

Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas

Volumen
Volume 11

Número
Number 3

Septiembre-Diciembre
September-December 2002

Artículo:

Vacunas terapéuticas para las enfermedades alérgicas

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Colegio Mexicano de Alergia, Asma e Inmunología Pediátrica, AC

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



medigraphic.com



Vol. 11, Núm. 3 • Septiembre-Diciembre 2002
pp 106-110

Vacunas terapéuticas para las enfermedades alérgicas

**Dr. José Antonio Ortega-Martell,* Dra. Rosa Elena Huerta Hernández,*
Dr. José Huerta López****

RESUMEN

La inmunoterapia de alergenos se ha practicado satisfactoriamente por alergólogos desde hace varias décadas. Esta técnica fue introducida por Leonard Noon en 1911. Él propuso que los pacientes que padecían de fiebre del heno eran sensibles a una "toxina" del polen de pasto y que podían ser beneficiados induciendo inmunidad activa a esta "toxina" por inoculaciones de un extracto de polen de pasto. La efectividad clínica en dosis adecuadas tanto en rinitis alérgica como en asma, se ha confirmado en varios trabajos. Los estudios recientes han mostrado una gran respuesta inmune anti-inflamatoria y han confirmado un efecto benéfico persistente después de un esquema adecuado de inmunoterapia.

Palabras clave: Inmunoterapia, enfermedades alérgicas.

ABSTRACT

For decades, allergen immunotherapy was practiced to the general satisfaction of allergist. The technique of allergen immunotherapy was introduced by Leonard Noon in 1911. Noon proposed that patients suffering from hay fever were sensitive to a toxin contained in grass pollen that they would benefit by induction of active immunity to this toxin produced by inoculations of active immunity to this toxin produced by inoculations of a grass pollen extract. The clinical effectiveness of adequate doses in both allergic rhinitis and bronchial asthma has been repeatedly confirmed. Recent studies have revealed a broad antiinflammatory immune response and have also confirmed a persisting beneficial effect after an adequate course of allergen immunotherapy is discontinued.

Key words: Immunotherapy, allergic diseases.

DEFINICIÓN

La inmunoterapia específica consiste en la aplicación de extractos alergénicos de manera progresiva hasta lograr inhibir la respuesta alérgica hacia dichos alergenos. Recientemente la Organización Mundial de la Salud (OMS) las ha definido como: Vacunas Terapéuticas para las Enfermedades Alérgicas. En la descripción del Artículo de Opinión de esta organización textualmente dice: "La administración gradual de cantidades crecientes de extractos

alergénicos a pacientes con enfermedades alérgicas mediadas por IgE se ha llamado inmunoterapia. Ya que ha demostrado ser capaz de inducir tolerancia inmunológica, se recomienda ahora el uso del término vacunación para el procedimiento y vacuna para el extracto alergénico".¹

INTRODUCCIÓN

La inmunoterapia específica se comenzó a usar desde la primera década del siglo XX a partir de los trabajos

* Médicos Immuno-Alergólogos Pediatras, Egresados del Instituto Nacional de Pediatría, Médicos de la Clínica de Inmunología, Alergia y Dermatología de Pachuca, Hidalgo.

** Jefe del Servicio de Alergia, Instituto Nacional de Pediatría.

de investigadores como Durham, Noon y Freeman en los cuales se demostraba que la administración de diluciones progresivas de extracto del polen de *Phleum pratense* disminuía la sensibilidad del reto conjuntival de pacientes con rinoconjuntivitis alérgica (fiebre del heno) sensibles previamente hacia este polen.² Posteriormente otros investigadores, Praustnitz y Kustner encontraron que esta sensibilidad específica hacia ciertas sustancias podía ser transferida a una persona no alérgica a través del suero del paciente alérgico. En la década de 1950, Frankland realizó el primer estudio doble ciego demostrando la eficacia clínica de la inmunoterapia. Décadas después, Ishizaka y Johansson descubrieron, por diferentes caminos científicos cada uno, que la sustancia encargada de la transferencia pasiva de la respuesta alérgica era una nueva inmunoglobulina a la cual por consenso denominaron IgE.³

MECANISMO DE ACCIÓN

Al realizar estudios para conocer el mecanismo de acción de la inmunoterapia específica, se encontró que los niveles séricos de IgE se incrementaban inicialmente durante los primeros meses de tratamiento pero posteriormente disminuían al continuar el tratamiento hasta llegar por debajo de los valores iniciales. Posteriormente se encontró que los niveles séricos de anticuerpos bloqueadores (IgG o IgA) se incrementaban rápidamente desde el primer mes de tratamiento explicando así la respuesta clínica favorable desde el inicio del tratamiento. En esquemas de inmunoterapia rápida, en los cuales se reduce el periodo de incremento gradual de la dosis a unos pocos días, se ha encontrado que desde 2 horas después de la primera dosis se encuentran ya niveles séricos de IgG específica, lo cual ha orientado a algunos investigadores a proponer que existe un mecanismo de anticuerpos idiotípico/anti idiotípico que pueda explicar este aumento tan rápido.⁴

Se ha encontrado que este aumento de IgG específica hacia el alergeno y que puede bloquear la respuesta alérgica, es dependiente de la dosis administrada acumulada del alergeno. Así en el caso de la ambrosía, se sabe que se debe llegar a una dosis total de 6 a 12 µg del determinante antigénico mayor (Amb a 1) para poder encontrar niveles efectivos de IgG específica. En otros alergenos, aún no bien estandarizados, se ha considerado necesario que se requiere de 5,000 a 25,000 unidades de nitrógeno proteico (PNU) para lograr estos niveles.⁵

Paulatinamente se han encontrado otros mecanismos que pueden explicar el efecto de la inmunoterapia específica. Así, se ha descrito una disminución en la reactividad cutánea al disminuir la liberación de histamina por células cebadas y basófilos, tanto a estímulos inespecíficos (degranuladores de las células cebadas como el compuesto 40/80, codeína, tartarinas, sulfitos, etc.), como específicos

(alergeno). También se ha encontrado que los niveles séricos y en líquido de lavado broncoalveolar de productos derivados de los eosinófilos, como la proteína catiónica del eosinófilo (ECP), leucotrienos D4 y E4, así como otros factores quimiotácticos de los eosinófilos como la IL-5 y quimiocinas como la eotaxina y el RANTES, se encuentran disminuidos en pacientes que están recibiendo inmunoterapia específica con alergenos.^{4,5}

Recientemente, uno de los mecanismos que más ha ayudado a entender el cambio en la respuesta alérgica ha sido propuesto por Frew, Durham y otros investigadores, los cuales refieren que han encontrado evidencia de un cambio en la subpoblación de linfocitos T cooperadores (Th). En varios estudios se ha demostrado que la población Th2 que favorece la respuesta alérgica al producir IL-4, que induce la síntesis de IgE, disminuye en enfermos que reciben inmunoterapia, aumentando la subpoblación de linfocitos Th1 que producen interferón gamma, que a su vez inhibe la síntesis de IgE y favorece la producción de IgG específica hacia el alergeno. Este mecanismo parece también estar mediado por otras citocinas como la IL-12 la cual induce el cambio de linfocitos Th2 hacia Th1^{6,7} (Figura 1).

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

La inmunoterapia específica puede ser administrada en forma subcutánea (inmunoterapia convencional) o en forma local (oral, sublingual, nasal, bronquial). Desde 1946 ya Chasse y cols., hablaban de cómo se podía lograr tolerancia a sustancias tóxicas como el DNCB (di nitro cloro benceno) en animales de experimentación, al administrarles por vía oral dosis progresivas de la misma sustancia. Estos estudios sirvieron de fundamento para que más adelante autores como Tomasi, en 1980, lograra tolerancia oral con ovoalbúmina y AgE de ambrosía en ratones. Posteriormente apare-

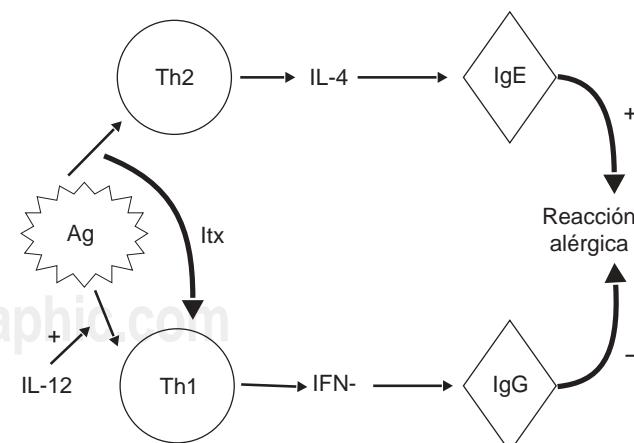


Figura 1. Desviación inmunológica.

cieron muchos reportes de estudios no bien controlados (aleatorizados, doble ciego y con control de placebo) en los cuales los resultados dejaban muchos cuestionamientos. En 1994, Giovanne, Canonica y Pasalaqua reportaron un trabajo bien controlado con administración de inmunoterapia por vía oral con dermatofagoides en 18 niños con rinitis alérgica y asma, en el cual demostraron que la administración era segura, llegando a tolerar dosis 5 veces mayores a las toleradas por inmunoterapia subcutánea convencional, con mejoría clínica, tanto de la rinitis como del asma y con cambios inmunológicos demostrables con elevación de IgG específicas y disminución de la IgE específica. Sin embargo, no todos los autores han podido encontrar tan buenos resultados y hasta el momento actual la recomendación de la OMS es que se requieren más estudios bien diseñados, para probar su eficacia y seguridad, ya que se han descrito reacciones que van desde síntomas gastrointestinales temporales y tolerables hasta urticaria cuando se utilizan dosis elevadas del alergeno.^{8,9}

En cuanto a la vía sublingual, se han descrito 2 formas de uso, la administración de gotas debajo de la lengua, manteniéndolas 1 a 2 minutos y posteriormente deglutiirlas o escupirlas. La recomendación de la OMS es que se utilice la vía sublingual en dosis progresivas hasta llegar a altas dosis del extracto alérgenico, deglutiendo posteriormente las gotas ya que hasta el momento actual esta vía ha sido la única de las 2, capaz de demostrar resultados convincentes y reproducibles de eficacia clínica y cambios inmunológicos favorables. En 1995 Clavel y cols., encontraron en un estudio doble ciego controlado con placebo, que la administración sublingual de inmunoterapia a polen de pastos disminuía hasta en un 80% el consumo de esteroides nasales en pacientes con rinitis alérgica, y también disminuían significativamente el número y severidad de las crisis de asma. Como un mecanismo de acción inmunológica adicional, autores como Van Wilsen y cols., han demostrado que las células dendríticas de la mucosa sublingual inducen anergia clonal de linfocitos T específicos a dermatofagoides, durante el tratamiento con inmunoterapia sublingual. Los efectos secundarios reportados han sido mínimos, inclusive a dosis altas, y lo más frecuente reportado es dolor abdominal y prurito en labios, aunque hay algunos casos reportados de exacerbación de asma.¹⁰

Con respecto a la administración por vía nasal (intranasal), se ha encontrado que los extractos acuosos o en polvo seco por lo general son bien tolerados y también han demostrado eficacia clínica en varios estudios. Se han llegado a reportar efectos secundarios como rinorrea y sólo un reporte de un caso de exacerbación de asma. Hasta el momento actual la recomendación de la OMS es continuar realizando estudios bien diseñados, pero hacen énfasis

en que la vía nasal y la sublingual/deglutida son las vías locales más seguras y prometedoras como una alternativa eficaz al uso de la inmunoterapia convencional.¹¹

La vía bronquial ha sido prácticamente abandonada ya que en la mayoría de los pacientes se presenta fácilmente broncoespasmo con su administración.⁵

EFICACIA Y SEGURIDAD

El uso de inmunoterapia específica ha demostrado ser de gran utilidad como parte del tratamiento integral del paciente que cumple con las siguientes indicaciones:

- Demostración de mecanismo mediado por IgE *in vivo* (pruebas cutáneas positivas) o *in vitro* (determinación de IgE específica sérica).
- Correlación clínica entre los síntomas del paciente y los resultados de estas pruebas.

Si sólo hay demostración de IgE pero no hay correlación clínica con los síntomas del paciente, entonces el tratamiento tiene pocas probabilidades de ser exitoso.¹²

Las enfermedades en las cuales se ha encontrado que la inmunoterapia específica es de gran utilidad son:

- Rinitis alérgica estacional
- Rinitis alérgica perenne
- Asma alérgica estacional
- Asma alérgica perenne
- Alergia a himenópteros
- Dermatitis atópica

Las contraindicaciones relativas para aplicar la inmunoterapia son:

- Crisis asmática
- FEV1 o FVC < 50%
- Insuficiencia orgánica (cardiaca, hepática, renal, etc.)
- Enfermedades neoplásicas malignas
- Enfermedades mentales graves
- Enfermedades autoinmunes graves
- Inmunodeficiencias primarias graves
- Uso concomitante de betabloqueadores

El embarazo no es una contraindicación para continuar el tratamiento de inmunoterapia, pero se sugiere no iniciar esta terapéutica ni incrementar la dosis durante el embarazo.

La edad no es una contraindicación para el uso de inmunoterapia y existe cada vez más evidencia de mayor seguridad y eficacia en pacientes preescolares y lactantes.¹³

La inmunoterapia puede ocasionar reacciones locales en el sitio de la aplicación (las más frecuentes), pero

también puede provocar reacciones sistémicas, que en ocasiones pueden ser severas e incluso en algunos casos se han reportado fallecimientos por aplicación de inmunoterapia en pacientes inestables y por médicos o personal de salud sin la experiencia necesaria para su uso. Estas reacciones frecuentemente se presentan en forma inmediata después de la aplicación, pero en ocasiones se han encontrado reacciones tardías horas después. Las recomendaciones del Comité de Inmunoterapia en la OMS son mantener en observación al paciente, por lo menos 30 minutos después de la aplicación de la dosis de inmunoterapia, y alargar este tiempo si existe antecedente de reacciones severas. Debido al uso indiscriminado y por médicos no especializados en alergia, en 1986, Rawlins encontró que había reportadas 26 muertes secundarias a aplicación de inmunoterapia en Inglaterra, lo cual llevó a la prohibición casi total de este procedimiento. Posteriormente la Academia Americana de Alergia e Inmunología encontró 30 casos de fallecimientos después de la aplicación de inmunoterapia en un periodo de casi 40 años. Al analizar las causas de fallecimientos en estos pacientes se encontró que en la mayoría de ellos se había cometido un error en el cálculo de la dosis correspondiente, o se había aplicado durante una crisis asmática o durante la época de polinización en pacientes inestables o con alta sensibilidad en las pruebas tanto *in vivo* como *in vitro*.^{5,14-16} Las recomendaciones actuales para reducir el riesgo de una reacción adversa a la aplicación de inmunoterapia son las siguientes:

- Uso exclusivo por médicos especialistas en alergia
- Seleccionar adecuadamente a los pacientes
- Monitoreo constante del paciente
- Uso de extractos alergénicos estandarizados
- Tener el equipo necesario para controlar las reacciones

EXPERIENCIA INTERNACIONAL

Desde 1968, Johnston y cols., sugirieron que la inmunoterapia específica podía tener un efecto preventivo para el desarrollo de asma en pacientes con rinoconjuntivitis alérgica, en un estudio de 14 años de seguimiento. Posteriormente, Michel y Bousquet, realizaron estudios en los cuales también encontraban que los niños con rinitis alérgica, que recibían inmunoterapia, desarrollaban menos frecuentemente síntomas de asma que los que no habían recibido la inmunoterapia. Así fue que se diseñó un estudio multicéntrico, en 7 centros europeos (estudio PAT = Preventive Allergy Treatment Study), haciendo un reclutamiento de pacientes entre 1992 y 1994, para hacer seguimiento a 5 años. Los criterios de inclusión seleccionaban niños entre 6 y 13 años de edad, con diagnóstico de rinitis alérgica pero no asma, con demostra-

ción de IgE específica a polen de abedul o pasto, por pruebas cutáneas positivas, RAST positivo y prueba de reto conjuntival positiva. Se aleatorizaron en 2 grupos, uno recibiendo tratamiento activo con dosis de inmunoterapia hasta alcanzar 23 µg de Bet v 1 y/o 25 mg de Plh p 1 y otro con placebo. Ambos grupos recibieron el mismo tratamiento durante los períodos sintomáticos y se evaluaron con 3 consultas al año durante 5 años, llevando un control diario de síntomas, registro de flujo máximo espiratorio y durante las visitas, pruebas de reto con metacolina, para valorar la hiperrespuesta de las vías aéreas y medición de productos derivados de eosinófilos (ECP y EPX) en suero y orina de los pacientes. También se llevó un control estricto del medio ambiente en ambos grupos, llevando registro de niveles de los alérgenos principales en el colchón y el piso de la recámara de los pacientes. En total se logró un reclutamiento de 210 niños de Finlandia, Suecia, Dinamarca, Alemania y Austria. Se encontró que en el 40% de los pacientes había exposición al humo del cigarro, y en el 100% se logró encontrar antígenos de gato (Fel d 1) y perro (Can f 1) en la recámara, pero los antígenos predominantes fueron los ácaros del polvo (Der p 1 y Der f 1). Como se muestra en el cuadro I, el desarrollo de asma fue notoriamente menor al terminar los 3 años de tratamiento activo con inmunoterapia, disminuyendo el riesgo de desarrollo de asma a la mitad, pero 2 años después de haber suspendido el tratamiento con inmunoterapia la diferencia a favor del grupo activo fue aún mucho más significativa, con una reducción de riesgo de desarrollo de asma hasta una tercera parte. Aunque aún no se concluye por completo el estudio, estos datos son sumamente alentadores para el uso temprano de la inmunoterapia en pacientes con rinitis alérgica para evitar el desarrollo de asma en lo que ahora se ha llamado la "marcha atópica".¹⁷

CONCLUSIONES

La inmunoterapia específica, con alérgenos bien estandarizados, para el tratamiento de la rinitis alérgica y otras enfermedades alérgicas, es un método seguro y efectivo, cuando se realiza por médicos especializados en tratar las enfermedades alérgicas y cuando se seleccionan adecuadamente a los pacientes, llevando un se-

Cuadro I. Estudio PAT.

	Desarrollo de asma		
	Control	Itx	↓R
• 3 años	46%	25%	1/2
• 5 años	59%	23%	1/3

guimiento estrecho de su evolución. Existen nuevas vías de administración de inmunoterapia que aún requieren ser evaluadas con más estudios bien diseñados pero que son prometedoras para mejorar la forma de administrar los alergenos durante el tratamiento. El uso temprano de la inmunoterapia en pacientes con rinitis alérgica puede evitar la aparición de asma en los pacientes que la reciben.

La inmunoterapia específica debe ser considerada como una parte del tratamiento integral del paciente con enfermedades alérgicas, junto con el uso de medicamentos preventivos, medicamentos sintomáticos, control del medio ambiente y educación del paciente y sus familiares. Llevada de esta manera, la inmunoterapia específica puede ayudar a mejorar la calidad de vida del paciente con rinitis alérgica.^{18,19}

Actualmente existen líneas de investigación sobre nuevas opciones con anticuerpos monoclonales contra citocinas, receptores de citocinas o moléculas de IgE que podrán ayudar a mejorar la administración y eficacia de las vacunas terapéuticas para las enfermedades alérgicas.⁵

BIBLIOGRAFÍA

1. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases: a WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 558-62.
2. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911; 1: 1572-3.
3. Norman PS. Immunotherapy: past and present. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 1-10.
4. The use of standardized allergen extracts. Position statement. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI). *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 583-6.
5. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Workshop Report. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, Supplemental Issue, December 2001.
6. Durham SR, Till SJ. Immunologic change associated with allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 157-64.
7. Frew AJ. Injection Immunotherapy. British Society for Allergy and Clinical Immunology Working Party. *BMJ* 1993; 307: 919-23.
8. Casanovas M, Guerra F, Moreno C, Miguel R. Double-blind placebo-controlled clinical trial of preseasonal treatment with allergenic extracts of *Olea europaea* pollen administered sublingually. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1994; 4: 305-14.
9. Giovane AL, Bardare M, Passalacqua G et al. A three-year double-blind placebo-controlled study with specific oral immunotherapy to *Dermatophagoides*: evidence of safety and efficacy in pediatric patients. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 53-9.
10. Clavel R, Bousquet J, André C. Clinical efficacy of sublingual-swallow immunotherapy: a double-blind placebo-controlled trial of a standardized five-grass pollen extract in rhinitis. *Allergy* 1998; 53: 493-8.
11. Andri L, Senna G, Betteli C. Local nasal immunotherapy with extract in powder form is effective and safe in grass pollen rhinitis: a double-blind study. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 34-41.
12. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 969-74.
13. Bousquet J, Michel F. Specific immunotherapy in allergic rhinitis and asthma. In: Busse W, Holgate S editors. *Asthma and Rhinitis*. Oxford: Blackwell Scientific 1995: 1309-24.
14. International Consensus Report on Diagnosis and Management of Rhinitis. *Allergy* 1994; 49 Suppl 19: 1-33.
15. Durham S, Varney V, Gaga M, Frew A, Jacobson M, Kay A. Grass pollen immunotherapy remains effective 3 years after discontinuation: a double-blind, placebo-controlled withdrawal study. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 120-8.
16. Des Roches A, Paradis L, Ménardo JL, Bouges S, Daures JP, Bousquet J. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 450-3.
17. Jacobsen L, Dreborg S, Moller C et al. Immunotherapy as a preventive treatment. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 232.
18. Fell WR, Mabry RL, Mabry CS. Quality of life analysis of patients undergoing immunotherapy for allergic rhinitis. *Ear Nose Throat J* 1997; 76: 528-36.
19. Meltzer EO. Quality of life in adults and children with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: S45-53.

Dirección para correspondencia:
Dr. José A. Ortega
E-mail: ortehuer@hotmail.com