

Los aeroalérgenos

como factor condicionante de la alergia respiratoria

Unidad 6. Epitelios: perro, gato

Enrique Alberto Scorza Gutiérrez.

Servicio de Alergia. Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi.

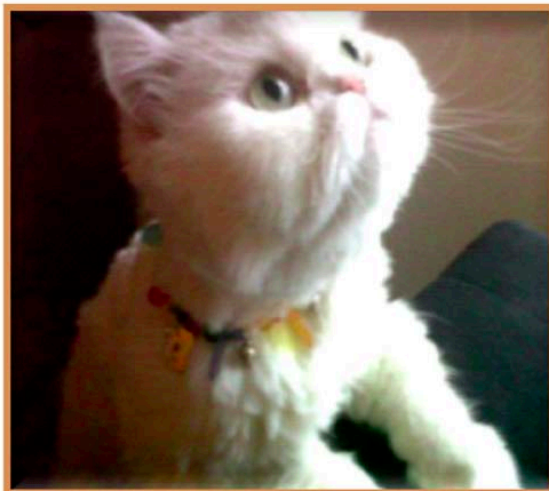
E-mail: enriquescorza@yahoo.es

INTRODUCCIÓN

Los animales con pelos o plumas pueden condicionar la presentación de una hipersensibilidad alérgica en individuos predispuestos genéticamente.

- Se han descrito en algunas series hasta 366 especies de animales diferentes capaces de producir patología alérgica en los humanos¹.
- Los gatos (*Felis domesticus*) (**Figura 1**) y los perros (*Canis familiaris*) (**Figura 2**) son los dos animales de compañía preferidos por los humanos en el mundo entero, por lo que se entiende que sean, predominantemente, los que producen mayor incidencia de rinitis y asma en los individuos.

Figura 1. Gatos (*Felis domesticus*)



Los aeroalérgenos

como factor condicionante de la alergia respiratoria

Figura 2. Perros (*Canis familiaris*)



En España el 5,7% de la población se considera alérgica a los epitelios de animales.

- Las pruebas cutáneas con extractos de perro o gato son positivas entre el 18-52% de los pacientes².
- El gato está presente en el 20% de los hogares del mundo occidental, aunque es más frecuente la presencia del perro.
- **Los síntomas más graves suelen presentarse en los pacientes alérgicos a los gatos.** Se desconoce si es debido a la fuerza de la reacción alérgica, a las cantidades de alérgenos en el aire, o al tamaño de las partículas³.
- Los pacientes alérgicos al perro y al gato pueden presentar **síntomas agudos de asma a los pocos minutos** de entrar en viviendas donde habitan dichos animales.
- Por el contrario, los pacientes alérgicos a otros alérgenos, como ácaros y cucarachas, rara vez perciben una reagudización de su asma de un modo tan agudo, incluso aún cuando los niveles de exposición alérgica sean elevados⁴.



Los aeroalérgenos

como factor condicionante de la alergia respiratoria

El **alérgeno principal del gato es el Fel d 1**, que está presente **hasta en el 80%** de los individuos sensibilizados a gato, y se asocia tradicionalmente a la enfermedad alérgica en la mayoría de los casos.

- Muy frecuentemente, resulta difícil persuadir a los pacientes alérgicos y/o a sus familiares con gatos en el domicilio, de aplicar medidas de evitación completa como sería la retirada del animal de la residencia familiar.
- Es conocido, que una vez que se consigue esta medida, las concentraciones de alérgenos disminuyen de forma progresiva, pudiendo ser necesario un tiempo de hasta cuatro meses, para que las concentraciones de Fel d 1 alcancen una concentración de 8 ug/g⁴.
- Por ello, no es excepcional que algunos individuos desarrollen síntomas de alergia incluso cuando los animales han sido retirados del domicilio.

ALÉRGENOS DEL GATO

Se han identificado 7 alérgenos en el gato, **siendo el más importante el Fel d 1**, que es el alérgeno mayoritario.

- **Fel d 1:** se produce principalmente en la saliva del gato, pero también en las glándulas sebáceas dérmicas⁵ y, en menor cantidad, en las glándulas lacrimales.
 - Se compone de dos heterodímeros de 17 kd, que unidos forman una molécula de 38 kd.
 - Cada heterodímero está formado por dos cadenas polipeptídicas, de 70 aminoácidos la cadena 1 y 90-92 la cadena 2, unidas entre sí por puentes disulfuro.
 - Cada cadena tiene 3 residuos de cisteína y la cadena 2 está glicosilada. Se ha identificado la cadena completa de ADN⁶.
 - Su producción está regulada a nivel hormonal y las concentraciones varían entre machos y hembras, siendo los machos los que presentan niveles más elevados⁷.



Los aeroalérgenos

como factor condicionante de la alergia respiratoria

- La estructura cristalina de Fel d 1 recombinante también tiene semejanzas significativas con la uteroglobina, que es una molécula parecida a las citocinas, con propiedades anti-inflamatorias e inmunorreguladoras⁸.
- **Fel d 2:** es una proteína sérica de 66kDa que corresponde a la albúmina⁸.
- **Fel d 3 (cistatina):** se encuentra en la piel y tiene 11 kDa, y su función es similar a la de la cistatina, englobada en la familia de los inhibidores de cisteín proteasa.
- **Fel d 4:** tiene 22 kDa con función lipocalina.
- **Fel d 5:** tiene 400 kDa y corresponde a la IgA.
- **Fel d 6:** tiene de 800- 1000 kDa y corresponde a la IgM.
- **Fel d 7:** tiene 150 kDa y corresponde a la IgG.

ALÉRGENOS DE PERRO

Los alérgenos de perro se encuentran **en la caspa, la orina y el suero**. Se han descubierto hasta la fecha 5 alérgenos.

- **Can f 1:** es una lipocalina de 25 kDa, las lipocalinas son proteínas altamente solubles que están presentes en fluidos y secreciones, siendo su función la de unir y transportar pequeños ligandos, transportando pequeñas moléculas hidrofóbicas como las feromonas. La sensibilización a Can f 1 se encuentra **en más del 50% de los pacientes alérgicos a perros**.
 - Can f 1 se encuentra en la **caspa, pelo, y saliva**, y se produce en las células epiteliales de la lengua⁹. Se han encontrado menos cantidad de Can f 1 en algunas razas de perros, como el *Labrador retriever* y en los machos¹⁰. Hay pruebas también de que un alérgeno del perro reacciona de forma cruzada en el 25% de los pacientes alérgicos a Fel d 1¹¹.
- **Can f 2:** es una lipocalina de 27 KDa, se encuentra en la **caspa y saliva** y es secretado por las glándulas parótidas⁹.



Los aeroalérgenos

como factor condicionante de la alergia respiratoria

- **Can f 3:** tiene 66 kDa, corresponde a la albúmina, presente en **suero, epitelio y saliva**. Es reconocida por **el 25% de sujetos alérgicos a perros**, siendo un importante alérgeno de reacción cruzada con otros animales.
- **Can f 4:** es un alérgeno presente en el epitelio de 18 kDa.
- **Can f 5:** es un alérgeno mayoritario en la **orina** del perro de 28 kDa, identificado como una calicreína prostática, que también se detecta en la caspa. Es reconocido **en el 70% de los sujetos alérgicos a perro** y tiene reactividad cruzada con el antígeno específico prostático humano.

Un tercio de los pacientes reaccionan a Can f 2 o a la albúmina Can f 3.

IMPLICACIONES CLÍNICAS

La enfermedad alérgica en general produce un impacto importante en la calidad de vida de los paciente, que se puede reducir hasta en un 70-80% respecto a la población general, debido a las alteraciones de sueño, irritabilidad, falta de concentración, limitación en el esfuerzo, deterioro en el rendimiento escolar y laboral, asistencia a consultas médicas y de urgencias, etc.

- La alergia a animales constituye un gran problema sanitario que afecta a propietarios y a sus familiares, pero también a personas que trabajan al cuidado e investigación con animales, implicando en este colectivo a más de la tercera parte, de los cuales un 10% desarrolla asma¹².
- La probabilidad de que los pacientes sufran síntomas de asma y que éstos sean graves es mayor cuanto más elevados sean los niveles de alérgenos ambientales de estos animales en el interior de las viviendas.
- Los alérgenos de los animales se transportan en diminutas partículas, algunas de ellas inferiores a 5 micras, por lo que permanecen suspendidas en el aire durante largos periodos de tiempo, dispersándose con gran facilidad en el medio ambiente.



Los aeroalérgenos

como factor condicionante de la alergia respiratoria

- Además se pueden transportar en la ropa, el pelo de las personas, acumulándose en escuelas, transportes, y edificios públicos o incluso casas donde no hay animales, alcanzando concentraciones suficientemente elevadas para dar origen al desarrollo de sensibilización y ocasionar síntomas respiratorios en personas alérgicas¹².
- La caspa de los animales permanece flotando en el aire durante largos períodos de tiempo antes de depositarse:
 - Por este motivo, cuando una persona alérgica visita una vivienda en la que habitualmente se encuentra un animal al que se encuentra sensibilizado, puede inhalar las partículas alérgicas generadas por él y experimentar los síntomas respiratorios, aunque no esté presente en ese momento.
 - También puede ocurrir en lugares abiertos donde ha estado previamente el animal.
- **Estudios recientes** han demostrado que hogares con gato presentan niveles de Fel d 1 superiores a los necesarios para inducir una respuesta alérgica, y que los niveles de IgE específica frente a Fel d1 están relacionados con la inflamación de la vía respiratoria y el asma¹³.
 - De acuerdo con ello, los niños pueden desarrollar tolerancia, que podría ser de larga duración.
 - No obstante este desarrollo de tolerancia ante la exposición temprana puede no darse en las familias atópicas¹⁴.
- **Recientes estudios** en cuanto a la incidencia, realizados por sexos mostraron que **las niñas tenían niveles más elevados que los niños de anticuerpos IgE frente a alérgenos de perro y gato**, no observándose ninguna diferencia para el alérgeno Der p 1¹⁵.
- Por otra parte, **otros estudios recientes** confirman las observaciones anteriores al evidenciar que **altas exposiciones de Fel d 1 pueden inducir diferentes formas de respuesta inmune**, que incluyen anticuerpos IgG y IgG4 frente a Fel d 1, lo cual debería ser entendido como una forma de tolerancia¹⁶.



Los aeroalérgenos

como factor condicionante de la alergia respiratoria

Por tanto, **la exposición continuada a epitelio de gato puede desarrollar una tolerancia clínica** en la cual los síntomas no son los suficientemente intensos, a pesar de mantener los test cutáneos positivos.

IMPLICACIONES TERAPEÚTICAS

Como en el caso de otros alérgenos, en los epitelios de gato y perro, la práctica terapéutica se fundamenta en los siguientes aspectos:

- las medidas de higiene ambiental encaminadas a disminuir los niveles de exposición alérgenos,
- el tratamiento farmacológico, y
- el tratamiento etiológico mediante inmunoterapia específica.

El tratamiento idóneo en un paciente alérgico a un animal es retirarlo de la vivienda y evitar su contacto¹².

- Retirar el animal parece sencillo, pero a menudo no lo es tanto, debido a los lazos afectivos que se establecen entre el animal y su dueño sobre todo en el caso de los gatos.
- En el caso de los veterinarios, trabajadores de granjas, animalarios o investigadores, la evitación es casi imposible.

En cualquier caso, como en otras manifestaciones respiratorias de la enfermedad alérgica, se debe utilizar **tratamiento farmacológico diario** para evitar la inflamación de las vías respiratorias:

- Entre ellos se cuenta con corticosteroides inhalados y en forma de aerosoles nasales.
- También pueden utilizarse antihistamínicos orales, nasales o en colirios, y broncodilatadores inhalados¹².



Los aeroalérgenos

como factor condicionante de la alergia respiratoria

Otras medidas son:

- Utilizar los **filtros especiales** para aspiradoras *High Efficiency Particulate Air* (HEPA) para la limpieza doméstica.
- **Lavar el animal** una o dos veces por semana (si bien el efecto de esta medida es muy limitado en la disminución de alérgenos).
- La **castración** de los gatos (reduce la cantidad del Fel d 1)¹⁷.

El tratamiento con **vacunas o inmunoterapia** con alérgenos de animales se recomienda en personas alérgicas en las que la exposición es inevitable, como en los veterinarios y personas que trabajan con los animales.

- Hay ensayos controlados con placebo y doble ciego con extractos de gato y perro por **vía subcutánea** que demuestran ser un tratamiento seguro y eficaz¹⁸.
- No obstante, la inmunoterapia subcutánea a epitelios produce frecuentemente efectos adversos, se requieren entre 30 y 80 dosis, en periodos comprendidos entre 3 y 5 años, para observar tolerancia en los pacientes alérgicos¹⁹⁻²⁰.

Un **estudio reciente de 2012** aporta información acerca de nuevas herramientas en el terreno de la inmunoterapia, que intentan mejorar y optimizar la respuesta inmune, mediante la **administración intralinfática** de alérgeno de gato (inmunoterapia intralinfática [ILIT])²¹ y por consiguiente dirigiendo el mecanismo de acción del alérgeno por la vía de MHC de clase II.

- Esto se ha conseguido creando de forma sintética un alérgeno recombinante de Fel d 1, que se fusionó a una secuencia de translocación (TAT) obtenido del VIH y de una cadena de ADN humana, generando un transportador modular antígeno (MAT), que se denominó (MAT-Fel d 1).
- La estimulación de los nodos linfáticos de forma directa presenta ciertas ventajas sobre la inmunoterapia convencional, como es la de requerir dosis de alérgenos muchos más bajas, con lo que el riesgo teórico de reacciones sistémicas, es mucho menor.



Los aeroalérgenos

como factor condicionante de la alergia respiratoria

- Por otra parte, facilita la presentación directa de los alérgenos en los nódulos linfáticos a linfocitos T, con lo que la respuesta inmunológica es mucho más potente.
- La vacunación intralinfática con MAT-Fel d 1 no suscitó reacciones adversas.
- Después de 3 inyecciones de placebo en los 2 meses, la tolerancia nasal aumentó menos de 3 veces, mientras que 3 inyecciones intralinfáticas con MAT-Fel d, generó mayor resistencia nasal 74-veces ($P < 0.001$ frente a placebo) y aumento significativo de los niveles de IgG 4 y de IL-10.

CASO CLÍNICO

Mujer de 24 años de edad que consulta por presentar desde hace 12 meses síntomas de rinoconjuntivitis perenne y persistente, acompañada de episodios de dificultad respiratoria, con sibilantes audibles, de predominio nocturno, con frecuencia de 3-4 por semana. Los síntomas no presentan un patrón estacional:

- Ha requerido en varias ocasiones atención en urgencias en donde se administró durante el primer episodio salbutamol en aerosolterapia, acompañado de corticosteroides endovenosos, durante el cual, la paciente presentó una crisis de ansiedad que se atribuyó a los B2 inhalados y que requirió la administración de 10 mg de Diacepam por vía sublingual.
- Preciso ingreso hospitalario, y tratamiento con bromuro de ipratropio y corticoides endovenosos.
- Al alta se pauta tratamiento con budesonida inhalada 200 mcg cada 12 horas, con lo que la frecuencia de los episodios de broncoespasmo han disminuido, en los últimos 6 meses, a 1-2 cada mes.
- En los periodos intercríticos, persiste la rinoconjuntivitis y tos seca de predominio nocturno, para lo que toma ocasionalmente loratadina 10 mg en comprimidos.
- No refiere síntomas con la ingesta de alimentos.



Los aeroalérgenos

como factor condicionante de la alergia respiratoria

- Vive en entorno urbano, en piso soleado, bien ventilado, sin áreas de humedad.
- Tiene dos gatos en domicilio desde hace 2 años.

Exploración física:

- **Rinoscopia anterior:** mucosa nasal pálida, con presencia de abundante mucosidad, se aprecia hipertrofia de cornetes.
- **Cardiopulmonar:** murmullo vesicular normal, ruidos cardiacos normales.
- **Piel y mucosas:** eccemas en manos y de región del surco nosogeniano.

Exploraciones complementarias:

- **Espirometría basal:** FEV₁: 79% (2.14), FVC: 121% (3.80), FEV₁/FVC: 68% (56.3). Aumento de FEV₁ tras broncodilatación del 13% (incremento de 320cc).
- **Óxido nítrico exhalado Niox:** 35 ppb.

Pruebas cutáneas:

- **Prick con batería de aeroalérgenos habituales:** positivas para epitelio de gato, y *Dermatophagoides pteronyssinus*.
- **IgE Total:** 546 kU/l.
- **IgE específica (CAP):** gato: 30 kU/L, *D. Pteronyssinus*: 0.56 kU/L.
- **Test de provocación conjuntival a *D. Pteronyssinus*:** negativa (hasta la concentración de 1/1 con respecto a la utilizada en prueba cutánea).

Diagnóstico:

- Rinitis persistente moderada y asma bronquial persistente moderada por alérgeno de gato y sensibilización a *D. Pteronissinus* sin relevancia clínica.

Tratamiento:

1. **Se indican medidas de control ambiental encaminadas a disminuir la concentración domiciliar de alérgeno de gato**, recomendando eliminar el



Los aeroalérgenos

como factor condicionante de la alergia respiratoria

gato de su ambiente, que es rechazado por la paciente. Además manifiesta la intención de iniciar estudios de veterinaria el próximo curso.

2. Entre las recomendaciones posibles se cuentan:

1. Utilizar filtros especiales para aspiradoras *High Efficiency Particulate Air* (HEPA).
2. Lavar el animal una o dos veces por semana.
3. Castración de los gatos (reduce la cantidad de Fel d 1).
3. Se inicia **tratamiento** con la combinación budesonida/formoterol 320/9 con 1 inhalación/12 horas, pudiéndose aumentar la dosis según la evolución sintomática del paciente.
4. **Se pauta fluticasona propionato nasal**: 1 aplicación cada 12 horas en cada fosa nasal, aplicando con la mano contralateral a la fosa nasal, en ciclos de 5-7 días, hasta control de los síntomas, y como medida adyuvante el uso de bilastina 20 mg/24 horas, cuando el control sintomático fuera insuficiente.
5. Se indica tratamiento con **inmunoterapia específica** con extracto estandarizado de gato.

Después de un año de inmunoterapia subcutánea con alérgeno de gato, la paciente a pesar de persistir en contacto domiciliario con el animal muestra una evolución hacia la mejoría:

- Las crisis de asma se controlan casi por completo solo requiriendo muy ocasionalmente el uso de salbutamol inhalado.
- A partir del sexto mes de tratamiento se disminuye el tratamiento para el asma a budesonida/formoterol 160/4,5 con 1 inhalación/12 horas, manteniendo el paciente sus valores espirométricos en rango de normalidad.
- La rinoconjuntivitis pasa a presentar un patrón intermitente leve a partir del quinto/sexta mes de tratamiento, requiriendo para su control solo la bilastina 20 mg a demanda, no requiriendo de fluticasona tópica nasal.

La paciente inició los estudios de veterinaria como lo tenía programado.



Los aeroalérgenos

como factor condicionante de la alergia respiratoria

CONCLUSIONES

- El gato está presente en el 20% de los hogares del mundo occidental.
- Las **pruebas cutáneas** con extractos de perro o gato **son positivas entre el 18-52% de los pacientes.**
- El alérgeno principal del gato es el **Fel d1, está presente hasta en el 80% de los individuos sensibles a gato**, y se asocia a manifestaciones clínicas en la mayoría de los casos.
- La exposición en domicilios a altos niveles de alérgeno Fel d 1 en los primeros años de vida puede inducir en niños una tolerancia inmunológica que puede ser de larga duración.
- **Existe datos de la eficacia de la inmunoterapia específica a epitelio de gato y perro, tanto por vía sublingual como subcutánea, así como en los resultados previos con vacunas con alérgenos recombinantes.**

BIBLIOGRAFÍA

1. Perez Santos C. *Alergia a animales*. Barcelona: IATROS ediciones; 1995.
2. Fredhoff LR, Meyers DA, Mash DG. A genetic epidemiologic Study of human immune responsiveness to allergens in a industrial population II. The association among skin sensibility, total serum IgE, age, sex, and the reporting of allergies in stratified random sample. *J Allergy Clin Immunol*. 1984;73:490-9.
3. Grammer L, Greenberg P. *Patterson enfermedades alérgicas*. 7ª edición. Madrid: Aula Médica 2010;6:131.
4. Woodfolk JA, Hayden ML, Couture N, et al. Chemical treatment of carpets to reduce allergen: comparison of the effects of tannic acid and other treatments on proteins derived from dust mites and cats. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;96:325-7.
5. Bartholome K, Kissler W, Baer H, et al. Where does cat allergen I come from?. *J Allergy Clin Immunol*. 1985;76:503-6.



Los aeroalérgenos

como factor condicionante de la alergia respiratoria

6. Griffith IJ, Graig S, Pollock J, Yu XB, Morgenstern JP, Rogers BL. Expression and genomic structure of the genes encoding Feld 1, major allergen from the domestic cat. *Gene*. 1992;113:263-8.
7. Remadour M, Birnbaun J, Magalon C, Lanteaume A, Charpin D, Vervloet D. Cat sex differences in major allergen production (Feld 1). *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101:282-4.
8. Kaiser L, Gronlund H, Sandalova T, et al. The cristal structure of the major cat allergen Fel d 1, a member of the secretoglobulin family. *J Biol Chem*. 2003;278:3730-5.
9. Konieczny A, Morgenstern JB, Bizinkauskas CB, et al. The major dog allergens, Can f1 and Can f2, are salivary lipocalin proteins: Cloning and immunological characterization of the recombinant froms immunology. 1997; *Immunology*. 92:577-86.
10. Ramadour, Guetat M, Guetat J, El Biaze M, Maynan A, Vervloet D. Dog factor diferences in Can f 1 allegen production. *Allergy*. 2005;60:1060-4.
11. Reininger R, Vargas EM, Zach M, et al. Detection of an allergen in dog dander that cross-reacts with the major cat allergen, Fel d 1. *Clin Exp Allergy*. 2007; 37:116-24.
12. de las Heras JM, Zubeldia M, et al. *Libro de Enfermedades Alérgicas-BBVA. Alergia a mascotas y otros animales*. Bilbao: Fundación BBVA ed; 2012. pp. 107-20.
13. Kelly LA, Erwin EA, Platt-Mills TA. The indoor air and asthma: the role of cat allergens. *Curr Opin Pulm Med*. 2012;18:29-34.
14. Korppi M, Hyvarinen M, Kotaniemi-Syrjanen A, Piippo-Savolainen E, Reijonen T. Early exposure and sensitization to cat n dog: different effects on asthma risk after wheezing in infancy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19:696-701.
15. Beltelsen RJ, Instanes C, Granum B, et al. Gender differences in indoor allergen exposure and association with current rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2010; 40:1388-97.
16. Platts-Mills TA, Vaughan J, Squillace, et al. Sensitization, asthma and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. *Lancet*. 2001; 357:752.
17. Platts-Mills TA. *Indoor allergens*. En: Middleton's Allergy: Principles and Practice. 7a. Ed. Filadelfia: Mosby INC, 2009.
18. Raap U, Wagenmann M, Pfaar O. Allergen specific immunotherapy in pet allergy - an update. *Hautarzt*. 2011;62:657-62.
19. Bousquet J, Lockley R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;102:558-62.
20. Cox L, Nelson H, Lockey R, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(suppl):S1-55.
21. Senti G, Cramer R, Kuster D, et al. Intralymphatic immunotherapy for cat allergy induces tolerance after only 3 injections. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 May;129:1290-6.