [parte del androceo que contiene el polen]) es el de un polvillo amarillo, pero por el contrario cuando este se encuentra disperso en el aire, es invisible al ojo humano siendo necesario para verlo un microscopio (suele oscilar 20-50 µm). Es curioso como los pacientes suelen confundir los pólenes con las pelusillas blancas que aparecen en mayo y que no son más que semillas con pelosidades producidas por los chopos y otras plantas, es frecuente que los pacientes atribuyan sus síntomas

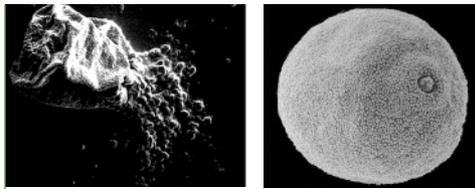


Figura 21. Microgránulos de almidón

a estas pelusillas de los chopos, cuando el verdadero responsable es el invisible polen de las gramíneas que aparece en la atmósfera en esa misma época.

A pesar de que el tamaño de los granos de polen (> 20 µm) es aparentemente muy grande como para poder alcanzar con facilidad las vías aéreas intrapulmonares, la relación existente entre las concentraciones de pólenes y la presencia de síntomas de asma es evidente.

Knox y colaboradores tratando de indagar el mecanismo por el cuál el polen causa el asma bronquial, ha demostrado que los granos de polen de gramíneas (*Lolium*) se rompen por choque osmótico y que cada uno de estos granos libera al medio ambiente aproximadamente 700 microgránulos de almidón (fig. 21). Estos gránulos de almidón (leucoplastos) de un diámetro inferior a 5 micras pueden penetrar fácilmente en las vías respiratorias distales y si bien su concentración atmosférica es apreciable durante toda la estación, esta se incrementa unas 50 veces durante precipitaciones lluviosas. Los autores australianos han demostrado que estos gránulos de almidón del polen del *Lolium* contienen el alergeno Lol p 5, siendo capaces estos gránulos de producir pruebas cutáneas y provocaciones bronquiales positivas en pacientes con asma polínico. Estos gránulos de almidón pueden explicar los días epidémicos de asma ocurridos en Melbourne en 1.987 (incremento en cinco veces del número de asistencias hospitalarias por asma) y en 1.989 (277 asistencias en urgencias por asma en lugar del promedio de 26) y en Londres durante 1.994. El denominador común de esas tres epidemias fue la presencia de una tormenta durante la polinización de las gramíneas. Las concentraciones de gramíneas atmosféricas eran altas antes de la tormenta y aunque estas descendieron por el efecto de la lluvia, por el contrario las pequeñas partículas (< 5 micras) se mantuvieron (Londres), o se incrementaron (Melbourne) durante algún tiempo después de que la tormenta se hubiera iniciado.

Pólenes en la atmósfera de Madrid

Los pólenes alergénicos varían según la vegetación y el clima. En la figura 22 puede verse un calendario polínico elaborado con los 18 tipos principales de pólenes impactados en nuestro colector de Madrid. Cada tipo contribuye al menos en el 0,4 % de los pólenes totales anuales, representando estos 18 tipos el 95% de todas las obser-

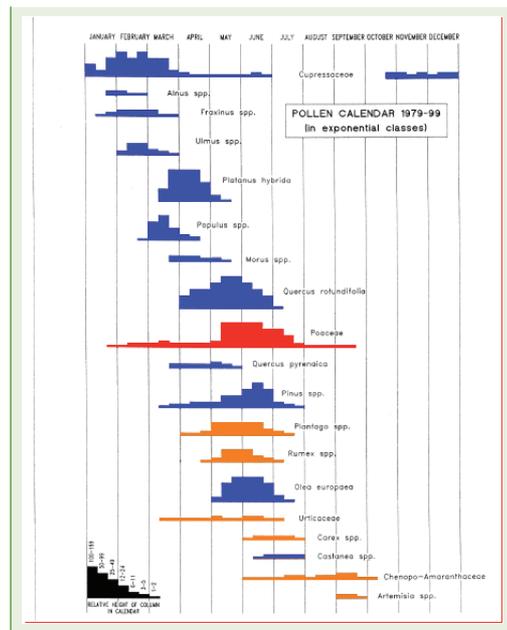


Figura 22. Pólenes en la atmósfera de Madrid (21 años de observación [1979-1999])

vaciones y teniendo por tanto un valor descriptivo de la flora anemófila de la ciudad de Madrid. En general los pólenes de árboles (azul) son los predominantes durante el invierno y principios de la primavera, los pólenes de las gramíneas (rojo) durante la primavera y los de las “malezas” (naranja) durante el verano y otoño.

Asistencias en urgencias por asma y pólenes de gramíneas

Los pacientes con asma polínico pueden presentar agudizaciones bruscas y recortadas sólo durante períodos muy específicos del año. Por ejemplo en Madrid donde cada año se produce un intenso pico de polinización de las gramíneas entre la segunda semana de mayo y segunda de Junio, éste se acompaña de un intenso pico en las asistencias por asma en los servicios de urgencias.

En la figura 23 viene representado el número de agudizaciones de asma atendidas en el servicio de urgencias

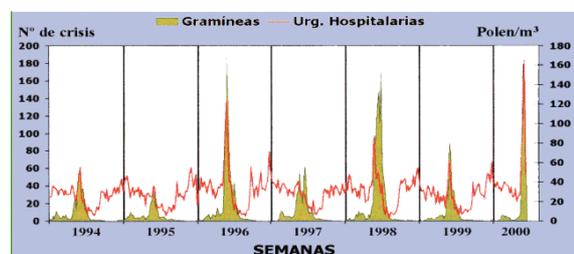


Figura 23. Asistencias en urgencias por asma y pólenes de gramíneas. Boletín epidemiológico de la comunidad de Madrid Mayo-Junio 2000 (supl.) 2000;6:37



Figura 24. Estaciones del Comité de Aerobiología y colectores

del Hospital Gregorio Marañón (Madrid) y su correlación con los recuentos de pólenes de gramíneas (red Palinocam de Madrid) (datos semanales).

Obsérvese como las semanas epidémicas de asma ocurren principalmente durante las primaveras de años altos en pólenes de gramíneas (1996, 1998 y 2000).

Los pacientes deben ser informados sobre el comienzo duración y finalización de aquel o aquellos pólenes inductores de su asma, para que de esa manera sepan cuando deben de iniciar y finalizar las medidas de evitación y tratamiento medicamentoso. Los recuentos diarios de pólenes que se dan en los medios de comunicación también pueden ser de ayuda para este objetivo, y permiten que tanto los pacientes como los médicos puedan entender mejor las grandes variaciones geográficas e interanuales en la intensidad de los síntomas alérgicos. El Comité de Aerobiología de la Sociedad Española de Alergia viene facilitando los recuentos de pólenes desde hace más de 20 años. En la actualidad se puede acceder con facilidad a ellos en <http://www.polenes.com>. En la figura 24 vienen representados los colectores de pólenes utilizados Hirst spore trap (1973-80) (foto de la izquierda) y Burkard spore trap (desde 1981).

Pólenes alérgicos en España

Los pólenes más importantes productores de polinosis en España son (fotos de izquierda a derecha [fig. 25]) los procedentes de los cipreses en Enero-Marzo, el abedul en Abril (macizo galaico), las gramíneas (Abril-Julio) (foto *Trisetum paniceum*) y olivo en Abril-Junio, la Parietaria

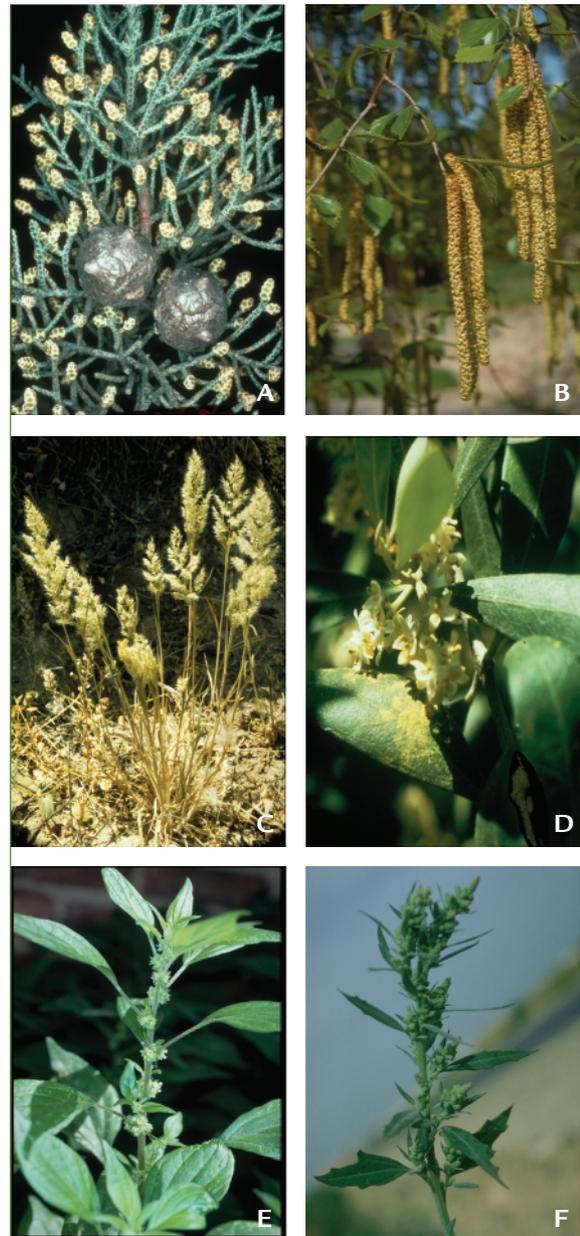


Figura 25. Pólenes alérgicos en España

- A. Cipreses
- B. Abedul
- C. Gramíneas
- D. Olivo
- E. Parietaria
- F. Chenopodium

de Abril-Julio y el *Chenopodium* de Julio-Septiembre. Por áreas geográficas la primera causa de polinosis son las gramíneas en el Centro y Norte de la península, el olivo en el Sur (Jaén, Sevilla, Granada, Córdoba) y la Parietaria en las regiones costeras mediterráneas (Barcelona, Murcia, Valencia).

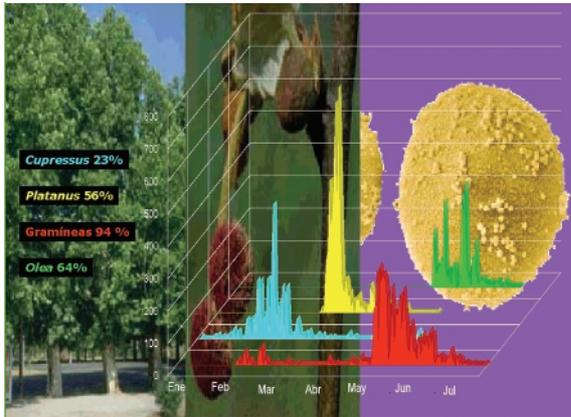


Figura 26. Pólenes más alergénicos en Madrid.

En la figura 26 vienen representados los cuatro tipos de pólenes más alergénicos en Madrid. En la izquierda puede apreciarse la prevalencia de pruebas cutáneas positivas entre los pacientes con polinosis de Madrid. En la derecha las concentraciones atmosféricas y su periodo de polinización. La fotografía corresponde al *Platanus hispanica*, una causa frecuente de asma bronquial en Madrid durante los meses de Marzo-Abril (Varela, Subiza et al. *JACI* 1997;100[6 Pt 1]:748-754).

Medidas para reducir la exposición a pólenes

- Mantener las ventanas cerradas incluso por la noche. Utilizar aire acondicionado con filtros.
- Disminuir las actividades al aire libre durante las 5-10 de la mañana (emisión de pólenes) y de 7-10 de la tarde (periodo de descenso del polen desde lo alto de la atmósfera, al enfriarse el aire).
- Mantener cerradas las ventanillas cuando se viaja en coche. Poner filtros al aire acondicionado del automóvil.
- Permanecer el mayor tiempo posible dentro de casa durante los días de mayores concentraciones de pólenes. Durante el período álgido de polinización evitar salir, sobre todo los días de viento.
- Tomarse las vacaciones durante el período álgido de polinización, eligiendo una zona libre de pólenes (por ej.: la playa o cumbres nevadas).
- Evitar cortar el césped o tumbarse sobre él.
- No secar la ropa en el exterior durante los días de recuentos altos. El polen puede quedar atrapado en ella.
- Ponerse gafas de sol al salir a la calle.

Utilidad clínica de los antihistamínicos

Los antagonistas de los receptores H₁ por vía oral son ampliamente utilizados para tratar y/o prevenir los síntomas de las enfermedades alérgicas especialmente la rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica y urticaria aunque también son usados en la dermatitis atópica, reacciones a las picaduras de insectos y reacciones anafilácticas y anafilactoides.

- Acumulan más de 50 años de experiencia
- Son preferidas la preparaciones no sedativas
- A menudo se dan combinados con descongestionantes

Su eficacia se incrementa si su tratamiento se inicia antes de la exposición al alérgeno (por ejemplo antes del comienzo de estación polínica) y éste se mantiene durante todo el periodo de exposición.

Clasificación

Los anti H₁ son generalmente clasificados por su grado de sedación y estructura química (substitución de cadena lateral específica) en:

- Antihistamínicos sedativos (1º generación)
 - Dexclorfeniramina, clemastina, azatadina, mequitazina
- No sedativos (2º generación)
 - Mizolastina, astemizol, terfenadina, loratadina, cetirizina, ebastina, fexofenadina y desloratidina.

Mecanismo de acción

- Antagonistas de los receptores H₁
- La acción de los nuevos agentes puede ser más compleja que la simple fijación competitiva a los receptores H₁
 - Ellos pueden actuar sobre componentes de la respuesta inflamatoria
 - Liberación de histamina
 - Generación de moléculas de adhesión
 - Influjos de células inflamatorias
 - Formación de leucotrienos (inhibiendo la 5 lipo-oxigenasa) (sólo la mizolastina)

Efectos adversos de los antihistamínicos de 1ª generación

Los efectos adversos están asociados con su capacidad de penetrar en el SNC y sus efectos anticolinérgicos y antiserotonina que incluyen:

- Sedación
- Deterioro psicomotor/cognitivo
 - Puede ser evidente sin obvia sedación
 - Necesario advertir a los pacientes sobre su peligro cuando se conduce
- Confusión
- Irritabilidad
- Cambios en el apetito
- Sequedad de boca
- Retención urinaria

Efectos adversos de los antihistamínicos de 2ª generación

Tienen una pobre penetración en el SNC, siendo muy pequeña su actividad bloqueante anticolinérgica y antiserotonina. El resultado es que tienen menos efectos adversos.

Su mínima capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica está relacionada con su:

- Lipofobicidad
- Gran peso molecular
- Carga electrostática

En estudios clínicos, la administración de dosis estándar de antihistamínicos no sedativos resultó en:

1. No incremento en los efectos sedativos comparados con el placebo
2. No potenciación de los efectos en el SNC producidos por el alcohol o diacepan
3. No efectos adversos en la capacidad psicomotora y/o cognitiva

El astemizol y la terfenadina pueden incrementar el intervalo QT habiéndose descrito casos aislados de arritmias ventriculares, incluyendo torsades de pointes. Por ello están contraindicado en pacientes con arritmias, bradicardia y enfermedades cardíacas clínicamente significativas o en pacientes que estén tomando antibióticos macrólidos o antifúngicos imidazólicos sistémicos (ketoconazol). En relación a los efectos cardíacos de mizolastina, a diferencia de los dos anteriores, no se ha asociado con arritmias cardíacas.

Antihistamínicos tópicos

Los antihistamínicos tópicos son efectivos para tratar:

- Los síntomas oculares agudos de la conjuntivitis alérgica
 - Particularmente para mejorar el prurito ocular
 - Tienen una rápido comienzo de acción
- Los síntomas de la rinitis alérgica
 - Los spray antihistamínicos (intranasales) tópicos (tienen absorción sistémica y pueden ser parcialmente sedativos) (pueden tener sabor amargo).

Uso en la urticaria

Son el tratamiento de primera elección para el manejo de la urticaria y/o angioedema

Son preferidos los anti H₁ no sedativos

En la urticaria crónica los anti H₁ pueden generalmente:

- Reducir el prurito
- Minimizar las lesiones (habones, eritema)
- Permitir a los pacientes una razonable confortabilidad y actividad normal

Puede ser útil añadirles otra medicación:

- Antihistamínicos H₂ (ranitidina)
- Antidepresivos tricíclicos (doxepina)
- Modificadores de la vía de los leucotrienos. Aunque más estudios son necesarios para asestar su papel real en esta terapia.

Si el paciente no responde a un tratamiento convencional con antihistamínicos, debe considerarse referirlo a un especialista en alergia/inmunología o dermatología para su evaluación y manejo concomitante.

Rinitis alérgica

Tratamiento de 1ª elección para las rinitis que cursan sólo con síntomas esporádicos.

- Son preferidos los anti H₁ no sedativos
- Actividad antagonista de los receptores H₁
 - Bloquean los síntomas producidos por la histamina
 - Rinorrea
 - Prurito
 - Estornudos
- Tienen un rápido comienzo de acción (por ejemplo 1 hora con mizolastina)
- Pueden reducir los síntomas asociados en ojos y faringe.
- Generalmente considerados inefectivos para tratar la congestión nasal a excepción de la mizolastina.