

ALERGENOS AMBIENTALES Y ASMA

ENVIRONMENTAL ALLERGENS AND ASTHMA

Dra. María Angélica Marinovic

Unidad de Inmunología y Alergias, Clínica Santa María.

INTRODUCCIÓN

El asma es una de las enfermedades no transmisibles más prevalentes en la niñez, aunque su etiología no es completamente conocida, la evidencia sugiere que factores ambientales y de estilo de vida que ocurren precozmente en la vida juegan un rol vital en su desarrollo (1).

La exposición a alérgenos inhalantes se asocia con sensibilización alérgica específica, la cual es un factor de riesgo para el desarrollo de múltiples patologías alérgicas. Enfermedades como alergia alimentaria, dermatitis atópica y rinitis alérgica, son un factor de riesgo significativo para el desarrollo de asma.

La correlación entre sensibilización y desarrollo de asma es compleja y está determinada por múltiples factores; como la vía de contacto, tiempo de exposición, dosis del alérgeno, predisposición genética, edad del huésped, microbiota y factores ambientales asociados, que pueden incluso alterar la expresión genética del huésped (2, 3).

Debido al aumento global de las enfermedades alérgicas ha habido un creciente interés en el estudio de prevención y tratamiento del asma y otras enfermedades alérgicas. En esta revisión abordaremos el rol de los alérgenos inhalantes en sensibilización y desarrollo de asma en niños y medidas de prevención. Este es un tema aun controversial con muchas diferencias entre los distintos tipos de estudios publicados.

Exposición a alérgenos y sensibilización:

Los niños genéticamente susceptibles se van sensibilizando a los alérgenos con los cuales van teniendo contacto, primero con los alérgenos alimentarios, luego con los alérgenos intradomiciliarios y posteriormente con los alérgenos extradomiciliarios.

Existen múltiples estudios con hallazgos inconsistentes respecto al hecho de la exposición a alérgenos como ácaros, epitelios de gato o perro y asociación con asma, una de las razones de esta diferencia es el diseño de los estudios, si son de cohorte o estudios transversales. Otra de las razones para explicar la diferencia entre los estudios, es que los alérgenos de animales, especialmente del gato son aerodinámicos y ubicuos, por lo cual la ex-

RESUMEN

La exposición a alérgenos inhalantes se asocia con sensibilización alérgica específica, factor de riesgo para el desarrollo de asma bronquial, junto con factores genéticos y del medio ambiente. La exposición temprana en la vida a los ácaros aumenta el riesgo de sensibilización y desarrollo de asma en niños de alto riesgo. Lo mismo ocurriría con los niveles de alérgeno de gato dentro de la casa y aumento del riesgo de sensibilización en el preescolar y escolar. Por otra parte, el contacto precoz con múltiples microorganismos contribuye a una inmunomodulación preventiva induciendo tolerancia a los alérgenos. Se ha demostrado que el cambio climático aumenta la potencia de los pólenes alérgicos y la severidad de la exposición a hongos, lo cual podría explicar en parte el incremento de las enfermedades alérgicas en los últimos años. Existe mucha evidencia respecto a la exposición a alérgenos en niños asmáticos sensibilizados y la exacerbación del asma. Es fundamental conocer a qué alérgenos está sensibilizado el paciente para implementar medidas de evitación ambiental. En este artículo se resume una actualización sobre los mecanismos de sensibilización a alérgenos inhalantes de niños asmáticos y su relación con el cambio climático y la severidad del asma. También se exponen las principales medidas de prevención, control ambiental y el papel de la inmunoterapia.

Palabras claves: Alérgenos, inhalantes, sensibilización, asma, prevención.

ABSTRACT

Exposure to inhaled allergens is associated with allergen-specific sensitization, a risk factor for the development of bronchial asthma, along with genetic and environmental factors. Early life exposure to mites increases the risk of sensitization and development of asthma in high-risk children. The same would occur with cat allergen levels inside the house and increased risk of sensitization in preschool and school. On the other hand, early contact with multiple microorganisms contributes to preventive immunomodulation by inducing tolerance to allergens. Climate change has been shown to increase the potency of allergenic pollens and the severity of exposure to fungi, which could partly explain the increase in allergic diseases in recent years. There is much evidence regarding exposure to allergens in sensitized asthmatic children and asthma exacerbation. It is essential to know which allergens the patient is sensitized to in order to implement environmental avoidance measures. This article summarizes an update on the mechanisms of sensitization to inhaled allergens in asthmatic children and its relationship with climate change and asthma severity. The main prevention measures, environmental control and the role of immunotherapy are also presented.

Keywords: Allergen, inhalants, sensitization, asthma, prevention.

posición en el hogar no refleja completamente el total de la carga alérgica a la cual están expuestos los individuos (4).

En algunos estudios, la exposición temprana en la vida a los ácaros aumenta el riesgo de sensibilización y desarrollo de asma, especialmente en niños de alto riesgo genético, con manifestaciones tempranas de enfermedades atópicas (2). Actualmente se sabe que los ácaros como *Dermatofagoides pteronyssinus* y *Dermatofagoides farinae* son la fuente de alérgenos intradomiciliarios más importante relacionada con asma a nivel mundial. Estudios longitudinales sugieren que la sensibilización a éstos ocurre antes de la polisensibilización (5).

Respecto a sensibilización a alérgenos de perro y gato los hallazgos son más inconsistentes. Varios estudios de cohorte de nacimiento, observan una relación lineal dosis

respuesta entre los niveles de alérgeno de gato dentro de la casa temprano en la vida y aumento del riesgo de sensibilización en el preescolar y escolar. Por el contrario, estudios transversales en niños mayores y adultos postulan que el hecho de estar expuestos a altos niveles del alérgeno mayor del gato (Fel d1), podría proteger contra la sensibilización al mismo. Esto podría explicarse por inducción de tolerancia inmunológica, similar a lo que ocurre

Autor para correspondencia:

María Angélica Marinovic Mayorga
Unidad de Inmunología y Alergias Clínica
Santa María
Av Bellavista 0415, Providencia
Teléfono +56998729905
mamarinovic@gmail.com

en la inmunoterapia alérgeno-específica (1). El momento en la vida de la exposición al alérgeno es un factor importante, siendo el primer año de vida una ventana crítica para el desarrollo de tolerancia.

En un metaanálisis de 9 estudios de cohorte de nacimiento con 77000 niños, se observó que la exposición prenatal a alérgenos de gato en la casa se asociaba con mayor riesgo de asma en edad escolar. Mientras que el hecho de tener gato temprano en la vida y en forma continua, se asociaba con menor riesgo de asma en la edad escolar que aquellos que no lo tienen. Aquellos niños no sensibilizados que tenían gato o perro en la casa, tenían un leve menor riesgo de desarrollo de asma. Concluyen que el hecho de tener perro o gato en sí mismo es poco probable que aumente el riesgo de asma en edad escolar y sensibilización alérgica, pero puede exacerbar el riesgo asociado en niños asmáticos sensibilizados (1). Esto último también ha sido reportado en otros estudios (4). Este metaanálisis difiere con otros estudios en los que se observa que tener perro en la casa temprano en la vida, sería un factor protector para la sensibilización a perro e incluso a otros alérgenos. La explicación sería la exposición ambiental a microorganismos, altas concentraciones de endotoxinas y un microbioma externo más diverso. Esto sería muy similar a lo que ocurre en niños que viven en granjas (2, 6).

La evidencia sugiere que la exposición a la biodiversidad ambiental influye en el microbioma humano durante el desarrollo del niño. El contacto precoz con múltiples microorganismos contribuye a la inmunomodulación preventiva, induciendo tolerancia a alérgenos (7).

Un estudio de cohorte de nacimiento portugués concluye que vivir en ambientes con vegetación al momento de nacer tendría un efecto protector en el desarrollo de enfermedades alérgicas y asma a los 7 años (8).

Alérgenos y cambio climático

Las enfermedades alérgicas son más prevalentes en regiones geográficas con altos niveles de contaminación (9). El cambio climático, genera efectos importantes relacionados con la contaminación ambiental, lo cual afecta la sensibilización a pólenes.

El aumento en la concentración de CO₂ es capaz de inducir un crecimiento más rápido y prolongado de las plantas, un aumento en la potencia de los pólenes alérgicos y en la intensidad y tiempo de floración.

En relación con los hongos, existe evidencia de que el cambio climático aumenta la severidad de la exposición a hongos intra y extradomiciliarios. Lo que se asocia con inducción de asma y con mayor exacerbación de esta (9).

Exposición a alérgenos y severidad del asma

La evidencia existente con relación a exposición a alérgenos en pacientes asmáticos sensibilizados y exacerbación del asma es más consistente.

Individuos con asma sensibilizados y expuestos a alérgenos de perro o gato tienen mayor número de crisis asmáticas y visitas al servicio de urgencia (4,10).

La severidad del asma se asocia con altas concentraciones domésticas de alérgenos de animales y ácaros a los cuales el paciente está sensibilizado, esto aumenta la inflamación de la vía aérea, desencadena síntomas y se asocia a una pobre función pulmonar en preescolares. Incluso hay estudios que demuestran que la exposición a ácaros puede impactar negativamente la evolución del asma en niños no sensibilizados (2).

El estudio de los alérgenos moleculares ayuda a evaluar mejor el impacto de la sensibilización a alérgenos y morbilidad del asma. Es así como la polisensibilización a alérgenos de animales se asocia a mayor severidad del asma. Altos niveles de IgE específica a lipocalinas del perro Can f 1, Can f 4 y Can f 6 se asocian a mayor severidad del asma en niños sensibilizados a perro.

La sensibilización a los alérgenos del gato, Fel d 1, Fel d 2 y Fel d 4, se asocian con un incremento de la hiperreactividad bronquial (11,12).

La sensibilización a hongos intra y extradomiciliarios se correlaciona con desarrollo y exacerbación del asma (9,10).

La sensibilización a *Alternaria alternata* es un predictor de asma epidémica en pacientes con asma estacional (9). Los niños sensibilizados a hongos termo tolerantes tienen peor función pulmonar, requieren mayores dosis de corticoides sistémicos y tienen mayores limitaciones en sus actividades diarias. Las crisis asmáticas en niños se asocian a la presencia de hongos filamentosos (13).

Existe evidencia de que la exposición a distintos pólenes es un importante factor de riesgo para exacerbación del asma en niños y adolescentes (14, 15).

Prevención primaria de sensibilización y asma

La prevención primaria se refiere a la prevención de la sensibilización, es decir prevenir la formación de IgE específica. Hay varios estudios sobre control de alérgenos durante embarazo y primeros años de vida, sin embargo, los resultados son muy heterogéneos, por lo que no es posible una recomendación basada en evidencia al respecto (2).

Prevención secundaria y terciaria

La prevención secundaria se refiere a la prevención del desarrollo de la enfermedad luego de la sensibilización alérgica. Un excelente ejemplo de esto es la prevención de la marcha atópica en un lactante con dermatitis atópica y prevención de rinitis y asma (10).

La prevención terciaria se refiere al control de los síntomas en pacientes alérgicos sensibilizados.

La principal recomendación para conocer las medidas a adoptar en prevención es conocer a qué alérgeno está sensibilizado el niño. Para esto se debe realizar un estudio de alergia IgE mediada ya sea con prick test (test cutáneo) o IgE específicas. El estándar de oro es el prick test o la IgE específica medida por técnica de InmunCap. Actualmente además se cuenta con estudio de alérgenos moleculares, con lo cual se pueden identificar alérgenos mayores y diferenciar entre sensibilización genuina y reactividad cruzada, siendo esta última menos relevante. Para estos estudios no existe límite de edad, solamente se requiere solicitar el estudio de acuerdo con la clínica del paciente.

Control ambiental en el manejo del asma

El rol de la eliminación de alérgenos a los cuales está sensibilizado el paciente asmático tiene una baja calidad de evidencia, es controversial y difícil de implementar (10,14).

Es muy poco probable que una intervención aislada logre un resultado favorable. Los estudios que han demostrado mayor eficacia son los de control ambiental de múltiples componentes (2,10,16, 20,21). Paneles de expertos recomiendan una intervención de mitigación con múltiples componentes, para pacientes asmáticos sensibilizados con síntomas, frente a la exposición a alérgenos intradomiciliarios reconocidos (20,21).

Para los alérgenos de mascotas la única recomendación para reducir en forma significativa la exposición es sacar a la mascota de la casa, consiguiendo un hogar alternativo. Esto último genera gran rechazo debido a que la mayoría de los dueños de gato los consideran como parte de su familia. Incluso al sacar a la mascota de la casa en forma permanente, el alérgeno se puede demorar varios meses (20-24 semanas) en disminuir su concentración (2,10).

Recientemente se lanzó al mercado un alimento para gatos que reduciría la carga alérgica del Fel d1 mediante un anticuerpo neutralizante específico anti Fel d1. Su utilidad en pacientes asmáticos aún es desconocida (10,22).

Con respecto a los ácaros, los estudios son controversiales. Un estudio reciente mul-

ticéntrico doble ciego controlado con placebo en niños asmáticos entre 3 y 17 años, demostró una significativa reducción en exacerbaciones de asma en un período de 12 meses de observación cuando se utilizó cobertor anti-ácaros. La efectividad fue mayor en niños menores de 11 años monosensibilizados (2). Algunos estudios demuestran un efecto preventivo al trasladar a los niños asmáticos sensibilizados a ácaros a lugares de gran altitud como montañas, donde la presencia de ácaros es mínima (10).

En pacientes alérgicos a pólenes se recomienda evitar la exposición ambiental, sobre todo si estos no están con tratamiento para el asma y/o rinitis (14).

Inmunoterapia alérgeno-específica

La inmunoterapia alérgeno-específica por 3 años es un tratamiento modificador de la enfermedad alérgica mediada por IgE, que induce tolerancia, supresión de la inflamación y mejoría clínica sostenida (5). Existen varias publicaciones sobre el efecto preventivo de la inmunoterapia alérgeno-específica sobre prevención secundaria y terciaria de asma en niños alérgicos. Revisiones sistemáticas y meta análisis apoyan un posible efecto preventivo en el desarrollo de asma en niños con rinitis alérgica y muestran un mayor efecto sobre niños monosensibilizados, independientemente del tipo de alérgeno al cual están sensibilizados (16-18). La inmunoterapia es efectiva pero no es aplicable a nivel masivo por el alto costo y duración del tratamiento (19).

Recomendaciones prácticas para la evitar los alérgenos

Ácaros:

- Uso de cobertores anti-ácaros para colchón y almohada con un diámetro de poro menor a 6-10 µm
- Mantener la humedad relativa de la casa en 45-50%
- Uso de aspiradoras con filtro HEPA
- Hacer aseo con mascarilla
- Reducir el número de alfombras de la casa, limpiar al sol (10)

Hongos intradomiciliarios:

- Limpiar las superficies de lugares húmedos con cloro antihongos (baños)
- Usar deshumidificadores
- Ventilar baños y cocina
- Eliminar filtraciones dentro de la casa

Cucarachas:

- Fumigación
- Eliminar reservorios y zonas de humedad

Epitelio de gato y perro:

- Sacar a la mascota de la casa, si esto no es posible:

- No permitir entrada de la mascota al dormitorio
- Usar aspiradora con filtro HEPA
- Limpiar alfombras frecuentemente
- Lavado frecuente del gato y perro
- Alimento para gato con anticuerpos neutralizante anti Feld1 (10,22).

Pólenes:

- Reducir el tiempo de exposición al aire libre durante la mañana cuando el recuento de pólenes es alto.
- Reducir entrada de pólenes a la casa:
 - o Cerrar ventanas
 - o Usar aire acondicionado
 - o Usar aspiradora con filtro HEPA
 - o Limpieza frecuente de superficies

CONCLUSIONES

La exposición a alérgenos inhalantes intra y extradomiciliarios en niños sensibilizados incrementa el riesgo de exacerbación del asma.

No hay evidencia clara respecto a la prevención primaria de la sensibilización.

La inmunoterapia alérgica específica es el único tratamiento capaz de modificar la historia natural de la enfermedad alérgica, existiendo evidencia de un efecto preventivo a largo plazo sobre el desarrollo de asma en niños con rinitis alérgica.

La autora declara no presentar conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Pinot de Moira A, Strandberg Larsen K, Bishop T, Pedersen M, Avraam D, Cadman et al. Associations of early -life pet ownership with asthma and allergic sensitization: A meta-analysis of more than 77000 children from the EU Child Cohort Network. *J Allergy Clin Immunol* 2022; 150:82-92. DOI:10.1016/j.jaci.2022.01.023
2. Custovic A, Pinot de Moira A, Murray C, Simpson A. Environmental influences on childhood asthma: Allergens. *Pediatr Allergy Immunol* 2023; 34: e13915. DOI: 10.1111/pai.13915
3. Suhayl Alkotob S, Cannedy C, Harter K, Movassagh H, Paudel B, Prunicki M et al. Advances and novel developments in environmental influences on the development of atopic diseases. *Allergy* 2020;75:3077-86. DOI: 10.1111/all.14624
4. Gergen P, Mitchell H, Calatroni A, Server ML, Cohn RD, Salo PM et al. Sensitization and exposure to pets: The effect on asthma morbidity in the United States. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6(1):101-107.e2. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.05.019.
5. Agache I, Lau S, Akdis CA, Smolinska S, Bonini M, Cavkaytar O et al. EAAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite-driven allergic asthma. *Allergy*. 2019;74:855-873. DOI:10.1111/all.13749
6. Von Mutius E. The hygiene hypothesis and the lessons learned from farm studies. *Front Immunol*. 2021; 12:635522. doi:10.3389/fimmu.2021.635522
7. Sbihi H, Boutin RCT, Cutler C, Suen M, Finlay BB, Turvey SE. Thinking bigger: How early-life environmental exposures shape the gut microbiome and influence the development of asthma and allergic disease. *Allergy*. 2019; 74:2103-15. DOI:10.1111/all.13812
8. Rufo C, Paciencia I, Hoffmann E, Moreira A, Barros H, Ribeiro AI. The neighborhood natural environment is associated with asthma in children: A birth cohort study. *Allergy*.2021;76:348-58. DOI:10.1111/all.14493
9. D'Amato G, Chong-Neto H, Monge Ortega O, Vitale C, Ansoategui I, Rosario N et al. The effects of climate change on respiratory allergy and asthma induced by pollen and mold allergens. *Allergy*. 2020; 75: 2219-28. DOI: 10.1111/all.14476.
10. Kalayci O, Milgkos M, Pozo Beltrán CF, El-Sayed Z, Gómez RM, Hossny E et al. The role of environmental allergen control in the management of asthma. *World Allergy Journal* 2022; 15: 1000634. DOI: 10.1016/j.waojou.2022.100634
11. Käck U, Van Hage M, Grönlund H, Lilja G, Asarsoj A, Konradsen J. Allergic sensitization to lipocalins reflects asthma morbidity in dog dander sensitized children. *Clin Transl Allergy*. 2022; e12149. DOI: 10.1002/ct2.12149
12. Dramburg S, Hilger C, Santos A, De las Vecillas L, Aalberse R, Acevedo N et al. EAAACI Molecular Allergology User's Guide 2.0. *Pediatr Allergy Immunol* 2023;34: e13854. DOI: 10.1111/pai.13854
13. Welsh K, Holden K, Wardlaw A, Satchwell J, Monteiro W, Pashley C et al. Fungal sensitization and positive fungal culture from sputum in children with asthma are associated with reduced lung function and acute asthma attacks respectively. *Clin Exp Allergy* 2021; 51(6): 790-800. DOI:10.1111/cea.13799
14. Erbas B, Jazayeri M, Lambert KA, Katelaris KH, Prendergast LA, Tham R et al. Outdoor pollen is a trigger of child and adolescent asthma emergency department presentations: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2018;73:1632-1641. DOI:10.1111/all.13407
15. Shrestha SK, Katelaris C, Dharmage SC, Burton P, Vicendese D, Tham R et al. High ambient levels of grass, weed and other pollens are associated with asthma admissions in children and adolescents: A large 5-year case-crossover study. *Clin Exp Allergy*. 2018; 48:1421-1428. DOI:10.1111/cea.13225
16. Wahn U, Lau S, Eigenmann P, Melen E, Krauss-Etschmann S, Lex C et al. Early priming of asthma and respiratory allergies: Future aspects of prevention. *Pediatr Allergy Immunol*.

-
- 2022;33: e13773. DOI:10.1111/pai.13773
17. Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M, Alviani C, Angier E, Arasi S. Allergen Immunotherapy in Children User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020; 31(Suppl. 25): 1-101. DOI:10.1111/pai.13189.
 18. Farraia M, Paciência I, Castro Mendes F, Rufo JC, Shamji M, Agache I et al. Allergen immunotherapy for asthma prevention: A systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized controlled studies. *Allergy*. 2022;77:1719-35.
 19. Haahtela T, Alenius H, Lehtimäki J, Sinkkonen A, Fyhrquist N, Hyöty H et al. Immunological resilience and biodiversity for prevention of allergic diseases and asthma. *Allergy*. 2021; 76:3613-26. DOI:10.1111/all.14895
 20. Cloutier MD, Baptist A, Blake K, Brooks E, Bryant-Stephens T, DiMango E et al. 2020 Focused Updates to the Asthma Management Guidelines: A Report from the National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee Expert Panel Working Group. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146(6): 1217-70.
 21. Dávila I, Domínguez-Ortega J, Navarro-Pulido A, Alonso A, Antolín-Amerigo D, González-Mancebo E et al. Consensus Document on dog and cat allergy. *Allergy* 2018;73: 1206-1222. DOI:10.1111/all.13391.
 22. Satyaraj E, Wedner HJ, Bousquet J. Keep the cat, change the care pathway: A transformational approach to managing Fel d 1, the major cat allergen. *Allergy*. 2019;74(Suppl. 107):5-17. DOI:10.1111/all.14013