

Asma y alergia

FERNANDO DUCE GRACIA *
ANTONIO SEBASTIÁN ARIÑO **

*Exjefe Servicio de Alergia, Emérito.
Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa". Zaragoza.

**F.E.A. Servicio de Neumología.
Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa". Zaragoza.

RESUMEN

La alergia como expresión clínica de la atopia es uno de los principales factores de riesgo del asma. Los alérgenos del interior y del exterior son desencadenantes del asma alérgica y los alérgenos profesionales han demostrado tener un papel también como inductores. Las células dendríticas, los mastocitos y las células T helper y sus subtipos Th1 y Th2 con funciones diferentes y complejas han aumentado su protagonismo en la patogenia del asma alérgica. Así mismo ha disminuido la importancia que se le daba al eosinófilo, aunque sin perderla completamente. Destaca el conocimiento del papel que tiene la inhalación e ingesta de endotoxinas en el primer año de la vida en disminuir de forma notable el desarrollo de asma alérgica, rinitis alérgica y eczema alérgico. El conocimiento de los alérgenos del entorno del paciente, la sensibilización demostrada por prick test y/o IgE específica será determinante en el diagnóstico. Es preciso conocer que en el asma alérgica, además de las medidas terapéuticas generales, se pueden aplicar medidas específicas como la evitación alérgica, la inmunoterapia específica y la administración de anticuerpo monoclonal anti Ig E.

Palabras claves: Asma, alergia, alérgenos, diagnóstico.

Introducción

El asma es un proceso complejo que engloba distintas enfermedades con diferentes mecanismos fisiopatológicos¹. Es una de las enfermedades más comunes en todo el mundo, con una estimación de unos 300 millones de individuos afectados. Su prevalencia se incrementa actualmente en muchos países, especialmente en niños². Es una de las mayores causas de absentismo escolar y laboral. El coste

económico generado por el asma es muy elevado. Un pobre control del asma resulta caro, por ello la inversión en medidas preventivas (uso de medicamentos y educación) supone un ahorro en visitas a urgencias y hospitalizaciones. Todo ello determinó en los últimos años del siglo pasado la creación de una asamblea de expertos de múltiples países que elaboraron una guía de gran repercusión mundial "Global Initiative for Asthma" (GINA)³. En España la colaboración de expertos de Sociedades Médicas implicadas en asma así

Factores individuales

Genéticos

- Atopia
- Hiperreactividad de las vías aéreas

Sexo

Obesidad

Factores ambientales

Alérgenos de interior y de exterior

Agentes ocupacionales

Tabaco

Contaminación atmosférica

Infecciones respiratorias

Dieta

Tabla I: Factores inductores y desencadenantes de asma.

como de pacientes afectados por la enfermedad dio vida a la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA)⁴.

Existe un cierto consenso en definir el asma como "Inflamación crónica de las vías aéreas en la que juegan un papel destacado determinadas células y mediadores". Este proceso se asocia a la presencia de hiperrespuesta bronquial que produce episodios recurrentes de sibilancias, disnea, opresión torácica y tos, particularmente durante la noche o la madrugada. Estos episodios se asocian en general con un mayor o menor grado de obstrucción al flujo aéreo, a menudo reversible de forma espontánea o con tratamiento.

Las células protagonistas en el asma son las células dendríticas que son presentadoras de antígeno (DCs), los macrófagos, linfocitos T (subtipos H1, H2), linfocitos B, mastocitos, neutrófilos, eosinófilos, fibroblastos, células epiteliales, células del músculo liso, células endoteliales y glándulas.

Por otra parte son numerosos los mediadores presentes en el contexto del asma: Citocinas, enzimas, histamina, eicosanoides, neurotransmisores, neuropéptidos, óxido nítrico, endotoxinas, proteínas eosinófilas (ECP, MBA, EPO, EDN), radicales libres de oxígeno.

Esta multitudinaria plantilla de actores (células y mediadores), con variable protagonismo, justifica la complejidad del asma y la dificultad terapéutica que entraña, ya que uno o varios fármacos que bloqueen una o varias células

y mediadores no son útiles sobre otra parte del elenco de elementos responsables.

Factores de riesgo

Al hablar de la etiología del asma y los diversos agentes involucrados debemos hacer una distinción clara entre **factores causales** (inductores, primarios) y **desencadenantes** (provocadores, secundarios).

Los factores inductores son capaces de iniciar el asma, es decir, causar inflamación e hiperrespuesta bronquial. Los provocadores incitan el estrechamiento agudo, transitorio, de las vías respiratorias, pero no inician el proceso inflamatorio o la hiperrespuesta bronquial.

Los factores inductores y desencadenantes del asma pueden ser individuales y ambientales (véase tabla I). Entre los factores individuales destacan los genéticos y de ellos la atopia y la hiperreactividad de las vías aéreas. También entran en este grupo el sexo y la obesidad. Entre los factores ambientales se encuentran los alérgenos del interior y del exterior, agentes ocupacionales, tabaco, contaminación atmosférica, infecciones respiratorias y dieta.

La mayoría de factores inductores causan inflamación como resultado de una respuesta de hipersensibilidad específica adquirida.

Los mecanismos de inflamación en el asma se producen a partir de alérgenos, virus, tabaco, que en un individuo genéticamente susceptible determinan la inflamación. La inflamación por sí misma es responsable de la clínica clásica de sibilantes, disnea, opresión torácica y tos. Pero, de otro lado, la hiperreactividad bronquial producida en parte por la inflamación y actuando sobre ella los propios alérgenos a los que está sensibilizado, así como el ejercicio, aire frío, SO₂, humo de tabaco, vapores y perfumes van a ser responsables también de la producción de síntomas (véase Fig. 1).

Entre los factores inductores primarios del asma tenemos los genéticos y, de ellos, nos interesa especialmente la alergia. La alergia es la expresión clínica de la atopia y el principal factor de riesgo para sufrir asma. La atopia no es una enfermedad ni es lo mismo que la alergia. **Atopia** es la tendencia a una respuesta exagerada por anticuerpos Ig E, definida por la presencia de una o más pruebas cutáneas positivas (o de Ig E específica) a uno o más alérgenos. Un gran número de personas son atópicas, pero solamente una parte de ellas llegarán a desarrollar alergia, es decir, enfermedades como la rinitis alérgica, eczema atópico y asma

alérgica. Una parte de la población asmática escapa del fenotipo de atopia. Son asmáticos sin relación con alergia.

Alergia es la expresión clínica del estado atópico, incluyendo en ella el asma, rinitis, eczema y alergias alimentarias. La frecuencia de las enfermedades alérgicas se ha incrementado en los países desarrollados y afectan aproximadamente al 25% de la población mundial². Con respecto al asma alérgica en particular tenemos los datos de España⁵. En el estudio realizado en Servicios de Alergia españoles se objetivó que un 28% de los pacientes atendidos presentaban asma. Entre estos, al 79,8% se les diagnosticó asma extrínseca (alérgica) y al 18,7% de asma intrínseca. ASMA Y ALERGIA SON EL RESULTADO DE COMPLEJAS INTERACCIONES ENTRE EL MEDIO AMBIENTE Y LA BASE GENÉTICA DEL INDIVIDUO.

La inhalación del alérgeno correspondiente en el individuo sensibilizado determina la acción del daño tisular. Estos acontecimientos se producen a través de diversas células y mediadores (véase fig. 2°). Entre todos ellos destacamos:

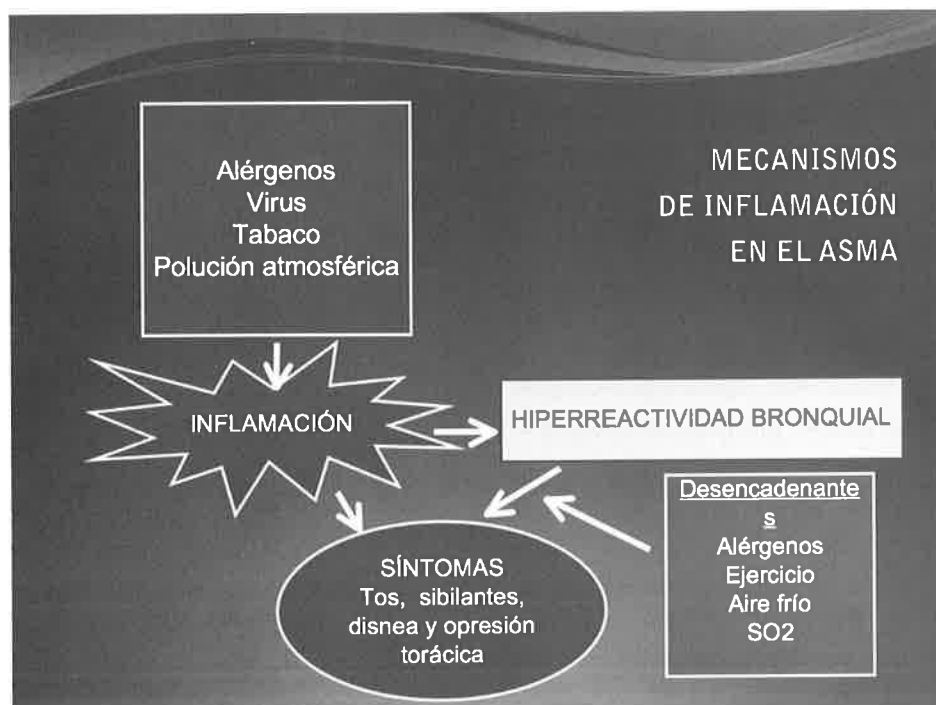


Figura 1. Mecanismos de inflamación en el asma

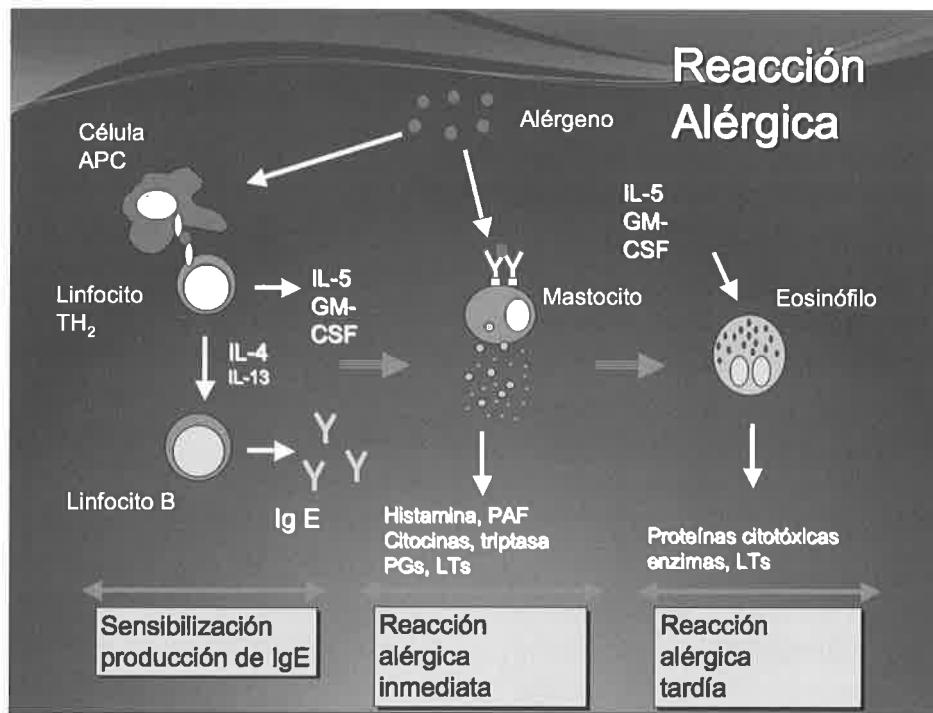


Figura 2. Sensibilización y producción de Ig E. Cuando después de un tiempo se produce una nueva inhalación del alérgeno tiene lugar la Reacción alérgica inmediata. En función de la duración e intensidad de la exposición se produce la Reacción alérgica tardía con daño tisular y clínica más persistente.

Células presentadoras de antígeno (DCs)

Varios estudios en modelos animales de asma alérgica han demostrado que las DCs intervienen de forma esencial tanto en la sensibilización como en la segunda parte efectora de la respuesta inmune frente al alérgeno. La capacidad de la DCs para polarizar respuestas de tipo Th₂ frente a extractos alérgicos de ácaros depende de la activación del receptor TLR-4 en células de vías respiratorias. Y después de un proceso complejo inducir las respuestas Th2 específicas de alérgeno características del asma alérgico⁶.

Mastocito

El esquema básico de la hipersensibilidad tipo I, que incluye sensibilización de los mastocitos por IgE, activación antigénica de los mismos y liberación de mediadores preformados, sigue vertebrando el desencadenamiento del broncoes-

pasmo y la respuesta temprana en pacientes asmáticos. Se ha demostrado que la histamina, leucotrieno C4 y PGD₂ son mediadores procedentes fundamentalmente de los mastocitos y contribuyen de forma decisiva a esa respuesta precoz⁷. En los últimos años se ha demostrado que los mastocitos infiltraban la musculatura lisa bronquial de los pacientes asmáticos. Quizás ejerzan una función inmunoreguladora, coordinen la reacción inflamatoria, promuevan la hiperreactividad bronquial y contribuyan al remodelado bronquial.

Células T

En el conglomerado de células T tenemos la TCD4 capaz de reconocer antígenos unidos a receptores MHCII. Se puede diferenciar en varios subtipos siendo el principal las células T cooperadoras, células T helper (TH). A su vez pueden manifestarse como TH1 produciendo IL-2, IFN γ y TNF β . Su misión es activar macrófagos y estimular la producción

de anticuerpos contra patógenos extracelulares por parte de los linfocitos B.

Otro subtipo de las células T helper son las células TH2 específicas de alérgeno. Producen interleuquinas IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 que contribuyen al mantenimiento de niveles elevados de IgE específica para el alérgeno, reclutamiento de eosinófilos y otras células inflamatorias a los tejidos de exposición, producción de moco y contracción del tejido muscular liso⁸.

Eosinófilo

Procede de la médula ósea y acude a la pared bronquial por estímulo de eotaxina, RANTE secretadas por linfocitos T. Una vez en la pared bronquial, si los eosinófilos son activados, son capaces de producir la mayoría de los mediadores de la inflamación, amplifican la respuesta inflamatoria e inducen daño tisular. Los constituyentes de los gránulos del eosinófilo son: Proteína básica mayor (MBP), Proteína catiónica eosinófila (ECP), Neurotoxina derivada del eosinófilo (EDN), Peroxidasa del eosinófilo (EPO).

El relativo fracaso terapéutico del anticuerpo monoclonal anti-IL-5 encaminado a reducir el número y la actividad de los eosinófilos y la escasa correlación entre eosinofilia e hiperreactividad bronquial en el asmático hicieron perder parte del protagonismo que el eosinófilo tuvo durante décadas.

IgE

La respuesta alérgica es mediada fundamentalmente por un mecanismo dependiente de IgE. Después de la sensibilización de un individuo susceptible y la síntesis y unión de IgE específica para un alérgeno en la célula diana, los individuos atópicos responden frente a los alérgenos comunes liberando mediadores derivados de los mastocitos^{9, 10}. Un esquema de la actuación de las células y mediadores implicados en la sensibilización, reacción alérgica inmediata y posterior reacción alérgica tardía se representa en la figura 2^a.

Patogenia

La hipótesis patogénica prevalente en la actualidad propone para la inflamación del asma típicamente alérgica la existencia de un desequilibrio entre dos tipos de respuesta linfocitaria inmunológica: TH₁ y TH₂. En el ratón se observan dos tipos de linfocito T CD4+ cooperador (helper), con su correspondiente patrón de citocinas: la denominada célula tipo 1 (TH1) al activarse produce interleucina 2 (IL-2) e interferón gamma (IFN- γ), ambos esenciales para los mecanismos de defensa celular. El tipo 2 (TH2) produce interleucinas 4, 5, 6, 9 y 13, que median la reacción alérgica. Entre los dos tipos, las respectivas citocinas producen inhibición recíproca, lo que mantiene su balance. Así, el IFN- γ inhibe la diferenciación de TH0 a TH2 y también la síntesis de IgE. La ausencia o disminución de IFN- γ favorecería la abundancia de citocinas tipo TH2 que promueven la reacción alérgica. Experimentalmente se ha demostrado que el factor de transcripción T-bet, expresado por las células TH1 tiene un importante efecto en la producción de IFN- γ por dichas células y la supresión de las citocinas TH2. En el lado opuesto, el también factor de transcripción GATA-3 expresado selectivamente por las células TH2, es importante en la expresión de IL-5 por dichas células. Así pues, el balance T-bet/GATA-3 en la mucosa determina fuertemente el tipo de células TH en la superficie de la mucosa y, por ende, sus respuestas inmunitarias^{8, 11}.

La aparente sencillez de la hipótesis ha favorecido el avance del conocimiento de la reacción alérgica. Pero las pruebas de su operatividad en el hombre son conflictivas y el esquema resulta una simplificación excesiva, fundamentalmente porque, a diferencia del ratón experimental, en el hombre los dos tipos de linfocito, TH1 y TH2, son capaces de producir las citocinas atribuidas a cada uno en el ratón. Los estímulos prevalentes en un momento determinado y las circunstancias microambientales pueden modificar las funciones de estas subpoblaciones de células T cooperadoras¹⁰.

Parece claro sin embargo que, ya en el feto, la población de células T está sesgada hacia el fenotipo TH2, como indica el déficit de IFN- γ y, al nacer, el desequilibrio TH1/TH2 puede llevar a la persistencia del predominio TH2 en contra de la

Ácaros del polvo	Dermatophagoides pt y farinae.
Pólenes	Gramíneas, olivo, plátano, ciprés, parietaria, plantago, salsola.
Epitelios	ato, perro, hámster, caballo
Hongos	Alternaria, aspergillus, cladosprium
Alimentos	Leche, huevo, pescado, melocotón
Profesionales	Latex. Isocianatos, harina
Fármacos	Penicilina , anestésicos
Insectos	Abeja, avispa, cucaracha

Tabla II: Alérgenos más frecuentes que se deben investigar ante la sospecha de asma alérgica

normal desviación inmunológica hacia las respuestas TH1. Este predominio de TH2 ocurriría con mayor frecuencia en los últimos decenios, como consecuencia de la disminución de estímulos contrarios, como las infecciones (teoría de la higiene) y los cambios en el tipo de vida de las sociedades económicamente desarrolladas.

Entre los factores favorecedores de las respuestas TH1, y consecuentemente de la disminución de la incidencia de atopia (asma alérgica, rinitis alérgica y dermatitis atópica), se han demostrado:

- El número de hermanos mayores
- Ir a la guardería en el primer año de vida.
- Serología positiva al virus de la Hepatitis A. Haber sufrido en ese primer año de vida infección por Helicobacter, toxoplasma y herpes simple.
- Exposición a endotoxinas en el primer año de la vida.

En la actualidad se han desechado las siguientes situaciones como favorecedoras de la respuesta TH2 y como consecuencia favorecedoras de la atopia: la vacunación al sarampión y b. pertussis y los tratamientos antibióticos previos¹².

En la última década ha cobrado protagonismo el papel de las endotoxinas durante el primer año de la vida¹³. Las endotoxinas son lipopolisacáridos (LPS) que forman parte de la capa externa de la membrana celular de todas las bacterias gram negativas. Se encuentran en concentraciones elevadas en ambientes de granja (flora fecal de animales, Escherichia coli), pero también en guarderías, en el polvo de la casa y en ambientes sucios. Son un potente estimulador inmunológico de diversas células y unos pocos picogramos de LPS pueden inducir activación y secreción de citocinas Th1 como IL-12 y de interferón γ . El estudio de concentraciones de endotoxinas (LPS) en colchones de los dormitorios de los niños de edad escolar (6 a 13 años), se demostró que a más nivel de LPS en los colchones menor era la frecuencia de fiebre del heno, asma atópica y sensibilización atópica¹⁴. Su acción inmunoestimuladora se realiza sobre el receptor CD14 y TLR4 de diversas células del sistema inmune.

Alérgenos

Los alérgenos son proteínas de diferentes orígenes capaces de causar una reacción alérgica. El origen de los alérgenos que con más frecuencia sensibilizan a los humanos y pueden inducir o desencadenar asma se incluye en la tabla II¹⁵.

Aeroalérgenos de interior (indoor allergens)

Ácaros. Tanto el 40% de los pacientes con rinitis alérgica como el 40% de los pacientes con asma alérgica están sensibilizados a ácaros⁵. Los ácaros son pequeños artrópodos microscópicos de unos 0,3 mm de longitud, ciegos, fotofóbicos, emparentados taxonómicamente con las garrapatas, arañas y el ácaro de la sarna. Son extraordinariamente ubicuos, se han aislado en habitats tan dispares como paja, hojarasca, grano y harinas, pieles, huesos, jamón, nidos de aves, etc.¹⁶. La exposición precoz a ácaros en los primeros meses/años de vida no parece estar asociada con aumento de riesgo de sufrir asma.

Cucaracha

Fue reconocida como alérgeno de interior en los años setenta. Se produjeron frecuentes comunicaciones en USA

en los años 80 y 90. En España apenas se dan casos. En nuestra experiencia, después de estudiar su sensibilización en miles de pacientes apenas se encuentra algún caso relacionado con ambientes profesionales (granjeros con almacenes de maíz, camareros en bares con almacenes en sótanos, etc.).

Animales mamíferos

Gato. Su presencia en domicilios familiares se estima en un 2% de la población general y en más del 50% en domicilios de niños asmáticos atópicos. El Fel d I es un antígeno muy potente y muy ubicuo. Es muy adherente, encontrándose sobre superficies de paredes y en la ropa de personas que conviven con el animal.

Perro. Se ha encontrado hasta un 14% de prick test positivos en una población de adolescentes elegidos al azar.

1. Enfermedad mediada por IgE, demostrada por prueba cutánea y/o IgE específica.
2. Demostrar que dicha sensibilización específica desencadena los síntomas. Presencia del alérgeno en el entorno del paciente con síntomas. Mejoría al desaparecer el alérgeno del entorno del paciente.
3. Investigar otros desencadenantes responsables de los síntomas.
4. Valorar la intensidad y duración de los síntomas. Síntomas subjetivos, parámetros objetivos como días de absentismo laboral y escolar. Función pulmonar (esencial) sirve para excluir asma intensa. Monitorización del FEM.
5. Respuesta al tratamiento no inmunológico. Incluyendo la evitación alérgica y respuesta al tratamiento farmacológico.
6. Disponer de extractos alérgicos de alta calidad.
7. Contraindicaciones relativas como el tratamiento con betabloqueantes y una mala cumplimentación.
8. Factores sociológicos: Coste, actividad laboral del paciente, influencia sobre la calidad de vida a pesar del tratamiento farmacológico.
9. Evidencia objetiva de la eficacia de la inmunoterapia en el paciente tratado (seguimiento).

Tabla III: Consideraciones para sentar la indicación de inmunoterapia específica.

Roedores. Algunos roedores como hámster, cobaya y ratón son utilizados como mascotas por niños y adolescentes. También son responsables de asma alérgica ocupacional en trabajadores de laboratorio.

Aeroalérgenos del exterior (Outdoor allergens)

Pólenes

Según Alergológica 2005⁵ el 51,9% de los pacientes con rinitis alérgica están sensibilizados a polen así como el 44% de los pacientes con asma alérgica.

Las gramíneas son la causa más importante de rinoconjuntivitis y asma polínica en casi todo el mundo, debido a su gran alergenidad y a su extensa distribución. La polinización es preferentemente en mayo y junio. En la España verde (cornisa cantábrica y Galicia), a pesar de la abundancia de gramíneas, la incidencia atmosférica de granos de polen es baja. En contraste con ello, en la España seca, por sus características climáticas, durante la primavera se produce una alta incidencia de polen.

Malezas. Entre los pólenes de malezas con interés en alergia destaca la *Parietaria officinalis, judaica...* con floración de marzo a noviembre y su máxima representación la tenemos en el arco mediterráneo.

Hongos. Muchos hongos alergénicos aprovechan cualquier desperdicio orgánico para obtener nutrientes, por lo que los tenemos tanto dentro como fuera de las casas. Con respecto a *Alternaria* se ha descrito asma fatal o casi fatal cuando individuos sensibilizados han inhalado cantidades ingentes de este hongo (cosechando cereales contaminados por él).

Los alimentos como aeroalérgenos en el medio doméstico y laboral.

La inhalación de alimentos en aerosoles de harinas, huevo, detergentes... puede ocasionar asma. Se detecta con más frecuencia en el campo del asma ocupacional. Destacan como alérgenos las harinas, el huevo, pescado, mariscos, conservas vegetales, frutas, hortalizas. Los afectados son especialmente agricultores, cocineros, cultivadores de setas y amas de casa.

En las últimas décadas ha cobrado mayor protagonismo la alergia a alimentos y su relación con asma alérgica. La existencia de reactividad cruzada entre alérgenos de alimentos y alérgenos inhalantes como pólenes y ácaros, ha sido motivo de investigación en las dos últimas décadas.

La alergia a alimentos puede ser por alérgenos del propio alimento y sensibilizarse a nivel gastrointestinal¹⁷. También puede darse una sensibilización primaria por alérgenos inhalados. Un ejemplo sería el síndrome abedul-alimentos vegetales en el que la sensibilización al polen de abedul sería la responsable de la posterior aparición de alergia a la manzana, avellana, zanahoria y otros alimentos vegetales que contienen alérgenos homólogos.

La tropomiosina (presente en ácaros del polvo, mariscos, helmintos, etc.) puede sensibilizar tanto por vía digestiva como por vía inhalatoria. Los alérgenos Der p 10 y Der d 10, tropomiosinas de *Dermatophagoides pteronyssinus* y *farinae*, respectivamente, así como las tropomiosinas de algunas especies de ácaros menores, como *Tyrophagus*, presentan una gran homología con alérgenos de la gamba como el Pen a 1¹⁷.

Diagnóstico del asma alérgica

El poder determinar que en un paciente con asma juega un papel fundamental o accesorio la alergia tiene gran trascendencia desde el punto de vista terapéutico. La posibilidad de realizar una evitación alérgica podrá influir en el curso futuro de la enfermedad, así mismo la posible recomendación de realizar una inmunoterapia específica del alérgeno o alérgenos responsables también habría que contemplarla y, más recientemente, la introducción del tratamiento con anticuerpos monoclonales anti IgE.

Para poder establecer el diagnóstico de que el asma está influida por la alergia es preciso demostrar que:

1. El paciente está sensibilizado a un determinado alérgeno (prick test o IgE específica).
2. Dicho alérgeno está presente en el entorno del paciente.
3. Se produce una clara mejoría al separar al paciente del alérgeno.

1.- La historia clínica es la pieza básica del diagnóstico médico y de la valoración del perfil alérgico del asma¹⁸. El asma denominada extrínseca (atópica o alérgica) se asocia con: antecedentes familiares de atopia, positividad de pruebas cutáneas, nivel elevado de IgE en sangre, eosinofilia, inicio antes de los treinta años y tendencia a la remisión.

El diagnóstico específico "in vivo" se realiza mediante el Prick test siendo indispensable su práctica. Se deberán utilizar los alérgenos prevalentes en la zona. El paciente que va a someterse al prick test no deberá tomar antihistamínico durante la semana anterior. Las ventajas del Prick test son: Sencillez de realización, economía, rapidez, poder disponer de un mayor número de alérgenos, poder hacer el prick/prick (por ejemplo para alimentos no disponibles comercialmente), tener una producción propia de alérgenos.

Los inconvenientes del prick test serán la existencia de una Dermatitis extensa o la ingesta de una medicación previa (antihistamínicos) que no se pueda suprimir:

Pruebas de laboratorio "in vitro".

Bien por la imposibilidad de realizar prick test o como complemento de su práctica, podrán utilizarse técnicas de laboratorio para determinar IgE específica de los alérgenos que sospechamos tienen una implicación causal en el asma del paciente.

La IgE total tiene interés desde el punto de vista epidemiológico pero la información que revela no aportará datos importantes en un paciente específico, salvo la posibilidad de decirnos que puede ser atópico. En los últimos años su determinación es decisiva en aquellos pacientes con asma alérgica grave para sentar la indicación terapéutica con anticuerpos monoclonales anti IgE (omalizumab).

2.- El segundo punto a demostrar es que el alérgeno o alérgenos que han sido positivos estén presentes en el entorno del paciente. El enfermo asmático puede estar sensibilizado al polen de las gramíneas (polinización en primavera) y presentar sus síntomas en pleno invierno, pasando las primaveras felizmente. También puede ocurrir que viva en un país que no hay polen de gramíneas. Este hecho es más frecuente entre los pacientes con sensibilización a los áca-

ros del polvo (por ejemplo dermatophagoides). Sensibilizado el individuo en su infancia, vive posteriormente en zonas secas y frías con calefacción donde se demuestra que no tiene ácaros en su domicilio. No se puede asumir de forma radical que la sensibilización a un alérgeno demostrada por prick test o IgE específica es responsable de los síntomas del paciente.

3.- Se produce una clara mejoría al separar al paciente del alérgeno. Es claro el ejemplo del asma por alergia a polen de gramíneas que durante otoño e invierno no presenta clínica. También el paciente con sensibilización a ácaros que mejora extraordinariamente al cambiar de ciudad y domicilio a zonas secas y con calefacción en su casa.

Tratamiento del asma alérgico

Además de los pilares del tratamiento del asma en general como son la educación del paciente, el tratamiento farmacológico antiinflamatorio y broncodilatador, debemos tener presente en el asma alérgica los siguientes puntos: Evitación alérgica, inmunoterapia específica y terapia con anticuerpos monoclonales antiIg E.

Evitación alérgica

En principio no cabe duda de la utilidad de este apartado en el tratamiento del asma¹⁵. Es espectacular el resultado de separar una mascota del domicilio del paciente. Quitar hámster o cobaya es relativamente fácil. Quitar el gato y el perro del domicilio es más complejo por la afectividad que despiertan.

Ante la existencia de una relación causal evidente entre exposición a ácaros y asma sigue siendo posible que una intervención muy exigente, en un grupo seleccionado de enfermos, produzca algún efecto favorable. SE ha demostrado que una intervención ambiental exhaustiva con: cubiertas impermeables a alérgenos, lavado semanal de la ropa de cama a > de 60°, aspirador al vacío de alta eficiencia y supresión de alfombras o moquetas, con un suelo de fácil

limpieza es eficaz. Este tipo de intervención no es práctico ni aceptable para la mayoría de los pacientes asmáticos. El uso de cubiertas impermeables a los alérgenos de los ácaros como una intervención única parece clínicamente ineficaz para el manejo rutinario de asma del adulto^{19,20}.

Inmunoterapia específica

La inmunoterapia específica consiste en la administración de dosis crecientes de extracto alérgico o de alérgenos purificados con el fin de inducir un estado de tolerancia frente a dichos alérgenos, con la consiguiente disminución o incluso desaparición de los síntomas asociados a la exposición de los mismos.

La inmunoterapia específica (IT) con extractos alérgicos constituye un tratamiento con capacidad de modificar el curso de la enfermedad²¹. Las consideraciones para iniciar inmunoterapia en el paciente con asma alérgica se exponen en la tabla II²². Es muy importante, como con cualquier acción terapéutica, la seguridad. Los pacientes con asma moderada o intensa tienen contraindicada la IT. Existe el riesgo de reacción adversa, incluso de muerte, por broncoespasmo intenso a los pocos minutos de una IT. Sería preciso tratar con fármacos al paciente y estabilizarlo durante meses o años y así pasar la categoría de su asma a nivel de leve antes de iniciar IT.

Una de las tendencias futuras de de la IT es la utilización de péptidos, obtenidos por técnicas de biología molecular. Estos péptidos son reconocidos por TH2 y no se unen a la IgE específica. Con ello se evita la respuesta anafiláctica mediada por IgE^{23,24}.

Inmunoterapia sublingual

Consiste en dispensar gotas del extracto alérgico bajo la lengua. Se emplean dosis elevadas, hasta diez veces superiores a la inyectable. Su acción se ha demostrado que se produce sobre células dendríticas locales, ganglios regionales o bien en células competentes de las placas de Peyer. Se precisa de más estudios para incorporarla de forma definitiva a la práctica clínica.

Terapéutica con anticuerpo monoclonal anti IgE (Omalizumab/Xolair®).

La inhibición de la función IgE, previniendo la unión de IgE a receptores específicos sobre las células efectoras, representa una estrategia válida en las enfermedades alérgicas como el asma y la rinitis alérgica. La terapia anti IgE requiere administración parenteral por vía subcutánea. No induce anafilaxia y su eficacia no depende del perfil de reactividad a los alérgenos del paciente.

En la actualidad está admitida su indicación en adultos y adolescentes de más de 12 años. Los pacientes deben de estar diagnosticados de asma alérgica grave persistente, (FEV1 < 80%), con síntomas frecuentes durante el día y despertares nocturnos, así como múltiples exacerbaciones asmáticas graves a pesar de utilizar corticoides inhalados a dosis altas y agonistas β_2 inhalados de larga duración. Por otra parte la dosificación del producto estará modulada por los niveles de IgE total, que deberán estar comprendidos entre 30 y 700 U/ml. En las indicaciones por la intensidad del asma influye indudablemente el alto coste del tratamiento^{25,26}.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Lötswall J, Akdis CA, Bacharier LB, Bjermer L, Casale TB, Custovic A et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127:355-60.
- 2.- Eder W, Ege MJ, Von Mutius E. The asthma epidemic. *N Engl J Med*. 2006; 355:2226-35.
- 3.- Global Initiative for Asthma (GINA). National Institute of Health. Publication n° 95-3659. 1.995.
- 4.- Plaza V, Álvarez FJ, Casan P, Cobos N, López Viña A, Llauger MA, et-al. en calidad de Comité Ejecutivo de la GEMA y en representación del grupo de redactores. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA). *Arch Bronconeumol*. 2003; 39(Supl 5):1-42
- 5.- Quirce S. Asma en Alergológica 2005. Ed. Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica. Imprime Egraf, S.A. Madrid. 2006; 135-160.
- 6.- Hammad H, Lambrecht BN, Dendritic cells and airway epithelial cells at the interface between innate and adaptive immune responses. *Allergy* 2011; 66:579-87.
- 7.- Torres R, Picado C, De Mora F. El retorno del mastocito (... a la escena del asma. *Revista Española de Asma*. 2012; 3:22-26.

8. – Amor O, Ramos S. Subpoblaciones de células T reguladoras: nuevos conceptos para la investigación de las bases inmunológicas del asma. *Revista española de asma*. 2012. 3:27-35.
9. – Yssel H, Abbal C, Péne J, Bousqued J. The role of Ig E in asthma. *Clin Exp Allergy*. 1999. Suppl. 5:104-9.
10. – Lordan JL, Holgate ST, Sayers I. Role of Ig E in asthma: Pathogenesis and novel therapeutic strategies. En *Ig E and Anti-Ig E. Therapy in Asthma and Allergic Disease*. Ed. Fick RB Jr et Jardieu PM. Marcel Dekker, Inc. 2002. 125 -168.
11. - Akdis M, Burgler S, Cramer R et al. Interleukins, from 1 to 37, and interferon- γ receptors, functions, and roles in diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 701:21-e 1-70.
12. Celedón JC, Litonjua AA, Ryan L, Weiss ST, Gold DR. Lack of association between antibiotic use in the first year of life and asthma, allergic rhinitis, or eczema at age 5 years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:72-75.
- 13.- Loss G, Bitter S, Wohlgensinger J et al. Prenatal and early-life exposures alter expression of innate immunity genes: The PASTURE cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:523-530.
14. – Braun-Fahrlander C. Environmental exposure to endotoxins and its relation to asthma in school-age children. *N Eng J Med* 2002.
- 15 Fraj J, Duce F: Medidas de evitación alérgica en el asma. *Arch. Bronconeumol* 1999; 35: 345-356
16. Pérez Santos C., Moreno AG. Los ácaros en el Reino Animal. En Pérez-Santos C, Moreno AG editores. *Los ácaros en alergia*. Madrid. Gráficas RO-FI. 1991: 1-33.
17. Breiteneder H, Ebner C, Molecular and biochemical classification of plant-derived food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:27-36.
18. - Diagnóstico del asma: lo fundamental y lo accesorio. Casan P, Benlloch, Duce F, Perpiñá, Picado C, Sanchís J y Valencia A. *Archivos de Bronconeumología*. 1993. 29; supl. 2: 1-7.
19. - Woodcock A. Control of Exposure to Mite Allergen and Allergen-Impermeable Bed Cover for Adults with Asthma. *N Eng J Med* 2003;349:225-236
20. - Terrehorst I. Evaluation of Impermeable Covers for Bedding in Patients with Allergic Rhinitis. *N Eng J Med* 2003;349:237-246.
21. - Moller C, Dreborg S et al. Immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (The PAT-Study). *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109:251-6.
22. - Bousqued J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol*. 1998; 102:558-562
- 23.- Cramer R, Kundig TM, Akdis CA. Modular antigen-translocation as a novel vaccine strategy for allergen-specific immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009; 9:568-73.
24. - Norman PD et al. Treatment of cat allergy with T cell reactive peptide. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1623-8.
25. – Fick RB Jr, Metzger J. Efficacy and safety of Xolair ant-Ig E Monoclonal Antibody in adult Asthmatics. En *Ig E and Anti-Ig E. Therapy in Asthma and Allergic Disease*. Ed. Fick RB Jr et Jardieu PM. Marcel Dekker, Inc. 2002. 235-250.
26. –Duce F, Sebastián A, Fraj J: Anticuerpos anti-IgE: una nueva estrategia terapéutica. *Arch. Bronconeumol*. 2002; 38 suppl 5 : 25-29