

## Inmunoterapia para la ambrosía en el asma del adulto

Dra. Doris Perdomo de Ponce

El estudio de Greticos y col. (1), reporta mejoría objetiva de los síntomas de asma bronquial en adultos que reciben inmunoterapia por la sensibilización hacia el polen de ambrosía (causa principal de la "Fiebre del Heno"). Los resultados durante el segundo año de tratamiento son limitados. Por ser un estudio multicéntrico de amplio consenso, amerita un análisis crítico.

La selección estricta de incorporar pacientes asmáticos sensibles exclusivamente a la ambrosía y un aumento de la severidad de sus síntomas durante la estación de otoño, redujo de una forma importante el número total de individuos de 1 000 a 77. De igual forma, se observa una diferencia en el número de pacientes finales asignados al tratamiento por azar sistemático a la inmunoterapia. Por múltiples razones, un número importante de pacientes se eliminaron para el tratamiento inmunoterápico (8 de 37) y para el placebo (16 de 40); este hecho, durante el segundo año de la investigación reduce ostensiblemente la observación de diferencias estadísticamente significativas, en la sintomatología de los pacientes. Los autores observan un aumento leve del flujo pico expiratorio en los pacientes asmáticos y una reducción en el uso de medicamentos, durante el primer año de tratamiento.

Creticos y col. evidencian el efecto favorable del tratamiento en pacientes asmáticos, sin embargo, en sus conclusiones resaltan que esta modalidad terapéutica puede mejorar la respuesta respiratoria hacia un alérgeno en particular. Por existir en la actualidad fármacos altamente efectivos, sólo un porcentaje reducido de pacientes con asma mal controlada por los medicamentos actuales, son aptos para recibir los beneficios de esta terapia durante la estación de polinización de la ambrosía, la cual se mantiene durante unas 12 semanas en Estados Unidos.

El registro en este estudio en paralelo, del uso de medicamentos broncodilatadores y antiinflamatorios, impide al observador la visualización de

pacientes esteroide-dependientes. Durante el segundo año del proyecto, reportan mejoría clínica en el grupo que recibe placebo, lo que hace suponer la alta eficiencia de los medicamentos indicados, principalmente los glucocorticosteroides inhalados. Es importante resaltar la diferencia en el parámetro de reacciones adversas, la ausencia de efectos colaterales en pacientes que reciben medicamentos inhalados, y los reportados por los pacientes con tratamiento inmunoterápico principalmente, en los sitios de aplicación de la inyección. En este estudio los autores reportan un 10% de reacciones sistémicas, aunque refieren que ninguna fue severa. La inmunoterapia puede inducir a reacciones de carácter sistémico entre un 5% a un 35% en los pacientes asmáticos. El broncoespasmo y el *shock* anafiláctico llegan a ser fatales. Otro punto de analizar, es el costo del tratamiento inmunoterápico, el cual es más elevado, al compararse con los medicamentos actuales, lo que hace aún más difícil el justificar su utilidad en pacientes de recursos limitados.

En Venezuela, los estudios relacionados con la ambrosía se han realizado en Maracaibo, en forma pionera (2). En zonas templadas el tiempo de floración es limitado a estaciones específicas, en contraste con las áreas tropicales como es el caso de Venezuela, donde se encuentran plantas con flores y granos de polen durante todo el año. Este hecho hace casi imposible el demarcar una estación polínica sin la interposición de varias especies que mantienen la floración y los niveles de granos de polen total de una familia, mientras progresa el ritmo estacional para la misma (3). Esta situación se refleja en los registros reportados para las ciudades de Maracaibo y Caracas, donde la Graminae y Urticae están presentes durante todo el año (4). Niveles de granos de polen de 20 granos/m de aire, que tienen granos de Graminae, han sido asociados con los síntomas de individuos especialmente sensibilizados en zonas urbanas de Inglaterra. Estudios similares relativos a ambrosía han estimado 9 granos de polen/m de aire, como valor crítico de respuesta del paciente, lo

cual soporta los resultados encontrados en trabajos previos en nuestro país (5,6) sobre la importancia de la concentración polínica determinada durante el período de muestreo y la posible implicación en la realización de hipersensibilidad. Estos resultados y el bajo grado de prevalencia de sensibilización al polen de ambrosía en la ciudad de Caracas, no justifican la indicación y aplicación de tratamiento inmunoterápico en nuestro medio, además de las razones analizadas previamente.

El tiempo de uso de la inmunoterapia en el asma bronquial alcanza un período aproximado de 70 años y aún sigue siendo controversial. El Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos, recomienda la inmunoterapia cuando los síntomas del asma bronquial no están bien controlados y los agentes causales son "imposibles" de eliminar; en cambio, las normas de la Sociedad Europea del Tórax, en Inglaterra, no promueve la aplicación de la inmunoterapia bajo ninguna circunstancia. Hoy, numerosas guías terapéuticas publicadas en el tratamiento del asma bronquial a nivel nacional e internacional, recomiendan prioritariamente la prevención como modelo terapéutico, evitando el contacto con el alérgeno causal y el uso de agentes farmacológicos adecuados, tal como el GINA (*Global Initiative in Asthma Management*) (7).

Los mecanismos inmunológicos del tratamiento inmunoterápico no están completamente evidenciados. El mecanismo que más se demuestra en la actualidad, es la alteración del balance de las citoquinas liberadas por los linfocitos Th (T cooperadores) del tracto respiratorio, con el consiguiente enlace de los linfocitos T tipo 2 cooperadores que liberan interleukina 4 y 5, asociado a la reacción inflamatoria de los linfocitos tipo 1 cooperadores, los cuales liberan interferón 8 e inhiben a los linfocitos cooperadores tipo 2. Estudios recientes reportan cambios inmunológicos relacionados a esta modalidad terapéutica (8). Nuevas ventajas se están observando, al utilizar péptidos de linfocitos T reactivos, los cuales pueden controlar el riesgo de desarrollar anafilaxia, y el uso de adyuvantes como IL-12 y vacunas de *Micobacterium* lo que potencia el efecto del alérgeno en la inducción de una inmunodesviación. En general, estos últimos autores

consideran que la inmunoterapia reduce los síntomas producidos por la respuesta inmediata hacia el alérgeno y la concentración de mediadores inflamatorios, incluidos la histamina y la prostaglandina D<sub>2</sub>, en pacientes sensibles al grano de polen de ambrosía. La característica de la inmunoterapia es su capacidad de inhibir la fase tardía de la respuesta alérgica.

En general, las indicaciones son limitadas, la inmunoterapia no altera la historia natural de la enfermedad, además de reactivarse los síntomas al suspender la misma, lo que obviamente no la hace recomendable en la actualidad. Se esperan los nuevos avances que se están generando en las diferentes líneas de investigación en relación a la inmunobiología molecular.

## REFERENCIAS

1. Creticos PS, Reed CE, Norman PS, Khoury J, Adkinson NF, Buncher CR, Busse WW, et al. Ragweed immunotherapy in adult asthma. *N Engl J Med* 1996;334:501-506.
2. Serrano H. Aeroalergenos y alergias respiratorias en Maracaibo y otras regiones del Estado Zulia. *Kasmera* 1973;4(3):107.
3. Knox R. Pollen and allergy. Londres: Edward Arnolds Ltd; 1979.
4. Ponce PD, Rull V, Hernández A, Suárez V, Bolbochan D, Salgado-Labouriau M, et al. Aeroalergens in Caracas, Venezuela. *Int Aerob News L* 1998;28:18.
5. Ponce PD. Enfermedades alérgicas. ¿Un reto al futuro? *Gac Méd Caracas* 1996;104:301-316.
6. Ponce PD, Rull V, Hernández A, Salgado-Labouriau M. Preselection area of a representative aerobiological sampling station of a tropical valley. *Invest Clín* 1989;30:13-20.
7. Global strategy for asthma management and prevention NHLBI/WHO workshop report n° 95-3659. Geneva: World Health Organization 1-176, 1995.
8. Durham S, Till S. Immunologic changes associated with allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:157-164.