



Inmunoterapia rápida

Dra. Carmen H Bermudes Urrutia*

RESUMEN

La inmunoterapia es un tratamiento efectivo para enfermedades alérgicas. Su administración consiste tradicionalmente en la aplicación semanal de una pequeña cantidad de extracto de algún alérgeno, con incremento lento de la dosis hasta alcanzar la dosis de mantenimiento o dosis terapéutica. La dosis eficaz óptima necesaria, debe ser inmunogénica e idealmente no debe inducir una reacción sistémica. El esquema tradicional consiste en una o dos aplicaciones a la semana, hasta alcanzar la dosis de mantenimiento en 4 a 6 semanas.

La inmunoterapia rápida consiste en una serie de inyecciones rápidas de extractos alérgicos que llegan en un incremento rápido de las dosis de alérgenos, que hace posible alcanzar la dosis de mantenimiento en un corto tiempo.

Palabras clave: Inmunoterapia, inmunoterapia rápida.

ABSTRACT

The immunotherapy is an effective treatment for allergic illnesses. Their administration consists traditionally on the weekly application of a small quantity of extract of some allergen, with slow increment of the dose until reaching the dose of maintenance or therapeutic dose. The necessary good effective dose, it should be immunogenic and ideally it should not induce a systemic reaction. The traditional outline consists on an or two applications a week, until reaching the dose of maintenance in 4 to 6 weeks.

The rush immunotherapy consists on a series of quick injections of allergenic extracts that arrive in a quick increment of the dosis of allergens that makes possible to reach the dose of maintenance in a short time.

Key words: Immunotherapy, rush immunotherapy.

Muchos estudios han demostrado que disminuyendo la complejidad del tratamiento, se observa una mejor aceptación del mismo. Un reciente estudio, enfatiza este punto con la inmunoterapia tradicional, mostrando un rango de acatamiento del 59% en los pacientes privados y 46% en los pacientes no privados. Esto requiere que la inmunoterapia rápida puede reducir el costo a los pacientes, la pérdida de tiempo, las incomodidades e incrementa el acatamiento al tratamiento.¹

La inmunoterapia rápida (RIT) consiste en una serie de inyecciones rápidas de extractos alérgicos que

resultan en un incremento rápido de las dosis de alérgenos que hace posible alcanzar la dosis de mantenimiento en un corto periodo.^{1,6}

La inmunoterapia rápida puede clasificarse:

1. Inmunoterapia semirrápida: dos o tres inyecciones son administradas durante un día, uno o dos días a la semana. Se puede alcanzar la dosis de mantenimiento en dos o cuatro semanas.
2. Inmunoterapia rápida clásica: los pacientes son hospitalizados y se les administra 8 inyecciones en un día por 6 días. Si hay reacción, ellos reciben tratamiento y luego continúan con el esquema.
3. Inmunoterapia rápida acelerada: los pacientes reciben 8 inyecciones en un día y medio. La dosis de mantenimiento se alcanza al final del segundo día.

* Residente de V año Alergia e Inmunología.
Instituto Nacional de Pediatría.



4. Inmunoterapia ultra-rápida: los pacientes reciben 8 inyecciones en 6 horas.
5. Inmunoterapia super-rápida: los pacientes reciben 12 inyecciones en 90 minutos. Se usa sólo para inmunoterapia para venenos.

La inmunoterapia ha mostrado que causa cambios en numerosos parámetros clínicos, inflamatorios e inmunológicos, es poco conocida la relevancia funcional de estos cambios. Una variedad de cambios inmunológicos se han observado, incluyendo: incremento en los llamados anticuerpos bloqueadores IgG; un incremento temprano en los anticuerpos séricos IgE, seguido por supresión del usual aumento visto después de la exposición a los alérgenos estacionales y disminución lenta, por debajo de los niveles pretratamiento; reducción *in vitro* de la respuesta de los linfocitos a los alérgenos; inhibición del incremento estacional de la proteína catiónica eosinofílica; disminución de la liberación de la histamina; supresión de la reactividad ocular, nasal, cutánea y bronquial a los alérgenos; disminución en la mucosa nasal de células cebadas; disminución del influjo de eosinófilos dentro del bronquio después de la exposición a los pólenes estacionales. Paradójicamente, el incremento de IgE específico sérico, tempranamente en el curso de la inmunoterapia, ocurre en el mismo tiempo cuando la reactividad cutánea disminuye. Los anticuerpos bloqueadores, excepto en la inmunoterapia para los venenos, no explican los beneficios tempranos de la desensibilización. Los cambios en la función de la célula B, no explica los efectos tempranos de la inmunoterapia; entonces, los cambios en la función de la célula T puede explicar la respuesta específica de la inmunoterapia.^{2,9}

Después de la inmunoterapia convencional, hay una disminución temprana de la respuesta del órgano blanco a los alérgenos, la cual paradójicamente se asocia con el incremento sérico de IgE específico. Similarmente, después de la inmunoterapia rápida, se ha demostrado igual respuesta. Es poco probable que los anticuerpos bloqueadores puedan explicar este efecto porque no hubo incremento de estos anticuerpos y no hubo relación entre el incremento de IgG4 y la disminución de la respuesta en la reactividad cutánea.^{2,5,8} La inmunoterapia convencional tempranamente provoca aumento de IgG1 hacia el alérgeno, con una disminución gradual y aumento lento en IgG4 específico al alérgeno. Se ha demostrado que la inmunoterapia rápida provoca un incremento en los niveles de IgG4 específico, especialmente se ha demostrado con la inmunoterapia rápida para DPT.^{2,5,8}

Se ha demostrado la no respuesta de las células T específicas al alérgeno después de la RIT. Aunque es posible que esta inhibición inmunológicamente específica es la base para la especificidad clínica de la RIT, no está claro cual es el mecanismo responsable para mantener esta pobre respuesta de las células T al alérgeno.^{2,5}

La inmunoterapia resulta en una expansión de las células T supresoras CD8 alérgeno-específicas, la cual inhibe la producción de IgE alérgeno-específico y la proliferación de células T alérgeno-específico *in vitro*. Otra posibilidad es que el IFN-g inducido por la RIT, inhibe la proliferación de las células T alérgeno-específicas tipo TH2. IFN-g estimula selectivamente la proliferación y diferenciación de TH1 e inhibe TH2. El IFN-g puede afectar solamente a las células B y T que han sido activadas e incrementa la expresión de los receptores de IFN-g.^{2,5,7}

Existe una pequeña variación en la relación CD4: CD8 con incremento en la población de las células CD8 posterior a RIT. Es conocido que los pacientes atópicos tienen un porcentaje menor de células CD8 en sangre periférica, comparada con sujetos sanos. Evidencias previas han sugerido que la desensibilización alérgica convencional causa un incremento en el porcentaje de estas células T supresoras, se ha demostrado igual respuesta con RIT. La variación CD4: CD8, puede deberse al incremento de los niveles de IFN-g como se ha reportado en los pacientes con síndrome de Hiper-IgE, tratados con IFN-g. La inducción de IFN-g por RIT es muy importante, resultando en un evento de inhibición temprana de la respuesta alérgica. El significado de la correlación inversa entre la producción de IFN-g y la reactividad cutánea, sugiere que esta citoquina juega un papel importante en la respuesta clínica de RIT. Hay muchos caminos por medio del cual IFN-g puede modular la respuesta de hipersensibilidad inmediata: 1. Previene la producción de IgE, antagonizando el efecto de IL-4 sobre la actividad de las células B; 2. Previene la expansión de las células T CD4 tipo TH2 activadas; 3. Realiza una acción inhibitoria sobre la diferenciación de la célula cebada y su degranulación; 4. Inhibe al eosinófilo y su degranulación. Los mecanismos en los que se basa el incremento de IFN-g por RIT, no está definido. Las diferentes concentraciones de antígenos presentadas por las células presentadoras de antígenos, puede alterar la relativa producción de IL-4 e IFN-g por las células T. El uso repetido de altas concentraciones de alérgenos durante RIT, promueve la producción de IFN-g por las células T.^{2,5,7}

En resumen, se ha demostrado que la RIT es clínica e inmunológicamente específica. Esta especificidad no puede explicarse sólo en términos de actividad de células B, pero es más probable que se deba a cambios alérgeno-específicos en la función de la célula T. Los cambios de la célula T, con incremento de CD8 y cambios de CD4 hacia TH1 (producción de IFN-g), llevando al incremento de IFN-g sérico. La especificidad de RIT puede explicarse por la acción de IFN-g sobre las células T activadas. RIT corrige la deficiencia de producción de IFN-g en los pacientes atópicos, esto contribuye a la mejoría clínica posterior a RIT.^{2,5,7}



Se ha comparado el efecto de la RIT y la inmunoterapia convencional (IC); pero la verdadera eficacia de la inmunoterapia está en el acatamiento del tratamiento. Al respecto, la RIT ha mostrado tener ventajas sobre IC: el tiempo de tratamiento es corto; mejoría clínica más rápido; posible reducción en el tiempo vulnerable entre la inducción de aumento de IgE y la respuesta de IgG; tiene un menor costo; disminuye la posibilidad de dosis error, al permitir alcanzar la dosis de mantenimiento más pronto. La principal desventaja es el incremento en la incidencia de reacciones sistémicas (RS).¹ Las reacciones sistémicas en la RIT se han clasificado en locales y sistémicas, como se muestra a continuación:

GRADOS DE REACCIONES DE LA RIT¹

Local

- 0+ No reacción significativa o una pequeña área de eritema, con o sin pápula.
- 1+ Eritema grande y/o formación de pápula.

Sistémica

- 2+ Reacción sistémica-solamente cutánea. Consiste en una erupción cutánea como urticaria.
- 3+ Reacción sistémica-prurito generalizado y/o estornudo: consiste en el incremento de síntomas alérgicos, tales como congestión nasal, estornudos, prurito en la boca y garganta.
- 4+ Reacción sistémica-pulmonar: consiste en sibilancias, obstrucción; puede asociarse con disminución en las pruebas de función pulmonar.
- 5+ Reacción sistémica-anafilaxia: sensación de no bienestar, consiste en hipotensión, edema laríngeo, etc.
- 6+ Paro cardiorrespiratorio.

El uso de premedicación antes y durante la RIT, ha mostrado reducir el riesgo de reacciones sistémicas, comparadas a la IC. En un estudio realizado por Hejaoui et al, usando extractos de DPT estándar y logrando dosis de mantenimiento en tres días, 36.2% de los pacientes experimentaron reacción sistémica. Niños entre 3 a 5 años, eran más susceptibles que los niños mayores, adolescentes y adultos. Para reducir este efecto se utilizó un pretratamiento con metilprednisolona 0.5 mg/kg/dosis, ketotifeno 1 mg y teofilina 5 mg/kg; este régimen resultó en un rango de RS de 16.2%. La exclusión de los pacientes con FEV1 menor de 70% e incremento lento cuando la reacción local es mayor de 10 cm, disminuye las RS en un 7.3%. Iguaes resultados

se reportaron cuando estos investigadores realizaron el mismo protocolo sólo que con pólenes.³

En otro estudio realizado por Portnoy et al, quienes realizaron RIT con mezcla de extractos acuosos. El pretratamiento consiste en: Astemizole 15 mg dos veces al día en el día 0, 10 mg dos veces al día en el día 1, 5 mg dos veces al día el día dos; ranitidina 150 mg tres veces al día, y prednisona 30 mg dos veces al día durante los días 0, 1 y 2. Las inyecciones no eran administradas si el paciente presentaba un FEV menor de 70% posterior al broncodilatador. Se experimentó RS en 27% de los pacientes, las reacciones se presentaron entre los 30-120 min, con un promedio de 63 min.¹

La ocurrencia de RS o una reacción local grande, indica la necesidad de administrar a nuestro paciente una terapia convencional. Tener un sentido común, contar con un equipo de emergencia, la vigilancia estrecha del paciente y no continuar con la RIT cuando se presenta una reacción anafiláctica leve, debe ser esencial en RIT.³

Bousquet, demostró en un estudio que RS no se incrementaba con la RIT *versus* IC, en los pacientes con asma. En otro estudio por Bousquet, reportó RS en 34.4% de los pacientes. Todos fueron tratados satisfactoriamente. El único factor predictivo para RS fue una respuesta aumentada al test cutáneo y un FEV1 menor de 80% de lo predicho. Si los pacientes con estas condiciones eran excluidos, el rango de RS era de 19.7%, lo cual es comparable con IC. La RS se inicia a los 15 min, después de la última inyección y no se presentó ninguna reacción después de 45 min.¹

El uso de la inmunoterapia rápida puede llegar a desencadenar muchos efectos adversos severos los cuales se pueden disminuir con la premedicación. Sin embargo, debemos de ser cautelosos y escoger bien a nuestros pacientes en los que hemos decidido aplicar este tipo de terapia.

ESQUEMA PARA LA ADMINISTRACIÓN DE RIT EN UN DÍA¹

Tiempo	Vol. mL	Dilución
09:00	0.30	1:100,000
09:30	0.10	1:10,000
10:00	0.30	1:10,000
10:30	0.05	1:1,000
11:00	0.15	1:1,000
12:00	0.30	1:1,000
13:00	0.15	1:100
14:00	0.10	1:100
Total	0.20	1:100

ESQUEMA DE RIT EN DOS DÍAS²

Día	Tiempo	Vol. mL	Dilución
1	09:00	0.30	1:100,000
	09:30	0.10	1:10,000
	10:00	0.35	1:10,000
	11:00	0.05	1:1,000
	12:00	0.15	1:1,000
	14:00	0.30	1:1000
2	08:00	0.05	1:100
	09:00	0.10	1:100

La dosis final acumulativa de mantenimiento de 0.15 mL/1:100, se alcanza al final del segundo día.

ESQUEMA DE INMUNOTERAPIA RÁPIDA
EN CINCO DÍAS⁴

Día	AM	Dilución/mL
1	08	1:10,000 wt/vol 0.05
	09	0.10
	10	0.20
	11	0.40
2	08	1:1,000 wt/vol 0.05
	09	0.10
	10	0.15
	11	0.20
3	08	1:1,000 wt/vol 0.3
	09	0.4
	10	0.5
	11	1:100 wt/vol 0.07
4	08	0.10
	09	0.15
	10	0.20
	11	0.30
5	08	0.40
	10	0.50

BIBLIOGRAFÍA

1. Shardey P, Portnoy J. Rush immunotherapy: experience with a one-day schedule. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 76: 175-80.
2. Lack G, Nelson HS, Amran D, Oshiba A, Jung T, Bradley KL, Giclas PC, Gelfand EW. Rush immunotherapy results in allergen-specific alterations in lymphocyte function and interferon- γ production in CD4+ T cells. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 530-8.
3. Greenberger PA. Rush injection therapy for asthma and allergic rhinitis. Guest editorial. *Annals of Allergy* 1994; 73: 378-380.
4. Oppenheimer JJ, Nelson HS, Bock SA, Christensen F, BSN MA, Leung DYM. Treatment of peanut allergy with rush immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 256-62.
5. Kohno Y, Minoguchi K, Oda N, Yokoe T, Yamashita N, Sakane T, Adachi M. Effect of rush immunotherapy on airway inflammation and airway hyperresponsiveness after bronchoprovocation with allergen in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 927-34.
6. Lower T, Henry J, Mandek I, Janosky J, Friday GA Jr. Compliance with allergen immunotherapy. *Annals of Allergy* 1993; 70: 480-2.
7. Nagata M, Yamamoto H, Kimura TT, Houya I, Kuramitsu K. Effect of rush immunotherapy in house-dust-mite (HDM) sensitive adult bronchial asthma: changes *in vivo* and *in vitro* responses to HDM. *Intern Med* 1993; 32: 702-9.
8. Peng Z, Naclerio RM, Norman PS, Adkinson NF Jr. Quantitative IgE and IgG subclasses responses during and after long-term ragweed immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 519-29.
9. Rak S, Lawhagen O, Venge P. The effect of immunotherapy on bronchial hyper-responsiveness and eosinophil cationic protein in pollen-allergic patients. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 470-80.

Dirección para correspondencia:
Dra. Carmen H. Bermudes Urrutia
Servicio de Alergia
Insurgentes Sur 3700-C
Col. Insurgentes Cuicuilco
CP 04530