

Abordaje integral del paciente con asma por alergia al polen del olivo

Manuel Alcántara Villar (Coord.)





CAPÍTULO 6

¿Sensibilización o alergia?

Pilar Serrano Delgado. Carmen Moreno Aguilar

UGC Alergia-Inmunología.
Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

1. Introducción

Tal y como se comentará en el capítulo siguiente actualmente el “Diagnóstico Molecular” en alergia nos permite diferenciar si la sensibilización frente a un determinado polen, o a cualquier otra fuente alérgica, sería consecuencia de la detección de IgE específica frente a alérgenos genuinos o frente a marcadores de reactividad cruzada. Esto nos va a permitir definir distintos fenotipos en nuestros pacientes, lo que tendrá consecuencias tanto diagnósticas como terapéuticas.

2. De la fuente alérgica al alérgeno

El enfoque etiológico de las enfermedades alérgicas se basa actualmente en la identificación de los alérgenos causantes de la sensibilización. Es por tanto indispensable saber distinguir entre el término “alérgeno” (que corresponde a una molécula determinada) y la “fuente alérgica” natural, la cual suele poseer múltiples alérgenos.

Los alérgenos son proteínas o glicoproteínas capaces de inducir la producción de anticuerpos IgE específicos en individuos susceptibles de desarrollar enfermedades alérgicas. Aspectos moleculares como su tamaño, solubilidad, compactación molecular y su estabilidad contribuyen notablemente a su potencia alérgica.

En los últimos años, con el desarrollo de la biología molecular, muchos de los alérgenos han sido clonados, producidos como proteínas recombinantes, y se ha identificado su estructura molecular y su función. De esta forma se ha logrado conocer mejor la relación entre la clasificación filogenética de las especies vegetales y los patrones alérgicos presentes en los pólenes de una cierta zona geográfica (A. Pomés, 2007).

No todos los alérgenos de una determinada fuente alérgica se reconocerán con la misma frecuencia. El concepto de alérgeno principal, genuino o “mayor” se emplea para designar aquellos alérgenos con una frecuencia de reconocimiento superior al 50 % entre los pacientes alérgicos a la fuente alérgica de la cual proceden, mientras que se define como alérgeno “menor” aquella proteína con una frecuencia de reconocimiento menor del 50 %.

Detectar cada uno de los alérgenos de una determinada fuente alérgica, de forma independiente, nos permitirá trazar el fenotipo de sensibilización de nuestros pacientes.

3. El olivo como fuente alergénica: marcadores de sensibilización genuina

El olivo pertenece a la familia botánica Oleaceae, formando parte de esta familia también el fresno, el jazmín, el aligustre y el lilo, entre otros. Su polen es una fuente alergénica compleja, a partir de la cual se han identificado y caracterizado, a día de hoy, 12 alérgenos. *Ole e 1* es la proteína mayoritaria del polen de olivo (representa hasta un 20% del total del contenido proteico) y muestra una frecuencia de reconocimiento en los pacientes alérgicos a este polen que puede alcanzar el 90%.

Aunque las plantas pertenecientes a la familia Oleáceas están distribuidas selectivamente en diferentes áreas geográficas, hay evidencia de reactividad cruzada entre ellas, lo que puede ser explicado por la homología de secuencia con *Ole e 1*. Proteínas homólogas a *Ole e 1* (*Ole e 1*-like) se han detectado en otros pólenes de esta familia. *Ole e 1* muestra un 87% de identidad de secuencia con *Fra e 1* (fresno), un 90% de identidad con *Syr v 1* (lilo) y un 88% con *Lig v 1* (aligustre).

No solamente existen descritos alérgenos *Ole e 1*-like en la familia Oleáceas. La biología molecular los ha detectado también en plantas no relacionadas taxonómicamente con éstas, como las gramíneas (*Lol p 11*), chenopodium (*Che a 1*), plantago (*Pla l 1*) o el abedul (BB18). Aunque exhiben algún grado de similitud de secuencia con *Ole e 1*, no presentan reactividad cruzada (Rodríguez R, 2007; Palomares O, 2006; MT Berver, 2009).

Fig 1. Comparación de las secuencias de aminoácidos de miembros de familia *Ole e 1*-like por pares².

		% Identity (amino acid sequence)							
S \ I		<i>Ole e 1</i>	<i>Fra e 1</i>	<i>Syr v 1</i>	<i>Lig v 1</i>	<i>Lol p 11</i>	<i>Che a 1</i>	<i>Pla l 1</i>	BB18
% Similarity (amino acid sequence)	<i>Ole e 1</i>	100	87	90	88	27	30	33	29
	<i>Fra e 1</i>	93	100	84	91	30	32	34	30
	<i>Syr v 1</i>	94	91	100	90	28	31	33	28
	<i>Lig v 1</i>	83	95	95	100	28	31	33	29
	<i>Lol p 11</i>	44	44	43	43	100	42	25	33
	<i>Che a 1</i>	49	48	50	51	54	100	24	44
	<i>Pla l 1</i>	49	50	50	52	39	36	100	29
	BB18	47	47	46	48	46	59	40	100

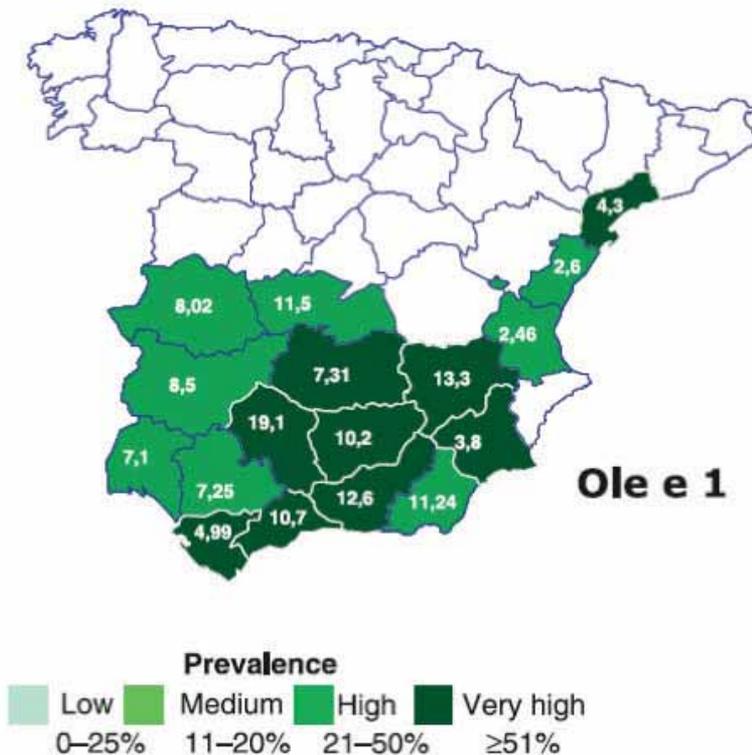
De todo esto se concluye que el alérgeno Ole e 1 puede ser utilizado como marcador para detectar aquellos pacientes que están sensibilizados genuinamente frente a Oleáceas

3.1. Casos especiales

Normalmente una fuente alérgica contiene uno o dos alérgenos mayores.

En España, la frecuencia de sensibilización a Ole e 1 es muy alta y, según se desprende de un análisis epidemiológico basado en diagnóstico molecular realizado recientemente (Barber D, 2008) su reactividad se satura tanto en prevalencia como en valores medios de IgE. En zonas con exposiciones elevadas, como la provincia de Jaén, no muestra ni la prevalencia más elevada ni los valores medios de IgE más altos. Es decir, parece que uno no es “más alérgico” al polen de Olivo si se encuentra expuesto a mayores concentraciones polínicas.

Fig 2. Prevalencia de Ole e 1 (los números dentro de cada provincia indican el valor medio de IgE específica en KU/l)



Cuando en este estudio epidemiológico se analizaron alérgenos menores del polen de olivo (**Ole e 7 y Ole e 9**) se detectaron algunos resultados reveladores. En primer lugar se vio, tal y como se esperaba, que la frecuencia de sensibilización frente a estos alérgenos era más baja que frente a Ole e 1 de forma generalizada en la península. Sin embargo, en zonas de alta exposición polínica esta frecuencia y los valores medios de IgE específica frente a estos alérgenos se incrementan, constituyéndose como alérgenos mayoritarios.

En segundo lugar se detectó que en zonas con exposición polínica extrema al polen de olivo todos los pacientes no presentan el mismo perfil de sensibilización frente a este polen. Así se comprobó que todos los pacientes alérgicos a olivo no tenían por qué estar sensibilizados al que se considera el alérgeno genuino (Ole e 1), al observarse que existían pacientes sensibilizados frente a Ole e 7 y no frente a Ole e 1. En áreas altamente expuestas (Jaén, Córdoba, Málaga, Granada) el 40% de pacientes Ole e 1 negativo estaban sensibilizados a Ole e 7, indicando que estos dos alérgenos tienen comportamientos independientes, mientras que la sensibilización frente a Ole e 9 siempre va ligada a la de Ole e 1. En otras áreas de España, la sensibilización frente Ole e 7 y Ole e 9 constantemente va en paralelo con la sensibilización frente a Ole e 1 (Extremadura).

La sensibilización frente a estos alérgenos (Ole e 7 y Ole e 9) además, se asocia con la presencia de una mayor gravedad de la enfermedad alérgica, al presentar estos pacientes un riesgo dos veces mayor de presentar asma que aquellos que están sensibilizados únicamente frente a Ole e 1. En este sentido, previamente se habían descrito resultados similares (Quiralte J, 2005).

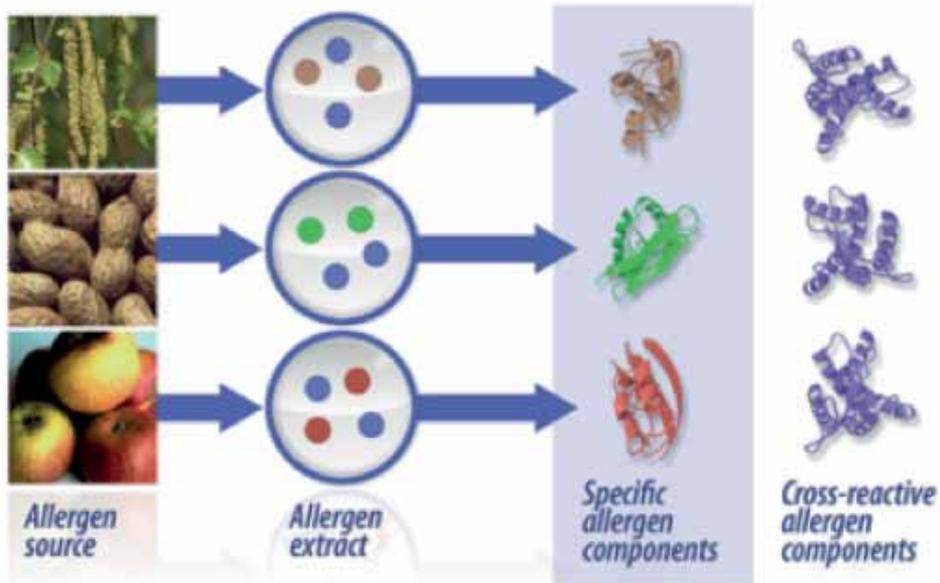
Por tanto, en zonas con mayores concentraciones polínicas no es cuestión de cantidad, si no de calidad. Es decir, parece que uno no es que sea “más o menos alérgico” sino que puede considerarse “alérgico de forma diferente”.

4. Factores de confusión en la alergia al olivo

Hoy en día es frecuente detectar que en zonas donde parece predominar una fuente alérgica concreta los pacientes se encuentre sensibilizados (tanto in vivo como in vitro) a varias. Este hecho define lo que actualmente denominamos “polisensibilización”. Aunque las causas no están bien clarificadas una explicación podría residir en la presencia de alérgenos comunes en las diferentes fuentes alergénicas (panalérgenos). Estos son proteínas alergénicas con una misma función biológica que están presentes en multitud de seres biológicos. Por lo tanto, un paciente cuya alergia está mediada por estas proteínas va a ser alérgico a todas

aquellas fuentes alérgicas que las contienen. Es lo que se conoce como alergia por reactividad cruzada.

Figura 3: . Posible explicación de la polisensibilización (panalérgenos como marcadores de reactividad cruzada).



Panalérgenos son, entre otros, las profilinas y las polcalcinas.

Las profilinas poseen secuencias muy conservadas, con identidades entre el 70-85% (responsables de la reactividad cruzada entre pólenes), y una prevalencia del 20% (alérgenos menores) en la mayoría de los alérgicos al polen. La ubicuidad de estas proteínas de pequeño tamaño molecular (12-15 kDa), presentes en la totalidad de especies animales y vegetales, es lógica si se tiene en cuenta su función esencial en la regulación del ensamblaje de los filamentos de actina. Estas proteínas forman parte, además, de tejidos de almacenamiento (frutas, frutos secos, vegetales, especias, látex) y, por tanto, son también responsables de la reactividad cruzada entre pólenes y alimentos vegetales e, incluso, entre pólenes y látex.

Las proteínas ligantes de calcio (polcalcinas) constituyen una superfamilia de proteínas que están presentes mayoritariamente en los pólenes (árboles, gramíneas, malezas). Se caracterizan por poseer entre dos y ocho “motivos” específicos de unión de calcio EF-hand, con estructura conservada. La función de estas proteínas debe ser de gran relevancia para la planta debido al papel esencial del calcio en la germinación del polen (A. Pomés, 2007).

Dada la similitud en las secuencias de aminoácidos de estas proteínas, Ole e 2 (profilina) y Ole e 3 (polcalcina), alérgenos del polen de olivo, pueden utilizarse como marcadores de polisensibilización en pacientes que presenten sensibilización a múltiples fuentes alérgicas (Rodríguez R, 2007).

5. Implicaciones prácticas en el diagnóstico

Cuando evaluamos a un paciente desde el punto de vista alergológico, tenemos que proponernos como objetivo final averiguar cuál es la etiología de su enfermedad. Para ello es indispensable que conozcamos tanto la aerobiología de la zona, como aprender a definir e interpretar las distintas pruebas complementarias utilizadas de forma rutinaria.

Los calendarios polínicos son representaciones gráficas que resumen la dinámica de los principales tipos polínicos de una localidad, ordenados en función de su periodo de polinización. Resultan muy representativos aquellos calendarios elaborados con los datos promedio de diversos años, puesto que incluyen la variabilidad interanual causada por la meteorología (JV Brasó Aznar, 2003). La Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica (SEAIC), a través del Comité de Aerobiología, ofrece información de los principales tipos polínicos en España (<http://www.polenes.com/index.html>).

Cuando los síntomas de un paciente se producen durante unos meses donde una sola fuente alérgica sea la única productora de granos polen en el ambiente, los datos serán clarificadores para orientar la etiología de la enfermedad. Sin embargo, lo más frecuente es encontrar que varias fuentes alérgicas polinizan coincidiendo en el tiempo, lo cual va a hacer necesario el uso de otras pruebas complementarias que ayuden a esclarecer la etiología de la enfermedad.

El conocimiento de los patrones de reactividad cruzada es crucial en el diagnóstico y sobre todo nos ayuda a definir la estrategia diagnóstica de otras pruebas complementarias (Richard W. Weber, 2003). Como hemos comentado anteriormente pólenes relacionados taxonómicamente contendrán proteínas homologas. En nuestra área sería suficiente con testar el polen de olivo, como representante de Oleácea, ya que su cultivo es extenso en nuestra zona. Explorar otros pólenes pertenecientes a esta familia, como por ejemplo el fresno, no tendría mucho sentido ya que este árbol se distribuye principalmente en centro Europa, y su positividad únicamente estaría marcando la sensibilización frente a una proteína homologa (en este caso la Ole e 1-like). De forma similar ocurre con el polen de las gramíneas, una sola sería suficiente para detectar la sensibilización a esta familia taxonómica.

Por otro lado debemos saber que los extractos que se utilizan actualmente para diagnóstico, tanto en pruebas in vivo (prick-test) como in vitro (determinación de IgE específica) proceden de fuentes alergénicas, y consisten en una mezcla de componentes alergénicos y una cantidad de productos no deseables que pueden interferir en el diagnóstico. Es más, contienen una cantidad variable y poco conocida de la concentración de alérgenos e incluso éstos pueden verse afectados por proteólisis o procesos de oxidación. Esto quiere decir, desde un punto de vista práctico, que una prueba positiva a varias fuentes alergénicas podría estar marcando la sensibilización a algún panalérgeno (profilina o polcalcina) y una prueba negativa tampoco excluiría la sensibilización frente a alérgenos pobremente representados en los extractos, como por ejemplo, en el caso del polen de olivo el Ole e 7.

La biología molecular, y el uso de componentes individuales, permiten actualmente el diagnóstico de la sensibilización frente a alérgenos que se encuentran en una proporción muy baja en el grano completo de polen y que pueden estar escasamente presentes cuando se utilizan extractos completos. El diagnóstico de la sensibilización frente a estos alérgenos minoritarios es importante cuando estos son los únicos inductores de los síntomas. De hecho es necesario cuando se han identificado como prevalentes en una determinada población. En el caso del polen de olivo, Ole e 7 se han asociado con la aparición de reacciones adversas con inmunoterapia (Serrano P, 2007) y la sensibilización frente a Ole e 9 y Ole e 10 con la severidad y la persistencia del asma bronquial (Quiralte J, 2005).

En el caso del diagnóstico de la alergia al polen de olivo, se podría decir que (Rodríguez R, 2007):

Un panel de únicamente unos cuantos alérgenos recombinantes es suficiente para diagnosticar la alergia al polen de olivo.

1. Ole e 1 puede utilizarse como un marcador sensibilización genuina frente al polen de Oleáceas
2. los panalérgenos Ole e 2 y Ole e 3 pueden ser usados para diagnosticar la polisensibilización.
3. alérgenos minoritarios como Ole e 7 y Ole e 9 sirven para identificar sensibilizaciones específicas a estas moléculas, que con frecuencia son difíciles de detectar utilizando los métodos diagnósticos habituales.

6. Decisión sobre el tratamiento etiológico (inmunoterapia)

La inmunoterapia alérgeno específica es el tratamiento etiológico de las enfermedades alérgicas que permite prevenir la progresión de la enfermedad y tiene

un efecto terapéutico a largo plazo. La identificación del alérgeno responsable de los síntomas es un prerrequisito, que debería considerarse fundamente, para la correcta prescripción de este tratamiento.

Esta identificación puede ser complicada en dos grupos de pacientes, los que se encuentran polisensibilizados a múltiples fuente alérgicas o aquellos con un “fenotipo especial”.

En el caso de pacientes polisensibilizados, diagnosticados por métodos tradicionales (prick-test), la tecnología molecular parece que clarifica el agente responsable de los síntomas. De esta forma se ha comprobado que el uso de estas técnicas conlleva una variación en la actitud terapéutica, de forma que más del 50% de los pacientes sufren un cambio de prescripción, siendo lo más frecuente el trueque de un extracto con dos pólenes por un extracto conteniendo únicamente uno (A. Letrán, 2013). Resultados similares se habían descrito anteriormente (Sastre J, 2012).

Al igual que ocurre con el diagnóstico, los extractos que se utilizan actualmente para inmunoterapia están fabricados a partir de fuentes alérgicas. Este hecho implica que pueden contener mezclas de varios alérgenos (genuinos y marcadores de reactividad cruzada), que éstos se presenten en cantidad variable y normalmente poco conocida, o incluso pueden no contener determinadas proteínas que puedan ser relevantes en una población determinada, bien por tener poca representatividad en la fuente alérgica o por haber sufrido procesos de oxidación o proteólisis.

Los métodos de estandarización actuales utilizados en inmunoterapia se basan en la medición de la potencia alérgica total y la concentración de alérgenos mayores, para definir la dosis efectiva y segura de estos tratamientos. Sin embargo, definen el término de “alérgeno mayor” basándose en una estimación estadística de prevalencia de sensibilización de un determinado alérgeno en una población general de pacientes alérgicos a una determinada fuente alérgica. En el caso del polen del olivo, Ole e 1.

Tal y como hemos comentado anteriormente, se ha comprobado que existen subgrupos de pacientes que reaccionan frente a otros alérgenos, considerados estadísticamente como “alérgenos menores”, convirtiéndose en estas poblaciones en “alérgenos mayores”. En el caso del polen de olivo, Ole e 9 y Ole e 7.

Actualmente la concentración de alérgenos menores no está controlada en los productos para inmunoterapia con las técnicas de estandarización actuales. En extractos de inmunoterapia con polen de olivo se ha comprobado que puede existir una variación extrema en el contenido de Ole e 9, hecho que podría aplicarse al contenido de otros alérgenos menores. Duffort y colaboradores afirman que la falta de control cuantitativo en la concentración de estos alérgenos menores podría ser

el origen de la aparición de efectos adversos cuando se administra este tratamiento. Por lo que sería importante minimizar la variación en el contenido de estos alérgenos para incrementar la seguridad de las vacunas (Oscar Duffort, 2006).

Puede deducirse que estas consideraciones podrían ser extensivas a otras fuentes alérgicas.

Consecuentemente podría decirse que, en el caso del olivo, cuando un paciente se encuentre sensibilizado frente a Ole e 1 (alérgeno genuino) habría que indicar una inmunoterapia que asegure y controle su contenido lote a lote, con el fin de asegurar dosis efectivas y seguras. En el caso de que el paciente presente IgE específica frente a alérgenos menores, Ole e 7 u Ole e 9, habrá que asegurar igualmente que estos alérgenos estén controlados. En caso contrario, la inmunoterapia no estaría tan indicada porque podrían existir pocas posibilidades de éxito a la vez que podríamos inducir una serie de efectos adversos no deseables (reacciones sistémicas) en los pacientes.

Actualmente existe disponible información actualizada de los distintos productos comercializados para inmunoterapia en España en la “Guía Farmacoterapéutica de inmunoterapia”, elaborada por el Comité de Inmunoterapia de la SEAIC. Ésta es una herramienta que ayuda a seleccionar el mejor producto comercializado para cada paciente ofreciendo la posibilidad de realizar una comparación entre productos con un golpe de vista (<http://www.seaic.org/inicio/guia-farmacoterapeutica-de-inmunoterapia>).

7. Bibliografía

- 1) LETRÁN, A. (2013). «Measurement of IgE to pollen allergen components is helpful in selecting patients for immunotherapy», *Ann Allergy Asthma Immunol* 111, pp. 295-297.
- 2) POMÉS, A. (2007). «Alérgenos», En: A. Peláez Hernández, IJ Dávila Gonzalez. *Tratado de alergología*. Majadahonga (Madrid). Editorial Ergon, pp. 3-26.
- 3) BARBER, D. (2008). «Understanding patient sensitization profiles in complex pollen areas: a molecular epidemiological study», *Allergy* 63, pp. 1550-8
- 4) BRASÓ AZNAR, J.V. (2003). «Valoración de la presión alérgica ambiental», En: JV Brasó Aznar, JV y Jorro Martínez, G. *Manual de alergia clínica*. 1ª edición. Barcelona. Editorial Masson S.A., pp. 123-34

- 5) BELVER, M,T. (2009). «Immunoglobulin E Reactivity to nOle e 1 as a Diagnostic Marker of Allergy to Olea europaea Pollen», J Investig Allergol Clin Immunol 19, pp. 508-516.
- 6) DUFFORT, O. (2006). «Variability of Ole e 9 Allergen in Olive Pollen Extracts: Relevance of Minor Allergens in Immunotherapy Treatments», Int Arch Allergy Immunol 140, pp.131–138
- 7) PALOMARES, O. (2006). «The major allergen of olive pollen Ole e 1 is a diagnostic marker for sensitization to Oleaceae», Int Arch Allergy Immunol. 2006; 141(2):110-8.
- 8) QUIRALTE, J. (2005). «Ole e 2 and Ole e 10: new clinical aspects and genetic restrictions in olive pollen allergy», Allergy 60, pp. 360–365
- 9) RICHARD, W. (2003). «Patterns of pollen cross-allergenicity», J Allergy Clin Immunol 112, pp. 229-39.
- 10) RODRÍGUEZ, R. (2007). «Olive pollen recombinant allergens: value in diagnosis and immunotherapy», J Investig Allergol Clin Immunol 17, pp. 4-10
- 11) SASTRE, J. (2012). «How molecular diagnosis can change allergen-specific immunotherapy prescription in a complex pollen area», Allergy 67, pp. 709-711.
- 12) SERRANO, P. (2007). Sensibilización a alérgenos minoritarios de Olea europaea como causa de reacciones sistémicas por inmunoterapia alérgeno-específica [Tesis Doctoral]. Córdoba: Facultad de Medicina, Universidad de Córdoba
- 13) <http://www.polenes.com/index.html>
- 14) <http://www.seaic.org/inicio/guia-farmacoterapeutica-de-inmunoterapia>