



Allergologia et immunopathologia

www.elsevier.es/ai



SESIÓN ESPECIAL: CIEN AÑOS DE INMUNOTERAPIA
(MODERADORA: ANA MARTÍNEZ-CAÑAVATE BURGOS)

Crónica de 100 años de inmunoterapia

F. Muñoz López

Cronista de la SEICAP

Para nosotros, los alergólogos, es una satisfacción celebrar el centenario de la modalidad terapéutica que en gran parte define la especialidad, ya que junto a las pruebas de provocación, son los 2 pilares que la sustentan. También algunos medicamentos de uso predominante en alergología, como la adrenalina o la efedrina, gozan de esa longevidad, junto con algunos otros bien conocidos (ácido acetilsalicílico, morfina, colchicina, etc.).

La historia de la medicina está ligada a la minuciosidad y paciencia de numerosos investigadores que dedicaron su vida a descubrir las causas y posible tratamiento de las enfermedades. Puede decirse que sobre todo a partir del siglo XIX la medicina fue adquiriendo la condición de científica, basada en descubrimientos básicos producto de esa vocación, como pueden ser los de Claude Bernard, sobre fisiología patológica hepato-biliar; o los de Jenner y Pasteur sobre infectología. La inmunoterapia se asienta en una serie de conocimientos que se forjaron al final de ese siglo y principios del siguiente, como el concepto de anafilaxia, definido por Charles Richard, o el de alergia, fraguado por Von Pirquet.

Pionero de esta terapéutica fue Leonard Noon, quien, trabajando en el Departamento de Inoculación Terapéutica del Hospital de Santa María, de Londres, inició su experiencia basándose en el concepto de hiposensibilización, propuesto por Dunbar, y la experiencia de Besredka, que observó cómo animales sensibilizados a un antígeno altamente diluido, posteriormente toleraban dosis mayores que las que habían ocasionado la anafilaxia, considerando que se habían desensibilizado. En 1911 Noon hizo la experiencia en pacientes con rinitis alérgica a polen de gramíneas (fiebre del heno), comprobando el efecto protector mediante pruebas de provocación conjuntival¹. El concepto de hiposensibilización para esta nueva terapia lo propuso Robert Cooke 3 años más tarde. Al morir Noon 2 años después, su compa-

ñero de trabajo, John Freeman, prosiguió los estudios². En estos inicios, Robert A. Cooke aportó su experiencia en la preparación de extractos alérgenos y otros aspectos relacionados con la alergia, de la que fue pionero³.

En la evolución de la inmunoterapia hay que destacar 3 aspectos. En un principio se trató de conocer su eficacia, que en etapas posteriores se ha ido demostrando en estudios muy bien controlados. En segundo lugar, paralelamente con el desarrollo del conocimiento de los mecanismos de la inmunidad, se han ido conociendo también los relacionados con desensibilización a los alérgenos. Por último, la obtención de extractos cada vez más eficaces.

Eficacia

En los primeros años el interés se centró en la eficacia y las posibles reacciones graves. Se publicaron diversos trabajos; entre los primeros el más completo fue el de Vander Veer, R.A. Cooke y W.C. Spain (1927)⁴ en un total de 1.070 casos, demostrando la eficacia en el 85% de los pacientes con rinitis y el 75% de los asmáticos, aportando también el riesgo de reacciones sistémicas en el 9% del total. Estos resultados se han confirmado en diversos estudios posteriores, demostrando incluso la protección frente a nuevas sensibilizaciones a otros alérgenos, y ello gracias a los cambios que se producen en la respuesta inmunitaria, alterada en los pacientes alérgicos⁵⁻⁷.

Mecanismos

La primera aportación de la respuesta inmunológica fue la de Philip Levine y Arthur Coca (1926), que demostraron un

aumento de anticuerpos reagínicos en suero después del tratamiento⁸. Más tarde (1935), Artur Stull, Cooke y Tenant describieron un “anticuerpo bloqueante” al que se atribuyó la eficacia del tratamiento al impedir la reacción alérgica⁹. Posteriormente, Van der Giessen et al comprobaron que se trataba de IgG₄, con capacidad para unirse al alérgeno e impedir la fijación de IgE a la célula diana, reduciéndose de esta manera la liberación de los mediadores de la reacción alérgica¹⁰.

La identificación de la IgE por el matrimonio Ishizaka en 1967 fue un hito para conocer la enjundia de la reacción alérgica, al conocerse su capacidad para unirse a los mastocitos y basófilos, dando lugar a la liberación de los mediadores implicados en la alergia¹¹. Más tarde, el conocimiento de las distintas subclases de linfocitos, y sobre todo de la distinta función de los Th1 y Th2 y luego de los Th reguladores (Threg) y las distintas interleucinas liberadas por los mismos en las diversas células que participan en la reacción alérgica, ha llevado a conocer mejor los mecanismos implicados en la eficacia de la inmunoterapia, que consigue reducir o neutralizar la respuesta de los Th2 frente a alérgenos, con predominio de los Th1, que actúan frente a los agentes infecciosos¹²⁻¹⁴.

Extractos, vías y pautas de administración

La estandarización y la valoración de la potencia antigénica de los extractos han sido básicas para conseguir los mejores resultados. Al principio, Noon valoró los extractos en función del peso/volumen, definido como la cantidad de toxina polínica que puede extraerse de un 1 µg de polen de *Phleum pratense* (unidad Noon). Con posterioridad se establecieron otras unidades, como la de nitrógeno proteico (PNU), las unidades biológicas o la unidad masa, útiles para los antígenos nativos. Los antígenos depigmentados se estandarizan en unidades DPP.

La aparición de los alergoides supuso otro paso adelante, al modificarse las proteínas del alérgeno mediante formaldehído o glutaraldehído, con lo que se reduce la alergenicidad de los extractos, manteniéndose la inmunogenicidad¹⁵. Los alérgenos recombinantes suponen un avance, se trata de un intercambio de uno o varios fragmentos de ADN entre 2 moléculas distintas, de manera que las resultantes poseen secuencias de las 2 originales¹⁶. Por otra parte, la identificación de los diversos antígenos de los alérgenos ha permitido mejorar los extractos al hacerlos más específicos.

Las vías de administración han variado desde la subcutánea (extractos acuosos y depot), la nasal, poco empleada últimamente, y la sublingual, con extractos líquidos o en tabletas. Las pautas de administración también han ido variando, desde la estándar por vía subcutánea, que se inicia con dosis semanales y luego mensuales, la semi-rápida o cluster, con varias dosis al día, cada semana y luego dosis mensual, o la rápida (*rush* y *ultrarush*), con dosis de inicio cada 20-30 min hasta llegar a la dosis máxima.

Conclusiones

En conclusión, la supervivencia de la inmunoterapia no es más que una prueba de la eficacia demostrada por numerosos estudios tras conocer mejor el mecanismo inmunológico de su funcionamiento y continua mejora de la calidad de los extractos y de las vías de administración, con pautas más fáciles para obtener el mejor resultado lo antes posible, con el buen cumplimiento de las mismas, también por parte de los pacientes.

Bibliografía

1. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet*. 1911; 1:1572-3.
2. Freenan J. Vaccination against hay fever; report of results during the last three years. *Lancet*. 1914;1:1178.
3. Cooke RA. Studies in specific hypersensitivity. *J Immunol*. 1922;7:119-46.
4. Vander Veer A, Cooke RA, Spain WC. Diagnosis and treatment of seasonal hay fever. *Am J Med Sci*. 1927;174:101.
5. Lowell FC, Franklin W. A double-blind study of the effectiveness and specificity of injection therapy in ragweed hay fever. *N Engl J Med*. 1965;273:675-9.
6. Johstone DE, Crump L. Value of hyposensitization therapy for perennial bronchial asthma in children. *Pediatrics*. 1961;27: 39-44.
7. Roches AD, Paradis L, Menardo JL, et al. Immunotherapy with standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99: 450-3.
8. Levine P, Coca AF. Studies in hyposensitivity. XXII: on the nature of the alleviating effects of the specific treatment of atopic conditions. *J Immunol*. 1926;2:449.
9. Stull A, Cooke RA, Tenant J. The allergen content of pollen extracts: its determination and deterioration. *J Allergy*. 1933; 4:455.
10. Van der Huesen M, Homan WL, Van Kernbeek G, et al. Subclass typing of IgG antibodies formed by grass pollen-allergic patients during immunotherapy. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1976;50:625-40.
11. Ishizaka K, Ishizaka T. Identification of ?E -antibodies as a carrier of reaginic activity. *J Immunol*. 1967;99:1187-98.
12. Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, et al. Two type of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol*. 1986; 136:2348-57.
13. Romagnani S. The role of lymphocytes in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105:399-408.
14. Nagoya H. Induction of antigen-specific suppressor cells in patients with hay fever receiving immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 1985;75:388-94.
15. Norman PS, Lichtenstein LM, Marsh DG. Studies on allergoids from naturally occurring allergens. IV. Efficacy and safety of long-term allergoid treatment of ragweed hay fever. *J Allergy Clin Immunol*. 1981;68:460-70.
16. Tovey ER, Johnson MC, Roche AL, et al. Cloning and sequencing of a cDNA expressing a recombinant house dust mite protein that binds human IgE and corresponds to an important low molecular weight allergen. *J Exp Med*. 1989;170:1457-62.