



Los aeroalérgenos

como factor condicionante de la alergia respiratoria

Unidad 4. Ácaros (*D. pteronyssinus* y *farinae*)

Dra. María Rueda García

Especialista en Alergología. Servicio de Alergología. Hospital Quirón. Barcelona.

E-mail: maria_rueda90@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El polvo de casa es la principal fuente de alérgenos en el interior de las viviendas.

- Está compuesto por materia inorgánica y orgánica (virus, bacterias, pólenes, esporas de hongos, epitelios de animales, ácaros, restos de alimentos y de plantas...).
- Se postula que **uno de los motivos que condicionan el aumento de la prevalencia de las enfermedades alérgicas puede ser debido a una mayor exposición a alérgenos en el interior de las casas**¹.

Se han descrito más de **40.000 especies de ácaros**, aunque las que tienen interés por su papel en la patología alérgica pertenecen al orden *Astigmata*, y de éstas, sólo 3 superfamilias: *Pyroglyphoidea*, *Acarioidea* y *Glycyphagoidea*.

- La superfamilia *Pyroglyphoidea* consta de 5 subfamilias siendo *Pyroglyphinae* y *Dermatophagoidinae* las más importantes.
- La subfamilia *Dermatophagoidinae* consta de 4 géneros, de los cuales el destacable es *Dermatophagoides*.
- El género *Dermatophagoides* consta de 10 especies, de las cuales las de mayor importancia son sólo 4: ***D. pteronyssinus*, *D. farinae*, *D. siboney* y *D. microceras***¹.

Los principales **factores ambientales** que influyen en la presencia de ácaros son la **temperatura** y la **humedad relativa**.

Los aeroalérgenos

como factor condicionante de la alergia respiratoria

- La temperatura óptima oscila entre 25°C y 30°C, y la humedad relativa óptima para *D. pteronyssinus* es superior al 75% y para *D. farinae* es de 50-60%.
- Por esto, aunque *D. pteronyssinus* y *D. farinae* coexisten en la mayoría de las regiones, ***D. pteronyssinus* (Figura 1) predomina en regiones costeras con climas templados o tropicales, mientras que *D. farinae* abunda más en climas continentales².**

Figura 1. *Dermatophagoides pteronyssinus*



ALÉRGENOS

- Los alérgenos de *D. pteronyssinus* y *D. farinae* tienen diferencias en la secuencia de aminoácidos de hasta el 15-20% y, aunque inmunológicamente cruzan entre sí, también tienen epítomos únicos.
- Alérgenos homólogos de diferentes especies reciben el mismo número, que se adjudica de forma consecutiva siguiendo el orden cronológico de su descripción, y en conjunto forman un Grupo.
- Así, el primer alérgeno descrito para *D. pteronyssinus* es Der p 1.

Las **propiedades bioquímicas de los alérgenos dominantes son importantes para la alergenicidad, y podrían ser dianas para la inmunoterapia³**. La mayor fuente de



Los aeroalérgenos

como factor condicionante de la alergia respiratoria

alérgenos de ácaros son partículas fecales, secreciones salivares, detritos de las cutículas y células.

A continuación se detallan las características especiales de los grupos más importantes⁴.

Alérgenos con actividad enzimática

- **Grupo 1:** aunque el grupo principal de los alérgenos, Grupo 1 (Der p1 y Der f1) se aislaron como cisteín proteasas, algunos estudios sugieren que también tienen actividad serín proteasa, y parece que Der p1 y Der p2 inducen la liberación de óxido nítrico de los macrófagos alveolares⁵. En general se trata de glicoproteínas, con masa molecular de 25 kDa y elevada homología (80%) con otras cisteín proteasas. Se localizan fundamentalmente en el tracto digestivo y se concentran en las partículas fecales. Son reconocidas por el 90% de los alérgicos a *Dermatophagoides*. Por su acción enzimática pueden alterar el epitelio respiratorio y aumentar la permeabilidad de la mucosa bronquial.
- **Grupo 3:** serín proteasas reconocidas por el 90% de los alérgicos a *Dermatophagoides*.
- También tienen actividad enzimática los **Grupos 4, 6, 8, 9, 15, 18 y 19**.

Alérgenos con actividad de unión a ligandos

- **Grupo 2:** son proteínas no glucosiladas de 14kDa con elevada homología entre sí (casi 90%). Son reconocidos por el 80% de los alérgicos. Tienen homología con proteínas epididimales y parece que intervienen en el transporte de lípidos. Se localizan en tracto digestivo y en las heces.
- También tienen actividad de unión a ligandos los **Grupos 13, 14, 16 y 17**.

Alérgenos con actividad sobre el citoesqueleto

- **Grupo 10:** tropomiosina de los ácaros, con un peso molecular de 33 kDa. Tienen una alta homología con otras tropomiosinas de invertebrados, y son las responsables de la reactividad cruzada entre ácaros, crustáceos,



Los aeroalérgenos

como factor condicionante de la alergia respiratoria

moluscos, insectos y parásitos. Las reconocen el 81% de los alérgicos a ácaros.

- También tiene actividad sobre el citoesqueleto el **Grupo 11**.
- **Tienen actividad biológica desconocida los Grupos 5, 7 y 12.**

ALÉRGENOS DE *D. PTERONYSSINUS*

- Las **principales proteínas alergénicas** de *D. pteronyssinus* son **Der p1** y **Der p2**. Un **80%** de sueros de pacientes con alergia a los ácaros del polvo doméstico (APD) tienen anticuerpos para Der p1 y Der p2. Ambas son altamente polimórficas y existen varias isoformas.
- Der p3, Der p4, Der p5, Der p6, Der p7, Der p8, Der p9 inducen anticuerpos IgE en un 40-50% de pacientes pero a títulos bajos. La sensibilización a Der p4 y Der p7 parece que es menor en niños. Der p9 tiene 3 isoformas y es reconocido por más del 90% de los alérgicos. Tiene actividad colagenolítica y presenta alta homología con Der p3 y Der p6.
- Las **tropomiosinas** forman el grupo 10. Son alérgenos altamente conservados que cruzan con mariscos y parásitos, y cuya frecuencia de sensibilización es muy variable según la localización geográfica.
- La **paramiosina** Der p11 une IgE en el 80% de los alérgicos a APD.
- Los alérgenos de los APD del grupo 14 tienen homología con una vitelogenina, cuya función es el transporte o el almacenamiento de lípidos, y pueden explicar su inestabilidad en extractos acuosos. Der p14 une IgE en el 80% de los alérgicos a APD, igual que las quitinasas Der p15 y Der p18³.
- Recientemente se ha descrito como nuevo alérgeno mayor a Der p23, con gran capacidad alergénica debido a su aerovagancia a través de la asociación a partículas fecales de los ácaros. Éste podría ser un componente esencial para realizar un diagnóstico correcto e instaurar una adecuada inmunoterapia⁶.



Los aeroalérgenos

como factor condicionante de la alergia respiratoria

ALÉRGENOS DE *D. FARINAE*

- La mayoría de los pacientes expresan IgE frente a más de un alérgeno.
- Entre **Der f1** y **Der f2** son los responsables de la sensibilización del **80-90%** de los pacientes, y se expresan en diferentes isoformas.
- Der f15 es similar a la quitinasa de algunos insectos y reconocida por el 95% de los alérgicos.
- Der f6, Der f7, Der f16 y Der f18 inducen anticuerpos IgE en aproximadamente un 50-60% de pacientes, Der f14 en 65%, la tropomiosina Der f10 suele llegar al 80% y la paramiosina Der f11 supera el 80%. Der f3 se detecta en sólo el 16% de los pacientes³.

IMPLICACIONES CLÍNICAS

Los APD son la principal causa de rinitis alérgica perenne, y aunque las manifestaciones clínicas son las mismas que las de las rinitis estacionales, la obstrucción nasal suele ser más frecuente; son menos frecuentes la rinorrea, que suele ser serosa o seromucosa, y los estornudos, que suelen ser en forma de salvas matutinas¹.

- La alergia a los APD es la **principal causa de sensibilización alérgica en pacientes asmáticos**. Aunque existen diferencias geográficas, **hasta el 85% de los asmáticos** que viven en áreas altamente pobladas de América del Norte, América del Sur, Europa, Sudeste Asiático y Australasia son típicamente alérgicos a los APD.
- En total, un 10-15% de las personas que viven en la mayoría de los países occidentales tienen asma; un 25% de los asmáticos padecen síntomas semanalmente y el 15% diariamente³.
- El porcentaje de población sensibilizada a ácaros en zonas de clima tropical puede llegar hasta un 30%⁷.



Los aeroalérgenos

como factor condicionante de la alergia respiratoria

La susceptibilidad para padecer enfermedades alérgicas respiratorias depende de la predisposición genética individual y de la exposición a alérgenos. Desde hace tiempo se cree que **la carga de alérgenos de APD a la que una persona se expone es un factor esencial que determina la sensibilización o alergia clínica.**

- Se ha establecido que los niveles críticos para la sensibilización están en 2 µg/g de polvo para los alérgenos del grupo 1 de *Dermatophagoides*, mientras que las cifras superiores a 10 µg/g de polvo indican un riesgo elevado para sufrir asma⁸.
- Sin embargo, algunos estudios recientes han demostrado que **esta relación no es lineal**, y que las mayores exposiciones a APD no se asocian directamente con el desarrollo de alergia⁹ ni con diferencias en la gravedad o en el control del asma, aunque parece que **los pacientes con alergia a los APD presentan rinitis persistente con mayor frecuencia que los sensibilizados a pólenes**¹⁰.

Al describirse la habilidad de los aeroalérgenos para atravesar la piel se pensó que pudieran jugar un papel importante como factor desencadenante de dermatitis atópica. Se ha descrito que los mecanismos más importantes a través de los que los aeroalérgenos traspasan la epidermis y empeoran la dermatitis atópica son¹¹:

- Por su propia actividad proteolítica inherente a ellos.
- Por activación directa del receptor PAR-2 de los queratinocitos.
- Por unión directa a IgE.
- Y por activación del endotelio, expresión de moléculas de adhesión y citoquinas, y activación de inflammasomas.

Estos mecanismos podrían contribuir al deterioro de la barrera cutánea, al empeoramiento del prurito crónico y al retraso en su recuperación. En estos pacientes la realización de pruebas epicutáneas con APD puede demostrar la sensibilización aunque las pruebas cutáneas *prick* y la determinación *in vitro* de IgE específica sean negativas.



Los aeroalérgenos

como factor condicionante de la alergia respiratoria

IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS

Los estudios en los que se han utilizado **medidas específicas de limpieza y de evitación de los APD han demostrado que son efectivas** para minimizar la exposición a sus alérgenos, y reducir los síntomas de asma y la necesidad de medicación¹.

Las medidas de control ambiental incluyen:

- **Limpieza adecuada:** los alérgenos mayores Der p1 y Der p2 se destruyen a temperaturas de 60°C; por el contrario el grupo 2 de alérgenos son proteínas con alta resistencia a la temperatura, incluso a 100°C⁴.
- **Control de humedad:** se debe mantener una humedad relativa inferior al 60%.
- **Control de temperatura:** se debe conseguir una temperatura ambiental por debajo de 25°C.

No se ha demostrado que el uso de acaricidas funcione, ya que los alérgenos permanecen tras la muerte de los ácaros, y además pueden ser irritantes para los pacientes.

- En la actualidad el tratamiento con **inmunoterapia específica** para la alergia a los APD se realiza con extractos procedentes del cuerpo, excrementos y otros restos de los ácaros.
- Entender el perfil molecular de los alérgenos de los APD permitirá el reemplazo de los extractos por antígenos bien definidos a concentraciones efectivas y conocidas y, como consecuencia, el desarrollo de nuevos tipos de inmunoterapia basadas en los alérgenos, su secuencia y su estructura³.
- Los alérgenos de los grupos 1 y 2 representan a los alérgenos clínicamente más importantes y, de hecho, se ha demostrado que la combinación de los alérgenos Der p1 y Der p2 de *D. pteronyssinus* permiten el diagnóstico de más del 95% de los pacientes con alergia a los APD. Por lo tanto, **Der p1 y Der p2 deben ser importantes componentes de la inmunoterapia para la alergia a APD^{3,12}**.

La eficacia de la **inmunoterapia subcutánea** para rinitis y asma está bien establecida y respaldada^{13,14}, pero su mayor problema es:



Los aeroalérgenos

como factor condicionante de la alergia respiratoria

- hallar la dosis adecuada que se debe administrar (a dosis bajas es inefectiva y a dosis elevadas puede provocar reacciones sistémicas), y
- medirla por el contenido de alérgenos.

La **inmunoterapia sublingual** puede administrarse en forma de gotas o comprimidos, y a pesar de la heterogeneidad de los trabajos publicados, su eficacia está también demostrada en diferentes revisiones^{15,16}.

- Las guías actuales sugieren que la inmunoterapia se debe suspender en función de cada paciente, y su eficacia persiste una vez finalizado el tratamiento.
- La **duración habitual es de 3 a 5 años**, aunque estudios recientes señalan que **para el asma por APD podría ser suficiente realizar 3 años de inmunoterapia**^{17,18}.

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 32 años de edad, que acude a la consulta por un cuadro de un año y medio de evolución consistente en rinorrea, estornudos, picor ocular y nasal, y obstrucción nasal de predominio matutino, con agravamiento progresivo:

- En la actualidad presenta síntomas nasooculares a diario.
- Además, en los últimos 4 meses ha tenido despertares nocturnos ocasionales por disnea y sibilantes audibles.
- Vive en una ciudad de la costa mediterránea, no tiene animales domésticos y trabaja en un despacho.
- Realiza deporte habitualmente.

La rinoscopia anterior muestra una mucosa nasal pálida y edematosa. La auscultación pulmonar y el resto de la exploración física son normales.

Estudio alergológico:

- **Pruebas cutáneas (pricks):** son positivas para *D. pteronyssinus* y *D. farinae* (negativas para el resto de la batería estándar que también incluye hongos, animales domésticos, látex y pólenes).



Los aeroalérgenos

como factor condicionante de la alergia respiratoria

- **Espirometría:** muestra un patrón restrictivo y la prueba broncodilatadora es positiva.
- **Rinometría:** acústica muestra una obstrucción moderada que revierte con vasoconstrictor tópico nasal.
- **Estudio *in vitro*:** objetivó una IgE total de 350 UI/mL, e IgE específicas para *D. pteronyssinus* de 84 y *D. farinae* de 65 (KU/L).

Tratamiento:

1. Con el **tratamiento sintomático** con antihistamínicos orales y corticoides tópicos nasales e inhalados, el paciente consigue un buen control de los síntomas.
2. Se instauro **tratamiento etiológico** con inmunoterapia específica para *D. pteronyssinus* y *D. farinae*.

En un año, el paciente solamente presenta síntomas nasales ocasionales en relación a exposición a elevadas cantidades de polvo doméstico, y la exploración física, la espirometría y la rinometría acústica son normales.

CONCLUSIONES

- Se ha demostrado el papel de los **ácaros** como **alérgenos responsables** en la **rinitis, el asma y la dermatitis atópica**.
- Los **ácaros** tienen una gran relevancia como causa de alergia respiratoria. Son la **segunda causa de rinoconjuntivitis alergia** y la **primera en el asma alérgico**.
- Los **alérgenos del grupo 1 y 2** (Der p1, Der p2, Der f1 y Der f2) son los alérgenos **más relevantes** en la alergia a ácaros, siendo **reconocidos por el 90% de los alérgicos a los ácaros del polvo doméstico** (*Dermatophagoides*).
- Diferentes estudios y revisiones han demostrado la **eficacia de las vacunas alérgicas con extracto de ácaros por vía subcutánea y sublingual** en sujetos con rinitis y asma.



Los aeroalérgenos

como factor condicionante de la alergia respiratoria

- **Entender el perfil molecular** de los alérgenos de los APD permitirá el desarrollo de **nuevos tipos de inmunoterapia** basadas en los alérgenos, su secuencia y su estructura.

BIBLIOGRAFÍA

1. Peláez Hernández A, Dávila González IJ, editors. *Tratado de Alergología*. Mahadahonda (Madrid): Ergon; 2007.
2. Thomas WR. *Review article Geography of house dust mite allergens*. 2010;211-24.
3. Thomas WR, Hales BJ, Smith W-A. *House dust mite allergens in asthma and allergy*. Trends in molecular medicine. Elsevier Ltd; 2010 Jul;16(7):321-8.
4. Bessot JC, Pauli G. Mite allergens: an overview. *European annals of allergy and clinical immunology*. 2011 Oct;43(5):141-56.
5. Peake HL, Currie AJ, Stewart GA, McWilliam AS, Columbia B. Environmental and occupational disorders Nitric oxide production by alveolar macrophages in response to house dust mite fecal pellets and the mite allergens , Der p 1 and Der p 2. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2003;112(3):531-7.
6. Weghofer M, Grote M, Resch Y, Casset A, Kneidinger M, Kopec J, *et al*. Identification of Der p23, a Peritrophin-like Protein, as a New Major Dermatophagoides pteronyssinus Allergen Associated with the Peritrophic Matrix of Mite Fecal Pellets. *Journal Of Immunology*. 2013;4.
7. Sánchez-Borges M, Fernández-Caldas E, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F. Mite hypersensitivity in patients with rhinitis and rhinosinusitis living in a tropical environment. *Allergologia et immunopathologia*. SEICAP; 2012 Dec 17.
8. Nelson HS. The importance of allergens in the development of asthma and the persistence of symptoms. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2000 Jun;105(6):S628-S632.
9. Tovey ER, Almqvist C, Li Q, Crisafulli D, Marks GB. Nonlinear relationship of mite allergen exposure to mite sensitization and asthma in a birth cohort. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2008 Jul;122(1):114-8, 118.e1-5.
10. Domínguez-Ortega J, Quirce S, Delgado J, Dávila I, Martí-Guadano E, Valero A. Diagnostic and therapeutic approaches in respiratory allergy are different depending on the profile of aeroallergen sensitisation. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aller.2012.08.004>.
11. Fuiano N, Incorvaia C. Dissecting the causes of atopic dermatitis in children: less foods, more mites. *Allergology international* □: official journal of the Japanese Society of Allergology. 2012 Jun;61(2):231-43.



Los aeroalérgenos

como factor condicionante de la alergia respiratoria

12. Chen K-W, Blatt K, Thomas WR, Swoboda I, Valent P, Valenta R, *et al.* Hypoallergenic Der p 1/Der p 2 combination vaccines for immunotherapy of house dust mite allergy. *The Journal of allergy and clinical immunology*. Elsevier Ltd; 2012 Aug;130(2):435-43.e4.
13. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane database of systematic reviews* (Online). 2010 Jan;(8):CD001186.
14. Calamita Z, Saconato H, Pelá AB, Atallah AN. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration method. *Allergy*. 2006 Oct;61(10):1162-72.
15. Calderón M a, Casale TB, Togias A, Bousquet J, Durham SR, Demoly P. Allergen-specific immunotherapy for respiratory allergies: from meta-analysis to registration and beyond. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011 Jan;127(1):30-8.
16. Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane database of systematic reviews* (Online). 2007 Jan;(1):CD001936.
17. Stelmach I, Sobocińska A, Majak P, Smejda K, Jerzyńska J, Stelmach W. Comparison of the long-term efficacy of 3- and 5-year house dust mite allergen immunotherapy. *Annals of allergy, asthma & immunology* □: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology. 2012 Oct;109(4):274-8.
18. Tabar AI, Arroabarren E, Echechipía S, García BE, Martín S, Alvarez-Puebla MJ. Three years of specific immunotherapy may be sufficient in house dust mite respiratory allergy. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011 Jan;127(1):57-63, 63.e1-3.