

---

## IgE E HIPOSENSIBILIZACION EN ENFERMOS ASMATICOS. CORRELACION CLINICA

---

M. Farrerons Velasco

### Introducción

La efectividad clínica de la hiposensibilización o inmunoterapia en el tratamiento del asma y rinitis de etiología alérgica extrínseca es aceptada por la mayoría de autores. Podemos afirmar que un 70-80 % de los pacientes muestran una clara mejoría clínica<sup>1</sup>.

Desde que en 1911 Noon y Freeman iniciaron este tipo de tratamiento en la fiebre del heno, se han realizado numerosos trabajos encaminados a conseguir una explicación de base inmunológica de los resultados clínicos conseguidos con la inmunoterapia. Actualmente, son muchos aún los aspectos que nos son desconocidos y se prestan a controversia.

Refiriéndonos exclusivamente al asma, sabemos que las reacciones bioquímicas que conducen a la liberación de los mediadores causantes de la broncoconstricción y edema pueden ser inducidas por una serie de estímulos de diversa índole: la reacción Ag-Ac consecutiva al estímulo antigénico y una serie de factores diríamos inespecíficos: infecciosos, irritantes, psíquicos, etc. los cuales actúan de diversa manera y con diferente intensidad en los diversos momentos evolutivos de la enferme-

dad. Pensamos que si estos factores inespecíficos son parte importante en el desarrollo de la enfermedad asmática, hemos de tener en cuenta su valoración en el éxito clínico del tratamiento de esta enfermedad.

Desde el punto de vista inmunológico, sabemos que la inmunoglobulina E o anticuerpo reagínico responsable de la reacción alérgica tipo I experimenta variaciones en el curso del tratamiento hiposensibilizante. El fin de este trabajo ha sido buscar las posibles relación existente entre las variaciones de la IgE en enfermos asmáticos tras dos años de inmunoterapia y su evolución clínica.

### Material y métodos

Se seleccionaron 20 pacientes asmáticos que por su historia clínica y test cutáneos pudieron ser clasificados como extrínsecos atópicos.

Los alérgenos responsables, demostrados por cuti e intradermoreacción fueron los siguientes:

- Polvo doméstico en 4 pacientes.
- Acaros del polvo en 6 pacientes.
- Hongos aerógenos en 3 pacientes.
- Pólenes en 2 pacientes.
- Hongos serógenos + polvo doméstico en 5 pacientes.

Se hicieron determinaciones de IgE sérica total en todos los pacientes al inicio de la inmunoterapia y a los dos años de iniciado el tratamiento, utilizando para ello la técnica de radioinmunoensayo (Phadebas IgE test).

Los 20 pacientes hicieron durante todo este período tratamiento hiposensibilizante con extractos piridínicos precipitados con alumbre siguiendo una pauta básicamente estándar aunque sometida a las lógicas variaciones individuales según la evolución y tolerancia de cada paciente.

### Resultados

#### 1. Variaciones de la IgE

Excepto en 4 de los enfermos estudiados, la IgE sérica se hallaba con valores por encima de la normalidad en la primera determinación realizada. En la segunda valoración realizada dos años más tarde los niveles del anticuerpo reagínico descendieron en relación a su nivel inicial en 17 de los 20 pacientes (fig. 1).

Vemos que el descenso de la IgE sérica después del tratamiento es estadísticamente significativo, al nivel de  $p < 0,01$ .

#### 2. Valoración de la mejoría clínica

Para su valoración nos basamos en criterios subjetivos referidos a la frecuencia e intensidad de las crisis asmáticas y sintomatología acompañante: tos, expectoración, disnea, sibilantes, etc. y en criterios objetivos como

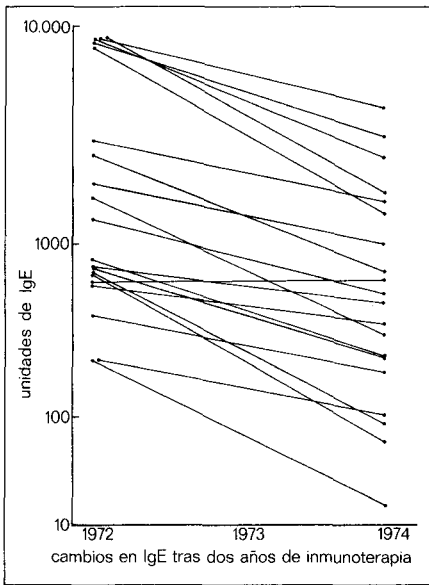
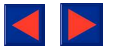


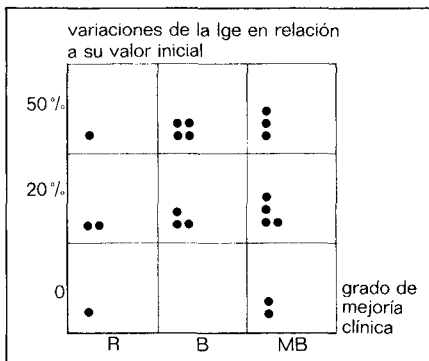
Fig. 1. Cambios en IgE sérico tras dos años de inmunoterapia.

son: exploración clínica, medidas dinámicas del funcionalismo pulmonar (VEMS, FVC, PFR) y valoración de la reducción de la medicación sintomática.

Basándonos en estos criterios y relacionando con el grado inicial de severidad, hemos clasificado los resultados obtenidos en: Regular (R), Bueno (B), Muy buenos (MB).

De los 20 pacientes estudiados encontramos que 9 de ellos (45 %) respondieron muy bien clínicamente, 7 (35 %) los incluimos en los resultados buenos y 4 (20 %) alcanzaron un resultado regular. Los mejores resultados se consiguieron en pacientes con alergia a pólenes y polvo doméstico.

Fig. 2. Relación entre la regresión de IgE y la situación clínica de 20 pacientes alérgicos tras dos años de inmunoterapia.



### 3. Relación entre el grado de beneficio clínico y los descensos de IgE

Hemos buscado esta correlación en los diferentes pacientes de forma individual, sin poder demostrar dicha dependencia. Comparando por la ley de  $\chi^2$ , ha resultado no significativa la hipótesis de dependencia ( $p < 0,2$ ) (fig. 2).

### Discusión

Para poder explicar desde el punto de vista inmunológico la consecución de una hiposensibilización efectivamente clínica, se han venido realizando innumerables estudios.

Quizás el capítulo más importante, o por lo menos sobre el que se ha investigado más exhaustivamente, es el que hace referencia al anticuerpo bloqueante. El descubrimiento por Coole de anticuerpos bloqueantes específicos en pacientes alérgicos que estaban recibiendo tratamiento hiposensibilizante fue la primera explicación científica en la comprensión de los resultados clínicos obtenidos con la inmunoterapia<sup>2</sup>. Este anticuerpo perteneciente a la clase IgG actúa neutralizando el antígeno circulante evitando así su interacción con el anticuerpo sensibilizado fijado a la célula. La demostración por varios autores de que este anticuerpo podía interferir a las reagentes *in vitro* y que *in vivo* eran capaces de inhibir la reacción de P-K, sirvió como única explicación durante años de los resultados obtenidos en el curso de la hiposensibilización. Sin embargo, años más tarde, esta teoría perdió parte de su vigencia al demostrar diferentes investigadores que los niveles de esta IgG no se correlacionaban con el grado de mejoría clínica<sup>3</sup>.

Actualmente, desde los más recientes trabajos de Ishizaka y Lichtenstein fundamentalmente, el papel de estos anticuerpos bloqueantes vuelve a cobrar importancia<sup>4</sup>.

Estos autores utilizan para su valoración técnicas de gran sensibilidad como son las de la inhibición de la liberación de histamina de los leucocitos sensibilizados frente al antígeno específico y la más reciente de valoración doble de anticuerpos. Estos autores llegan a la conclusión de que efectivamente la actividad bloqueante se debe exclusivamente a esta IgG. Demuestran también que la inmunoterapia conduce a un aumen-

to de los niveles séricos de este anticuerpo, aumento que se correlaciona bastante con las dosis de antígeno que recibe el paciente y con la mejoría clínica, aunque ello no es base suficiente para aceptarlo como única explicación causal.

Por otra parte los anticuerpos bloqueantes circulantes no pueden interferir en la reacción entre el antígeno y las reagentes fijadas a las células de la mucosa bronquial o nasal<sup>4</sup>.

Se ha descrito asimismo un descenso de la reactividad celular frente al estímulo antigénico independientemente de las variaciones de la IgE. En un estudio reciente realizado con un grupo de pacientes sometidos a tratamiento hiposensibilizante se ha comprobado que un 30 % de estos pacientes, sus basófilos reaccionaban más débilmente con el antígeno y ello se correlacionaba estrechamente con la mejoría clínica<sup>5,6</sup>.

El mecanismo que explique este descenso en la reactividad celular no es conocido, posiblemente se deba a una verdadera hiposensibilización llevada a cabo por bajos niveles de antígeno circulante, consiguiéndose en cierta manera una inhibición del normal funcionamiento del sistema enzimático responsable del mecanismo liberador de los mediadores químicos<sup>6</sup>.

El tercer factor que interviene en el mecanismo inmunológico de la hiposensibilización es el descenso de la IgE y consecuentemente la disminución de la sensibilidad celular frente al estímulo antigénico<sup>7</sup>.

Se han realizado numerosos estudios sobre las características y comportamiento de este anticuerpo reagénico desde su descubrimiento por Johansson e Ishizaka. La mayoría de autores coinciden en que se hallan las cifras más elevadas de IfE en el estado atópico<sup>8, 9, 10, 11</sup>. En nuestra experiencia de 100 pacientes alérgicos extrínsecos (asma y rinitis) hemos hallado cifras superiores a las teóricas en un 64 % (fig. 3).

Para el clínico la determinación de la IgE total será una ayuda más en cuanto que es uno de los datos complementarios que le ayudará a identificar al enfermo alérgico.

Sin embargo, hemos de tener en cuenta que muchos pacientes extrínsecos pueden mantener normales o incluso descendidas sus cifras de IgE, pudiendo por el contrario, encontrar cifras elevadas por otras causas (parasitosis). Los valores más altos de IgE se han hallado en la aler-

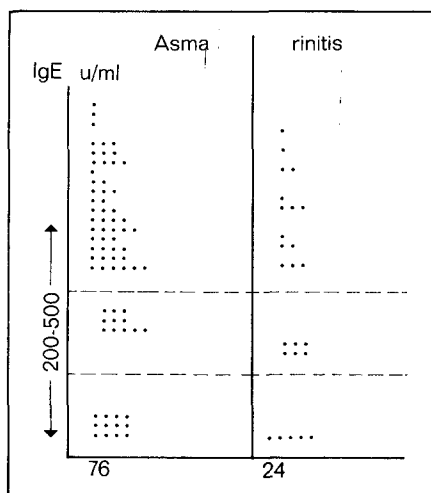


Fig. 3. Valores de IgE total en suero de 100 pacientes alérgicos.

gía a mohos y caspas. Según Elgefors la mayor concentración de esta inmunoglobulina depende más de la plurialergización que del tipo de alérgeno.

La correlación de este anticuerpo con los tests cutáneos y de provocación no es muy satisfactoria. En cambio el RAST o IgE específica si se correlaciona con los tests de provocación y el P-K<sup>12,13</sup>.

En cuanto al comportamiento de la IgE durante la inmunoterapia, sabemos que el tratamiento hiposensibilizante con extractos acuosos o preparados depot produce en los primeros meses una elevación de los niveles de IgE. Este aumento inicial debe ser visto como una respuesta a la estimulación antigénica que suponen las inyecciones repetidas de extractos alérgicos<sup>14</sup>.

En el caso de las polinosis se produce normalmente un aumento estacional de los niveles de IgE, el cual es mínimo o no aparece en el curso de la inmunoterapia.

Finalmente, la IgE desciende tras varios meses de tratamiento hiposensibilizantes, en la mayoría de los casos tras dos años. Este descenso parece ser debido a la interferencia de los anticuerpos bloqueantes sobre los reagentes.

La IgE desciende también tras varios meses de tratamiento con corticoides o citostáticos. El cromoglicato

disódico produce por el contrario una elevación de la IgE, probablemente porque ante la mejoría clínica se estimula al paciente con mayores cantidades de extractos alérgicos<sup>14</sup>.

Existe una significativa relación inversa entre el descenso de la IgE y la elevación del anticuerpo bloqueante. Ambos anticuerpos se elevan en los primeros meses de la inmunoterapia y sólo cuando la IgG permanece en concentraciones altas o continua ascendiendo se inicia la caída en los niveles de IgE<sup>4</sup>.

Aunque hasta ahora nos hemos referido a la alergia humoral, otro factor que hay que tener en cuenta en la hiposensibilización es la cooperación de los linfocitos T.

Roitt y Brostoff han demostrado que en enfermos atópicos estos linfocitos sufren transformación en linfoblastos y liberan el factor de inhibición de emigración (MIF) en contacto con el antígeno específico. Estudiando la posible intervención de la inmunidad celular en pacientes con fiebre del heno, demuestran variaciones en el TTL antes y después de la inmunoterapia: el porcentaje de linfocitos transformados después de dos años de hiposensibilización es mucho menor que al inicio del tratamiento, correlacionándose estrechamente con la mejoría clínica. Estos autores afirman que siendo necesaria la colaboración de los linfocitos T para la síntesis de la IgE, los efectos beneficiosos de la inmunoterapia pueden conseguirse en parte induciendo la tolerancia en estos linfocitos timodependientes<sup>19</sup>.

### Conclusiones

Tal como hemos expuesto, vemos que la inmunoglobulina E, es sólo uno de los factores que intervienen en el mecanismo de la hiposensibilización. Por los resultados obtenidos, comprobamos que su relación con la evolución clínica del paciente tratado con terapia hiposensibilizante es de poco interés o al menos es un dato que no determina con exactitud el pronóstico evolutivo del paciente.

Creemos que en el mecanismo de la hiposensibilización, en su con-

secución, intervienen otra serie de factores que no son de tipo inmunológico. Existe una gran proporción de no especificidad en el estado de hiposensibilización; hay una serie de sustancias y circunstancias que actúan inhibiendo la respuesta alérgica. Sabemos que la reacción de liberación de mediadores viene regulada por una serie de mecanismos bioquímicos, enzimáticos y hormonales. Es lógico pensar que si todos ellos juegan un importante papel en el desencadenamiento de la reacción asmática debemos tenerlos en cuenta en el curso de la hiposensibilización. Comprendemos que sólo si estos mecanismos no actúan interfiriendo este tratamiento, es cuando obtendremos los resultados clínicos óptimos.

### Resumen.

Se presentan los resultados clínicos conseguidos en 20 pacientes asmáticos extrínsecos con tratamiento hiposensibilizante buscando una relación con las variaciones de la IgE antes del tratamiento y a los dos años del iniciado este, no pudiéndose demostrar una correlación significativa.

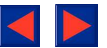
Se expone asimismo una revisión de los hallazgos más recientes que aportan una explicación de base inmunológica a los resultados clínicos conseguidos con la inmunoterapia.

### Summary

IgE AND HIPOSENSITIZATION IN ASTHMATIC PATIENTS. CLINICAL CORRELATION

This paper presents the clinical results obtained in 20 extrinsic asthmatic patients with hyposensitizing treatment seeking a relation with the variations of the IgE before treatment and two years after the beginning of treatment, but not being able to demonstrate a significant correlation.

The authors also present a review of the most recent findings that offer an explanation, of immunological base, of the clinical results obtained with immunotherapy.



## BIBLIOGRAFIA

1. PEPYS, J.: Hyposensitization. *Prescribers Journal*, 15: 13, 1975.
2. BURDON, K.: Possible Mechanisms of Hyposensitization: Some pertinent laboratory findings. *An. of Allergy*, 25: 487, 1967.
3. FILIPP, G.: Is specific desensitization due to specific blocking antibodies or due to an onmunological tolerance? *Jour. Asthma Res.*, 9: 3, 1972.
4. LICHTENSTEIN, L.M., NORMAN, P.S. e ISHIZAKA, K.: Studies on the immunological basis for the clinical effects of immunotherapy. *Allergology*, pag. 61. Proc. of the VIII Int. Congress of Allergology. Tokio 1973. *Excerpta Medica International*, Congress Series n.º 323.
5. LICHTENSTEIN, L.M., NORMAN, P.S. y WINKENWENDER, W.L.: Clinical and vitro studies on the role of immunotherapy in ragweed hay fever. *Am. J. Med.*, 44: 514, 1968.
6. LICHTENSTEIN, L.M. y LEVY, D.A.: Is desensitization for ragweed hay fever immunologically specific? *Int. Arch. Allergy*, 42: 7.
7. WIDE, L., BENNICH, H. y JOHANSSON, S.G.O.: Diagnosis of allergy by an in vitro test for allergen antibodies. *Lancet*, 2: 1.105, 1967.
8. JOHANSSON, S.G.O., BERG, T., DEUSCHL, H. y FOUCARD, T.: Reaginic antibodies levels in serum and secretions from patients with atopic diseases. *Allergology: Proc. of the VIII Congress of Allergology*, pag. 25. *Excerpta Medica International*, Congress Series n.º 323.
9. LOWELL, L., HENDERSON, H. y GERALD, J.: Reaginic antibodies and hyposensitization in atopic diseases. *Allergology: Proc. of the VIII Congress of Allergology*, pag. 55. *Excerpta Medica International*, Congress Series n.º 323.
10. BASOMBA, A., GARCIA VILLAMANZO, I., PELAEZ, A. y CAMPOS, A.: IgE levels in allergic and non allergic diseases. Comunicación presentada en el Congreso Anual de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica. Pamplona, junio 1973.
11. FARRERONS CO, J.: Correlación entre la tasa de IgE, tamaño de la reacción cutánea y estado clínico del enfermo. *Allergologia et Immunopatologia*, 1: 3, 1973.
12. COLLEDAHL, H.: A study of provocation tests on patients with asthma bronchiale. *Int. Arch. Allergy*, 39: 301, 1970.
13. JOHANSSON, S.G.O., BENNICH, H.H. y BERG, T.: The clinical significance of IgE. *Progress in clinical immunology*, p180. Ed. Robert S. Schwartz.
14. BERG, T., BENNICH, H. y JOHANSSON, S.G.O.: In vitro diagnosis of atopic allergy: A comparison between provocation test. *Int. Arch. Allergy*, 40: 770, 1971.
15. BERG, T. y JOHANSSON, S.G.O.: In vitro diagnosis of atopic allergy. Seasonal variations of IgE antibodies in children allergic to pollens. A study of non treated children and of children treated with inhalations of disodium cromoglycate. *Int. Arch. Allergy*, 41: 452, 1971.
16. SADAN, L.: Immunotherapy of pollinosis in children. An investigation of the immunological basis of clinical improvement. *New. Engl. J. Med.*, 280: 623, 1969.
17. JOHANSSON, S.G.O. y JUHLIN, L.: Immunoglobulin E in «healed» atopic dermatitis after treatment with corticosteroids. *Brit. J. Derm.*, 82: 10, 1970.
18. ROITT, I.: *Essential Immunology*, pag. 135. Blackwell, Londres, 1974.
19. BROSTOFF, J.: Induction of tolerance to grass pollen in patients with summer hay fever. *Allergology. International Congress Series VII. Congress of Allergology*, Pag. 136 *Excerpta Medica International*, n.º 211.