

## Mesa Redonda: Avances en patología y terapia respiratoria en Pediatría

### El iceberg del asma infantil: una aproximación fisiopatológica práctica

A. NIETO

*Jefe de la Unidad de Neumología y Alergia Infantil. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.*

Este año se conmemora la publicación del descubrimiento de la IgE, una nueva clase de inmunoglobulina (Ig) capaz de explicar muchos de los, hasta entonces inexplicables, eventos que tienen lugar en las reacciones alérgicas en general y en el asma alérgica en particular.

Estudios epidemiológicos demuestran una relación directa entre la IgE y el asma, de forma que alrededor del 90% de los niños con asma están sensibilizados a uno o más alérgenos ambientales, y que cuanto más alto es el nivel de IgE sérica total, mayor es la probabilidad de desarrollar asma.

IgE es una Ig extremadamente citotrópica, que se acopla firmemente a sus receptores de alta (FcεRI) y baja (FcεRII) afinidad presentes en la superficie de diversas células como mastocitos, basófilos, células dendríticas, eosinófilos, células B, células epiteliales, etc.

El descubrimiento de la IgE ha permitido desentrañar muchos de los mecanismos fisiopatológicos que subyacen en el asma alérgica. Así, hoy sabemos que la IgE interviene en todas las fases de la respuesta alérgica:

1. **Fase de sensibilización:** las células dendríticas de la vía respiratoria capturan el alérgeno, que es procesado y presentado en el contexto del MHC-II a una célula T no primada en una forma IL-4 dependiente. Esto induce un cambio de la célula Th no primada a una célula Th2, así como una expansión posterior de un clon de memoria de estas células Th2. A partir de ahí las células Th2 específicas inducen a su vez un cambio en las células B, de forma que estas comienzan a producir IgE específica contra el alérgeno que inició el proceso.; esta IgE es capaz de acoplarse a su receptor FcεRI presente en la membrana de las células efectoras tales como mastocitos y basófilos. En este momento ya puede decirse que el paciente está sensibilizado, aun cuando todavía no experimente síntomas.

2. **Fase de respuesta inmediata:** en un nuevo encuentro con el alérgeno iniciador del proceso, este encontrará ya a las células efectoras (mastocitos y basófilos) preparadas para reaccionar, con la IgE específica fijada a sus receptores de membrana. El acoplamiento del alérgeno a esta IgE tiene como consecuencia la activación de dichas células, como consecuencia de lo cual liberan las sustancias vasoactivas contenidas en sus gránulos citoplasmáticos, lo cual genera los síntomas característicos de la fase aguda.

3. **Fase de respuesta tardía:** las células dendríticas poseen asimismo receptores de membrana capaces de fijar IgE, y consecuentemente, de capturar alérgenos. La consecuencia es la internalización de dichos alérgenos y su procesamiento por parte de la propia célula dendrítica, lo cual confiere a la misma una de sus más importantes funciones: la llamada presentación de alérgeno facilitada por IgE. Así, la célula dendrítica presenta el alérgeno procesado a los linfocitos Th2 de memoria primados en la fase de sensibilización, que se reactivan, realimentando y perpetuando la respuesta inflamatoria, responsable de las consecuencias clínicas tardías.

4. **Fase de cronificación:** el remodelado bronquial se define por una serie de hallazgos histopatológicos en la vía respiratoria, que conducen a la cronificación, la persistencia y las consecuencias a largo plazo. En este sentido, existe evidencia publicada suficientemente sólida que documenta el papel crucial de la IgE en el desarrollo de, al menos, algunos de los elementos clave del remodelado, como el depósito de colágeno y de matriz extracelular en la vía respiratoria.

Como consecuencia del extremadamente relevante papel de la IgE en todas las fases del proceso fisiopatológico del asma, resulta lógico pensar que el bloqueo de la IgE podría tener

consecuencias positivas desde un punto de vista clínico a corto, medio y largo plazo. De hecho, existe evidencia publicada demostrando la eficacia y seguridad del uso de omalizumab (un anticuerpo monoclonal humanizado anti-IgE) en niños con asma, tanto en ensayos clínicos controlados como en condiciones de vida real.

Pero, además, una de las características de los niños con asma es su propensión a sufrir exacerbaciones de asma inducidas por virus. Actualmente conocemos que ello está en relación con una menor expresión de interferones de tipo I (la respuesta inmune innata antiviral más importante) por parte de las células dendríticas, como consecuencia de la existencia de un antagonismo mutuo entre la liberación de dichos interferones y el "cross-linking" IgE-FcεRI en la superficie celular.

Un estudio reciente demuestra que los niños tratados con omalizumab experimentan una reducción significativa del número de exacerbaciones otoñales inducidas por virus, particularmente aquellos con formas más graves de asma y que han tenido exacerbaciones recientes, y que ello es consecuencia del restablecimiento de la producción de  $\alpha$ -interferón por parte de las células dendríticas.

Dos mensajes finales serían:

1. La inflamación nunca es una causa en sí misma, sino una consecuencia.
2. La piedra angular del tratamiento del asma alérgica en niños no son los corticoides inhalados, sino el control de la interacción de la IgE con su alérgeno específico.

#### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Palomares Ó, Sánchez-Ramón S, Dávila I, Prieto L, Pérez de Llano L, Lleonart M, et al. dIvergEnt: how IgE axis contributes to the continuum of allergic asthma and anti-IgE therapies. *Int J Mol Sci.* 2017; 18: 1328.
- Chipps BE, Lanier B, Milgrom H, Deschildre A, Hedlin G, Szeffler SJ, et al. Omalizumab in children with uncontrolled allergic asthma: Review of clinical trial and real-world experience. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 139: 1431-44.
- Teach SJ, Gill MA, Togias A, Sorkness CA, Arbes SJ Jr, Calatroni A, et al. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 136: 1476-85.