

Inmunoterapia alérgica en asma bronquial

Alfonso M. Cepeda

El asma es una enfermedad multifactorial y hasta el momento no entendida en su totalidad. Desde hace décadas se ha reconocido una relación entre ella y la sensibilización a alérgenos aéreos comunes, o sea la asociación del asma con fenómenos de hipersensibilidad inmediata. En ciertas situaciones de asma crónica y de episodios agudos, se ha encontrado una etiología alérgica en 75% a 100% de los casos. Se conocen las bases inmunológicas para tal asociación:

1. Sensibilización de mastocitos y posiblemente otras células proinflamatorias, por anticuerpos IgE específicos.
2. Reacciones bronquiales inmediatas, dependientes de IgE, inducidas por alérgenos, con reacciones de fase tardía.
3. Hiperreactividad bronquial inespecífica e inflamación local persistente, como manifestaciones de la fase tardía.

Las evidencias anteriores suministran las bases para reafirmar el énfasis en los tratamientos *inmunomoduladores* del asma bronquial. La forma básica de inmunomodulación comprende las medidas de eliminación de alérgenos incitantes. El siguiente paso lo constituye la inmunoterapia alérgica convencional. El entendimiento de las bases celulares y moleculares del asma, particularmente la reacción de la fase tardía, permitirán la concepción de nuevos tratamientos basados en la modulación de tales eventos.

Breve reseña histórica. En 1911 Noon y Freeman hicieron la observación de que el polen era causante de una "reacción tóxica" en el cuerpo. Si inyectaban al paciente un extracto de polen, se lograría un "efecto antitoxina". Se inicia así lo que se ha llamado desensibilización, hiposensibilización, y, más correctamente, desde 1975, Inmunoterapia Alérgica.

Actualmente existen evidencias de una serie de cambios inmunológicos humorales y celulares durante esta forma de tratamiento, así como de una mejoría clínica,

Dr. Alfonso M. Cepeda S.: Clínica de Alergias, Hospital Universitario, Barranquilla.

expresada en la reducción de síntomas ante la exposición a alérgenos.

Cambios inmunológicos durante la inmunoterapia

Cambios inmunológicos humorales

1. Disminución de IgE. Durante los primeros meses de inmunoterapia existe un aumento en los niveles de IgE específica, seguido de una disminución progresiva de los mismos, durante años. Asimismo, en las afecciones estacionales, el rápido incremento de la IgE durante la estación, es reducido en un 50%.

2. Anticuerpos bloqueadores. Durante la inmunoterapia con alérgenos se generan niveles elevados de IgG antialérgenos específicos, con un incremento selectivo de IgG1 y especialmente de IgG4, al cual se le conoce también con el nombre de anticuerpo bloqueador. Seis años después de finalizada la inmunoterapia, los patrones de IgE, IgG4 e IgG 1 fueron similares a los niveles pretratamiento, aún con la persistencia de la mejoría clínica de los pacientes.

3. Auto anti-idiotipos. Con respecto a pacientes no tratados, durante la inmunoterapia alérgica se estimula la producción de anticuerpos auto anti-idiotipos. Estos intervienen en la regulación cualitativa y cuantitativa de IgE.

Cambios inmunológicos celulares

1. Basófilos. La liberación de histamina por los basófilos se ve reducida en un 30%. Existe además, durante la inmunoterapia, una disminución en la sensibilidad total del basófilo.

2. Fase tardía. A medida que avanza el tratamiento, se va instaurando una relación inversamente proporcional entre los niveles en aumento de IgG específica y la magnitud de la fase tardía de la respuesta inmunológica. De hecho, la inmunopatogénesis de la hiperreactividad bronquial, su cronicidad y no especificidad, están relacionadas principalmente con la fase tardía, más que con la fase aguda.

3. Mononucleares. *In vitro*, los mononucleares de pacientes tratados, responden menos al alérgeno, existiendo una reducida proliferación de linfocitos y una disminución en la producción de linfocinas.

4. Interleuquina-2. En asmáticos no tratados existe un incremento en la producción de interleuquina-2 en respuesta al estímulo con antígenos de ácaros. Por el contrario, en la inmunoterapia con ácaros del polvo doméstico hay una reducción de interleuquina-2 a niveles de sujetos normales.

5. CD4 y CD8. En pacientes en inmunoterapia con ácaros, ante el estímulo con antígenos de los mismos, existe una disminución de CD4 y un incremento en la respuesta proliferativa de la población de células T CD8.

6. Células T-Fc-IgG. Las células T con receptores

de membrana para la porción Fc de la IgG intervienen en la regulación de la síntesis de inmunoglobulinas al suprimir la diferenciación de las células B -T dependientes. Los individuos atópicos poseen un reducido número de tales células. Durante la inmunoterapia, en cambio, se produce un aumento de las mismas a niveles normales.

7. Linfocitos T supresores. La ausencia en la detección de estas células es considerada como un *defecto subyacente* de los pacientes atópicos. En individuos con al menos seis a 12 meses de inmunoterapia se detectaron Linfocitos T supresores específicos.

Papel en el asma bronquial

En pacientes asmáticos tratados con inmunoterapia alérgica la mejoría clínica se demuestra por la disminución de la reactividad bronquial ante la exposición a alérgenos. De hecho, el control de la hiperreactividad bronquial es un reto para todo aquel que trata pacientes con asma bronquial.

Si bien todo paciente asmático en quien se detecten alérgenos incitantes, es potencialmente susceptible de mejorar con la inmunoterapia alérgica, existen algunas consideraciones importantes con respecto al papel de la misma en el asma bronquial.

Así, debe instaurarse este tratamiento inmunomodulatorio en los siguientes casos, entre otros:

1. Asma significativa.
2. Asma asociada a rinitis alérgica.
3. Ante la presencia de alérgenos no eliminables.
4. Cuando existen importantes efectos secundarios a los medicamentos.
5. Asma alérgica infantil.
6. Cuando se ha obtenido una respuesta favorable con la inmunoterapia en otros miembros de la familia.
7. Cuando las pruebas cutáneas de alergia (hipersensibilidad inmediata) han sido positivas a altas diluciones del antígeno.

Existirá una respuesta terapéutica más completa mientras más pequeño sea el número de antígenos implicados. Por otro lado, no hay indicación para establecer este tratamiento con ciertos antígenos, como es el caso de los alimentos, cuya eficacia no se ha demostrado en estudios serios. Los mejores resultados hasta el momento han sido logrados en la inmunoterapia con algunos pólenes y con ácaros del polvo doméstico. Ha sido relativa la eficacia con el uso de hongos.

Muchos grupos de investigadores de encuentran desarrollando nuevas formas de extractos de alérgenos, en busca de un perfeccionamiento cada vez mayor de los mismos. Todos ellos buscan básicamente conservar la inmunogenicidad disminuyendo al máximo la alergenidad. De hecho se cuenta actualmente con extractos de muy buena calidad, con un amplio margen de seguridad para el paciente.

Actualmente la inmunoterapia alérgica es el único tratamiento inmunomodulatorio en uso, cuyo máximo beneficio radica en la disminución de la sensibilidad (en el caso del asma bronquial, de la reactividad bronquial) por parte del paciente, traduciéndose esto, como se mencionó arriba, en una reducción de los síntomas ante la exposición a alérgenos. Es pues, un recurso terapéutico no sintomático, cuyo objeto es el manejo de la causa, por tanto, de una dimensión diferente a los tratamientos farmacológicos. Así, ante las situaciones ya enumeradas, y en la búsqueda de resultados óptimos, debe brindársele este tratamiento al asmático, integrándolo con medidas de orden preventivo y con terapias sintomáticas.

BIBLIOGRAFIA

1. **Bucur J, Dreborg S, Einarsson R, et al.** Immunotherapy with dog and cat allergen preparations in dog-sensitive and cat-sensitive asthmatics. *Ann Allergy* 1989; **62**: 355-361.
 2. **Creticos P.** Immunotherapy in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989; **83**: 554-562.
 3. **Gurka G, Rocklin R.** Immunologic responses during allergen-specific immunotherapy for respiratory allergy. *Ann Allergy* 1988; **61**: 239-243.
 4. **Jarolim E, Poulsen L, Stadler B, et al.** A long-term follow-up of hyposensitization with immunoblotting. *J Allergy Clin Immunol* 1990; **85**: 996-1004.
 5. **Norman P, Van Metre T.** The safety of allergenic immunotherapy. *J Allergy and Clin Immunol* 1990; **85**: 522-525.
 6. **Rieckenberg M, Khan R, Day J.** Physician reported patient response to immunotherapy: a retrospective study of factors affecting the response. *Ann Allergy* 1990; **64**: 364-367.
 7. **Scordamaglia A, Pizzorno G, Caria M, et al.** Immunologic and clinical evaluation of a 12-month course of specific immunotherapy. *Ann Allergy* 1989; **63**: 31-36.
 8. **Van Bever H, Stevens W.** Evolution of the late asthmatic reaction during immunotherapy and after stopping immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1990; **86**: 141-146.
 9. **Van Metre T, Adkinson NF.** *Immunotherapy for aeroallergen disease.* In: Middleton E, Reed C, eds. *Allergy, principles and practices.* St Louis: The CV Mosby Company. 1988; 1327-1343.
-