

Eficacia de la inmunoterapia en el tratamiento del asma

M.ºF. Martín Muñoz

Hospital Universitario Infantil "La Paz". Madrid. España.

RESUMEN

La inmunoterapia específica consiste en la administración de extractos alergénicos a pacientes con enfermedad alérgica para alcanzar la tolerancia clínica a los alergenos causantes de la enfermedad. Constituye en la actualidad el único tratamiento etiológico de la alergia respiratoria. Un documento de opinión de la Organización Mundial de la Salud en 1997 define la inmunoterapia como "La única forma de tratamiento capaz de modificar el curso natural de las enfermedades alérgicas".

En pacientes con rinitis alérgica, varios estudios sugieren que puede modificar la historia natural de la alergia respiratoria evitando la aparición de asma en niños con esta enfermedad. Numerosos estudios demuestran su eficacia en el tratamiento del asma alérgica, mediada por IgE, y en particular del asma leve-moderada.

Cuando una total evitación del alergeno no es posible con medidas que permitan al paciente llevar a cabo una vida normal, el tratamiento farmacológico puede ayudar a controlar los síntomas, pero este control desaparece en forma inmediata tras su interrupción. Sin embargo, existe la posibilidad de mejorar el cuidado del asma con un tratamiento específico de alergeno, la inmunoterapia puede desviar la respuesta inmune desde el patrón alérgico hacia una respuesta más protectora con una mejoría persistente disminuyendo los síntomas y la necesidad de tratamiento farmacológico.

Numerosos estudios comparativos, con inmunoterapia específica vs placebo o tratamiento farmacológico, demuestran la eficacia de este tratamiento y sus ventajas sobre el control de la enfermedad.

La inmunoterapia específica induce modificaciones clínicas, biológicas y funcionales favorables en el curso del asma alérgica. Se ha demostrado una significativa mejoría de las manifestaciones clínicas

aún con niveles de exposición a alergenos superiores a los del inicio del tratamiento. Esta mejoría se asocia a una disminución de las necesidades de tratamiento antiinflamatorio y broncodilatador. Además el estudio de la reactividad bronquial específica (HBE) muestra una clara mejoría con desaparición de la respuesta tardía y un claro aumento del umbral para la respuesta inmediata al alergeno. Se observa también una disminución de la hiperreactividad bronquial inespecífica (HBI) y una mejoría del asma inducida por ejercicio.

Diferentes trabajos apoyan una duración óptima de la inmunoterapia específica para el asma alérgica entre 3 y 5 años para conseguir la máxima eficacia terapéutica. Se ha observado una relación directa entre la duración del tratamiento y la persistencia de su acción. Además, la precocidad en la instauración del tratamiento favorece su eficacia.

Es imprescindible tener en cuenta los posibles efectos adversos relacionados con reacciones sistémicas que, aunque raras por infrecuentes, obligan a tener las máximas precauciones al administrar este tratamiento. No hay que olvidar tampoco las contraindicaciones de inmunoterapia en casos de asma grave, enfermedad cardiaca, enfermedades autoinmunes o procesos graves neoplásicos asociados.

Sin embargo, todos los efectos beneficiosos de la inmunoterapia están condicionados por un correcto y precoz diagnóstico etiológico que confirme sin lugar a dudas la responsabilidad de un alergeno determinado en el desarrollo de la enfermedad. La disponibilidad de extractos alergénicos de calidad es imprescindible para la obtención del efecto deseado con este tratamiento. La selección inadecuada de los posibles beneficiarios de este tratamiento es la causa principal de su fracaso.

El tratamiento integral del asma alérgica comprende el control ambiental, la educación del paciente, el tratamiento farmacológico y la inmunoterapia siempre que esta sea posible.

Palabras clave: Inmunoterapia. Asma. Alergia.

Efficacy of immunotherapy in the treatment of asthma

SUMMARY

Specific immunotherapy consists of the administration of allergen extracts to patients with allergic disease to achieve clinical tolerance to the causative allergens. Currently, it is the only etiologic treatment for respiratory allergy. A World Health Organization opinion paper published in 1997 defines immunothe-

rapy as "the only form of treatment able to modify the natural course of allergic diseases".

In patients with allergic rhinitis, several studies suggest that immunotherapy can modify the natural history of respiratory allergy by preventing the development of asthma in children with this disease. Numerous studies demonstrate its efficacy in IgE-mediated asthma and particularly in mild-to-moderate asthma.

When complete avoidance of the allergen cannot be achieved with measures that allow the patient to lead a normal life, pharmacological treatment can help to control symptoms, but symptoms immediately return when treatment is interrupted. However, asthma care can be improved by allergen-specific treatment; immunotherapy may shift the immune response from an allergic pattern toward a more protective response, producing persistent improvement with reduction of symptoms and the need for pharmacological treatment.

Numerous comparative studies with specific immunotherapy vs. placebo or pharmacological treatment have demonstrated the efficacy of this treatment and its advantages in control of the disease.

Specific immunotherapy induces favorable clinical, biological and functional modifications in the course of allergic asthma. Significant improvement in clinical manifestations has been demonstrated, even with levels of allergen exposure higher than those at the beginning of treatment. This improvement is associated with a reduced need for antiinflammatory and bronchodilator treatment. Moreover, specific bronchial reactivity shows a clear improvement with disappearance of delayed response and a clear increase in the threshold for immediate response to the allergen. Reduction in nonspecific bronchial hyperreactivity and improvement in exercise-induced asthma are also observed.

Several studies recommend an optimal duration of specific immunotherapy for allergic asthma of between 3 and 5 years to achieve maximal therapeutic efficacy. A direct relationship between treatment duration and the persistence of its effects has been observed. Moreover, the treatment is more effective when started early.

The possible adverse effects related to systemic reactions should be borne in mind. Although these effects are infrequent, maximal precautions should be taken when administering this treatment. Immunotherapy is contraindicated in cases of severe asthma, heart disease, autoimmune disease and associated severe neoplastic processes.

However, all the beneficial effects of immunotherapy are conditioned by an accurate and early etiological diagnosis confirming the causative allergen. The

availability of high-quality allergen extracts is essential to obtain the desired effect. Inappropriate patient selection for this treatment is the main cause of its failure.

The integral treatment of allergic asthma includes environmental measures, patient education, pharmaceutical treatment and, whenever possible, immunotherapy.

Key words: Immunotherapy. Asthma. Allergy.

El asma bronquial es una de las enfermedades de mayor prevalencia en todo el mundo. Se trata de una enfermedad multifactorial en la que interaccionan factores hereditarios y ambientales, con un patrón hereditario complejo. Se han ligado diferentes cromosomas o regiones cromosomales al adecimiento de asma: 5q23 ligado a la producción de IgE total, niveles de eosinófilos, IL-4, IL-5, IL-13; CD14 receptor de endotoxina; complejo mayor de histocompatibilidad; el 11q13 cadena pesada del receptor de IgE de alta afinidad; 12q para asma; 13q para atopía y asma; y ADAM33 que codifica una metaloproteasa asociada con asma^{1,2}. Además se conocen genes de respuesta al tratamiento farmacológico del asma, son los llamados farmacogenes, que hacen aún más extenso el polimorfismo de los genes ligados a esta enfermedad³⁻⁵.

Diferentes factores desencadenantes alérgicos y no alérgicos interactúan y dan lugar a la aparición de inflamación crónica de las vías aéreas que cursa con episodios recurrentes de dificultad respiratoria con tos y sibilantes torácicos asociados con obstrucción al flujo aéreo, que es a menudo reversible espontáneamente o con tratamiento.

Una característica del asma, aunque no exclusiva de esta enfermedad, es la hiperreactividad de la vía aérea a una variedad de sustancias inhaladas, aire frío, irritantes, hiperventilación o ejercicio⁶. Contribuyen a esta respuesta el polimorfismo genético, la inflamación de la vía aérea, y el ritmo circadiano. La exposición a alergenos, cursa con una respuesta inflamatoria alérgica inmediata que con frecuencia se acompaña de una respuesta tardía. Esta respuesta inflamatoria da lugar a un aumento de la HBI, que en ocasiones puede ser transitoria como sucede con la exposición estacional a polenes, volviendo a la normalidad semanas después de cesar la exposición al alergeno. Sin embargo, la exposición continuada a diferentes polenes o a alergenos perennes que sensibilizan al individuo pueden mantener

una inflamación crónica con alteraciones persistentes de la HBI.

La inflamación de la vía aérea puede comenzar durante la infancia y cuando se cronifica lleva a un remodelación de la pared bronquial que hace irreversible la obstrucción empeorando el pronóstico de la enfermedad^{7,8}. Las características típicas de la inflamación alérgica son la activación de mastocitos y basófilos dependiente de IgE y la eosinofilia tisular. Todo ello es consecuencia de una determinada respuesta inmunológica de los individuos atópicos con un predominio de la respuesta mediada por linfocitos T CD4 + del subgrupo Th2. Estas células Th2 tienen un patrón de producción de citocinas fundamentalmente IL-4, IL-5 e IL-13, frente a la producción característica de IFN-γ e IL-2 por parte de la subpoblación de linfocitos T CD4 + Th1.

Se ha demostrado que la existencia de factores de riesgo (características personales y ambientales) es determinante en la aparición de asma. La atopía (definida como la predisposición genética para el desarrollo de una respuesta IgE para alergenos comunes) es junto con los antecedentes familiares de asma, el factor de riesgo de predisposición más importante para su desarrollo¹. La exposición a alergenos ambientales es imprescindible, primero para el desarrollo de sensibilización en individuos atópicos y, después como precipitante de la reacción alérgica en la vía aérea dando lugar a la aparición de los síntomas de asma. La formación de anticuerpos IgE específicos de aeroalergenos (p. ej., ácaros, hongos, polenes, epitelios de animales) normalmente no aparece hasta los dos o tres años de vida. A partir de esta edad, el asma inducida por aeroalergenos va aumentando su prevalencia hasta alcanzar su pico máximo en la segunda década de la vida^{9,10}. El desarrollo de asma en un individuo atópico con IgE específica frente a un aeroalergeno determinado, está condicionado por la existencia de factores individuales de origen genético por una parte y factores ambientales por otra, entre ellos la exposición a niveles suficientes del alergeno, imprescindibles para el desarrollo de la reacción alérgica a nivel bronquial. La unión de IgE específica que se encuentra en la membrana de los mastocitos de la mucosa bronquial al unirse al alergeno provoca la liberación de sus mediadores con el desarrollo de una respuesta inflamatoria que da lugar a edema de la mucosa y contracción del músculo liso bronquial con aumento de secreciones bronquiales, tos, dificultad respiratoria y sibilantes torácicos.

En pacientes con asma, particularmente en niños, las infecciones virales de las vías respiratorias altas juegan un papel importante en las exacerbaciones. Esto parece estar relacionado, al menos en parte,

con la interacción entre sensibilización alérgica, exposición a alergenos e infección viral, actuando como cofactores en la inducción de episodios agudos de asma^{11,12}.

La inmunoterapia específica con alergenos consiste en la administración de extractos alergénicos para modificar la respuesta inmunológica a ellos y así disminuir o abolir los síntomas asociados a su exposición. El tratamiento es específico, con y para los alergenos responsables de los síntomas. La inmunoterapia específica fue introducida por Leonard Noon en 1911 para el tratamiento de la fiebre del heno. La mayoría de los principios básicos descritos por Noon y Freedman en 1911 siguen hoy en día siendo válidos^{13,14}.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LA INMUNOTERAPIA

La inmunoterapia específica actúa modificando la respuesta inmunológica del individuo a un determinado alergeno. Produce un aumento en la subpoblación de linfocitos T CD4 + Th1 específicos con aumento de la transcripción de INF-γ después de la exposición al alergeno y sin cambios en el número de células que expresan mRNA para IL-4 e IL-5. Estudios de la respuesta tardía inducida por alergenos en la piel y la mucosa de la nariz indican que la inmunoterapia produce un descenso en el reclutamiento de células CD4 + y una reducción en la eosinofilia local. Además el estudio de estas biopsias sugiere que esta respuesta puede estar amplificada y mantenida por la producción de IL-12 un potente inductor de la respuesta Th1. Este aumento de células Th1 se correlaciona con una mejoría de los síntomas y una disminución de los requerimientos de medicación coincidiendo con la exposición al alergeno¹⁵⁻¹⁷. Este aumento en células Th1 podría estar producido también por la generación de células T CD8 + específicas de alergeno que se ha observado en los tejidos después de inmunoterapia¹⁸. En inmunoterapia con pólenes de gramíneas y también con ácaros se ha observado un descenso en la producción de IL-4¹⁹.

No se conoce el mecanismo exacto que produce estos cambios, pero parece que la naturaleza del alergeno la dosis y la célula presentadora de antígeno son factores determinantes. Bajas dosis de alergeno presentadas por células B o células dendríticas favorecen una respuesta Th2. Sin embargo, dosis altas presentadas por macrófagos favorecen una respuesta Th1²⁰. La modificación del alergeno y el uso de adyuvantes también puede ser importante en el tipo de respuesta obtenida.

Estos cambios en la respuesta inmunológica dan lugar a variaciones en los niveles de IgE e IgG espe-

cífica con variaciones en la liberación de histamina de los basófilos y descenso en la sensibilidad del órgano diana, que pueden estar relacionados con variaciones en el factor liberador de histamina o aparición de diferentes isoformas de IgE con distintas propiedades fisiológicas^{21,22}. El papel de las variaciones de los anticuerpos IgG está por precisar.

EFICACIA DE LA INMUNOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DEL ASMA

La eficacia clínica de la inmunoterapia se explica por los cambios observados en los órganos diana tras la exposición al alergeno, sobre todo los cambios en las células efectoras de la inflamación. Diferentes estudios muestran un descenso de mastocitos en el órgano diana y la piel con disminución de niveles de histamina, PGD2, LTC 4 y eosinófilos en el lavado broncoalveolar durante la estación polínica en pacientes tratados con inmunoterapia²³⁻²⁶.

La exposición a alergenos produce inflamación en la vía aérea de los individuos alérgicos que puede ser transitoria como sucede en el asma estacional semanas después de cesar la exposición^{27,28}. Pero, cuando la exposición es mantenida como sucede con el asma alérgica por alergenos perennes, la inflamación crónica puede acabar en una remodelación de la vía aérea con cambios irreversibles²⁹. Esto sugiere que la inmunoterapia puede ser más efectiva en pacientes con asma de corta evolución y en aquellos con asma alérgica estacional que en individuos con asma persistente de larga evolución por alergenos perennes que hayan hecho alteraciones irreversibles en la vía aérea.

Los objetivos fundamentales del tratamiento con inmunoterapia son reducir la respuesta a la exposición a los alergenos y prevenir el desarrollo de asma persistente. Ya que el inicio del asma suele ser con frecuencia en la niñez y la adolescencia y que la atopía es uno de los factores predisponentes más importantes para el padecimiento de asma la inmunoterapia debe considerarse como el tratamiento imprescindible del asma alérgico en niños.

Se han llevado a cabo numerosos trabajos para valorar la eficacia de la inmunoterapia en el tratamiento del asma. Aunque menos numerosos, se encuentran muchos estudios aleatorios, algunos se han llevado a cabo en niños observando fundamentalmente la eficacia clínica de este tratamiento.

EFICACIA CLÍNICA DE LA INMUNOTERAPIA

Abramson et al llevaron a cabo en 1999 un metaanálisis sobre eficacia de este tratamiento en 62 estu-

Tabla I

Estudios sobre eficacia clínica de la inmunoterapia con diferentes alergenos recogiendo evolución de síntomas/medicación

Referente	Alergeno	Pacientes		Extracto	Duración	Síntomas/medicación
		A	P			
Armentia-Medina	Gramíneas	19	11	Estandariz	1años	p < 0,01
Bousquet et al	Gramíneas	18		Estandariz	1años	p < 0,01
	Gramíneas	15	14	Formald. Aller	1años	p < 0,01
	Gramíneas	13		HMW-allergoid	1años	p < 0,01
Bousquet et al	Gramíneas	39	18	HMW-allergoid	1años	p < 0,01
Creticos et al	Ambrosía	40	37	Standarizado	1-2 años	NS
Doltz et al	Gramíneas	14	14	Estandariz	3 años	p < 0,001
Frankal & Augustin	Gramíneas	50	50	Alergeno Purif	1 año	p < 0,01
Hill et al	Gramíneas	11	9	Acuoso	2 años	NS
McAllen	Gramíneas	47	23	Alpyral	1 año	NS
		40		Alergeno Depot	1 año	p = 0,05
Machiels et al	Gramíneas	18	18	Der p-inmunoc	1 año	p < 0,01
Machiels et al	Gramíneas	12	37	Der p-inmunoc	1 año	p = 0,002
Ortolani et al	Gramíneas	8	7	Estandarizado	1 año	p < 0,01
Pastorello et al	Gramíneas	10	9	Allergoid	1 año	p < 0,05
Varney et al	Gramíneas	20	20	Estandarizado	1 año	Mejoría
Martín Muñoz	Lolium	10	10	Estandarizado	1 año	p = 0,01
	Lolium	20		Estandarizado	4 años	p = 0,002
D'Souza et al	Der p	46	45	Acuoso	1 año	p = 0,02
Franco et al	Der p	24	25	Estandarizado	15 m	NS
Gaddie et al	Der p	20	25	Adsor.tirosina	1 año	NS
Matchiels et al	Der p	24	11	Der p-inmunoc	1 año	p < 0,001
Marques&Amara	Der p	16	12	Adsor. tyrosina	1 año	Mejoría
Newton et al	Der f	7	7	Precip. aluminio	15 m	NS
Olsen et al	Der p, Der f	17	6	Estandarizado	1 año	p < 0,01
Pauli et al	Der p			Tyrosina	1 año	NS
Pichler et al	Der p + Der f	16	14	Estandarizado	1 año	p < 0,01
Warner et al	Der p	27	24	Adsor. tyrosina	1 año	p < 0,01
Alvarez-Cuesta et al	Gato	14	14	Estandarizado	1 año	p < 0,001
Hauggaard&Dahl	Gato, perro	15	9	Estandarizado	1 año	Mejoría con gato
Sundin et al	Gato, perro	15	17	Estandarizado	12 meses	Mejoría

Modificada de Bousquet J et al²⁵.

dios aleatorios de inmunoterapia en asma escritos en lengua inglesa entre 1954 y 1998. Los extractos utilizados fueron en 28 estudios de ácaros, en 15 de pólenes, en 9 de epitelios, en 2 *Cladosporium*, en 3 polvo doméstico y en 5 múltiples alergenos. De los trabajos valorados incluían niños y adolescentes 37 (60 %) y 13 eran únicamente de pacientes con edades entre 4 y 18 años. Se observó una mejoría clínica con disminución de la medicación requerida en la mayoría de los estudios. La eficacia de la inmunoterapia mostraba resultados más homogéneos con mayor significación en este grupo de edad³⁰. La mayoría de los estudios recogen la disminución de los síntomas de asma y de la medicación requerida para su control. Esta mejoría se mostraba significativa en más de un 70 % de los trabajos revisados con pólenes y en el

60 % de los que valoraban eficacia clínica con inmunoterapia de dermatophagoides. Cuatro de 5 estudios que valoraban mejoría del asma con inmunoterapia de alergenos de perro o gato comunican mejoría de asma, pero solo uno demuestra mejoría significativa.

La eficacia clínica de la inmunoterapia con pólenes se ha demostrado en la mayoría de los trabajos publicados y es más evidente en pacientes monosensibilizados ej gramíneas. Un estudio doble ciego controlado con placebo en pacientes alérgicos a gramíneas o múltiples especies de pólenes indica que los pacientes alérgicos a gramíneas mostraban mejoría significativa pero no los pacientes alérgicos a múltiples pólenes³¹.

En los últimos años se han llevado a cabo estudios sobre eficacia de inmunoterapia con extractos estandarizados para el tratamiento del asma alérgica

Tabla II

Estudios de eficacia de la inmunoterapia que valoran evolución de HBE

Referente	Alergeno	Pacientes		Extracto	Duración	HBE*↑PD20
		A	P			
McAllen	Gramíneas	47	23	Alpyral	1 año	Mejoría
Ortolani et al	Gramíneas	8	7	Estandarizado	1 año	Mejoría
Martín Muñoz	Lolium	10	10	Estandarizado	1 año	$p < 0,005$, $p < 0,0001^*$
D'Souza et al	Der p	46	45	Acuoso	1 año	Mejoría
Matcheis et al	Der p	24	11	Der p-inmuno	1 año	$p < 0,05$
Newton et al	Der f	7	7	Precip aluminio	15 meses	$p < 0,005$
Olsen et al	Der p, Der f	17	6	Estandarizado	1 año	$p < 0,05$
Pichler et al	Der p + Der f	16	14	Estandarizado	1 año	Metacol $p < 0,005$
Van Bever&Stevens	Der p	9	9	Estandarizado	1 año	$p < 0,02^*$
Warner et al	Der p	27	24	Adsor. tyrosina	1 año	Mejoría*
Taylor et al	Gato	5	5	Estandarizado?	3-4 meses	$\times 10$
Alvarez-Cuesta et al	Gato	14	14	Estandarizado	1 año	$\times 3,4 \pm 2,5$
Haugard&Dahl	Gato, perro	15	9	Estandarizado	1 año	Cat $\times 4,5$ Dog NS
Ohman et al	Gato	9	8	Estandarizado	4 meses	$\times 1,4$
Sundin et al	Gato, perro	15	17	Estandarizado	1 año	Cat $\times 11$ Dog $\times 5$
Van Metre et al	Gato	9	13	Estandarizado	1 año	$\times 2,8$
Valovirta et al	Perro	15	12	Adsor aluminio	1 año	NS

*Reacción tardía.

Modificada de Bousquet J et al²⁵.

por hongos y alguno de ellos en niños ha observado mejoría del asma³². La tabla I muestra el resultado de la eficacia clínica de la inmunoterapia con diferentes alergenos estacionales o perennes.

Nuestro grupo de trabajo llevó a cabo un estudio de inmunoterapia subcutánea vs placebo, con extracto de *lolium perenne* estandarizado, en niños de 6 a 14 años con asma estacional por alergia a pólenes de gramíneas con al menos dos años de evolución. Se trata de un grupo de pacientes asmáticos con síntomas de asma durante al menos las dos últimas primaveras y diagnóstico clínico confirmado mediante historia clínica y exploración física, prick tests positivo e IgE específica igual o superior a un CAP clase 3 para polen de *lolium perenne*. Además mostraban un test de provocación bronquial con *lolium perenne* positivo. Se estudio la evolución clínica mediante recogida de síntomas y medicación requerida, de la sensibilidad cutánea mediante titulación a punto final en *prick*, de la sensibilidad conjuntival mediante provocación conjuntival y la evolución de la HBI frente a metacolina y de la HBE frente *lolium perenne* con valoración de respuesta inmediata y tardía³³.

El análisis de los resultados tras el primer año de tratamiento mostraba una mejoría clínica significati-

va ($p = 0,01$) de los síntomas de asma con disminución en la utilización de tratamiento farmacológico –broncodilatadores, cromoglicato y corticoides inhalados y/o sistémicos– en el grupo con inmunoterapia activa frente al grupo placebo. Esta mejoría se observó al terminar la fase de iniciación de la inmunoterapia aún con bajas dosis acumuladas de extracto y, con contajes de gramíneas estacionales superiores a los de la primavera anterior, 3.359 vs 4.200 pólenes de gramíneas/m³ de aire (suma de promedios diarios del 1 de Abril al 31 de julio de cada año)³³ (fig. 1).

La eficacia de la inmunoterapia aumenta al aumentar el extracto acumulado por el paciente a lo largo del tratamiento en general la eficacia aumenta con el tiempo total de tratamiento y se acepta que la eficacia es óptima por encima de los tres años, entre 3 y 5 años de mantenimiento de la inmunoterapia^{34,35}.

Una vez valorada la eficacia en el estudio doble ciego, todos los pacientes pasaron a tratamiento activo. La valoración de los síntomas y la medicación requerida a lo largo de los cuatro años de tratamiento mostraba una reducción progresiva. Al finalizar el tratamiento ninguno de los niños tuvo crisis de asma durante la primavera y no precisaron de tratamiento

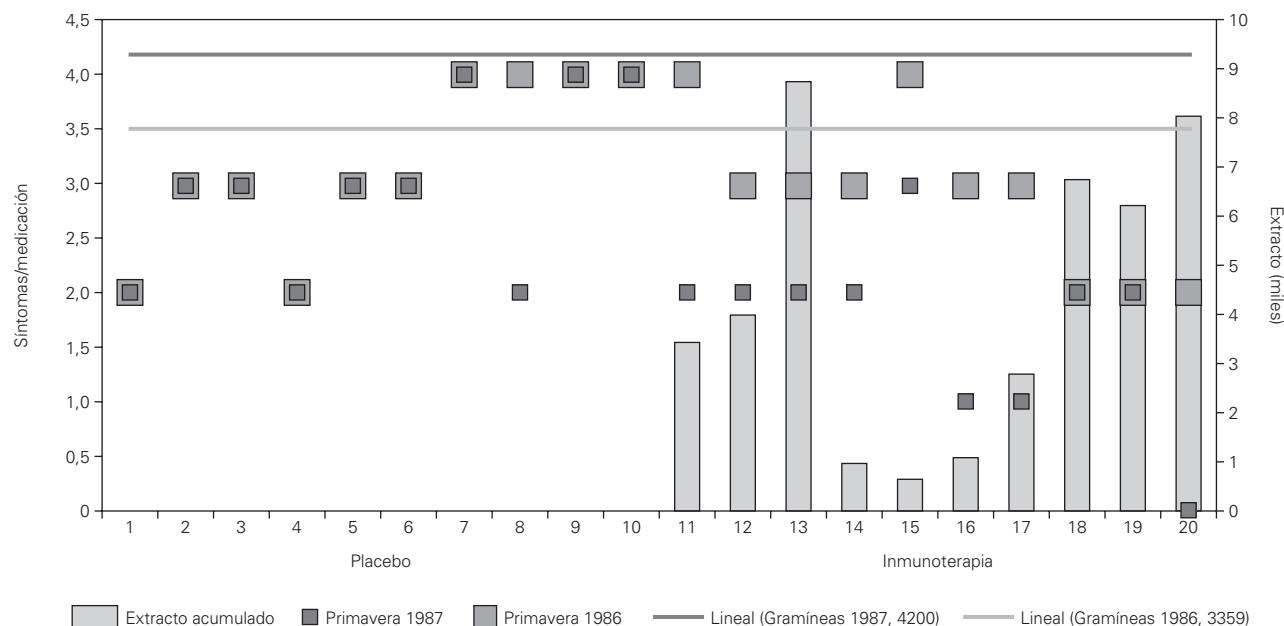


Figura 1.—Eficacia de la inmunoterapia en niños con asma polínico. Estudio doble ciego inmunoterapia vs placebo. Valoración de síntomas/medicación requerida durante las primaveras de 1986 y 1987, antes y después del inicio de inmunoterapia. Se observó mejoría significativa en el grupo de tratamiento activo ($p = 0,001$). El recuento de gramíneas es la suma de promedios diarios en Madrid del 1 de abril al 31 de julio de cada año.

farmacológico, solo cuatro pacientes tuvieron asma desencadenado por ejercicio ($P = 0,002$)³³ (fig. 2).

MODIFICACIONES EN LA RESPUESTA BRONQUIAL AL ALERGENO CON INMUNOTERAPIA

La eficacia de la inmunoterapia se ha asegurado además mediante la demostración de disminución de la respuesta bronquial inmediata al alergeno (HBE) y desaparición de la reacción asmática tardía en la mayoría de los casos³⁶⁻⁴⁰ (tabla II).

El análisis HBE entre los dos grupos de tratamiento, activo y placebo, de nuestro estudio mostraba una clara disminución ($p = 0,005$) en el invierno siguiente al inicio del tratamiento con desaparición además de la reacción bronquial tardía en todos los pacientes con tratamiento activo que la mostraban antes de iniciar la inmunoterapia ($p = 0,0001$)³³ (fig. 3).

El estudio de la HBI con metacolina a lo largo de los inviernos mostraba una disminución aunque esta no era significativa. La HBI mostró una disminución progresiva a lo largo de las primaveras que se hizo significativa a partir de la tercera primavera del estudio ($p = 0,008$)³³ (fig. 4).

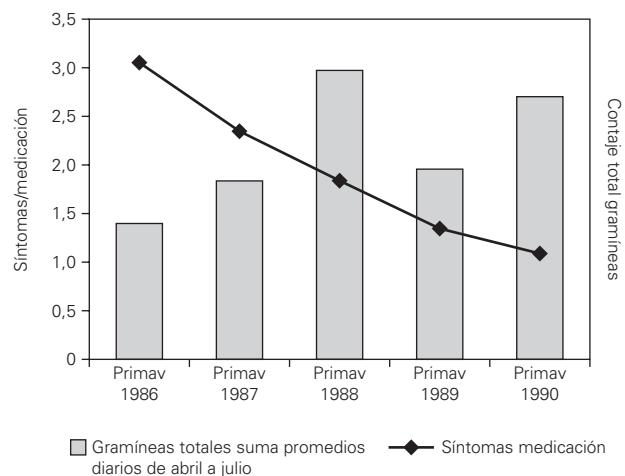


Figura 2.—Evolución clínica con inmunoterapia a lo largo de los cuatro años de inmunoterapia se observó mejoría clínica con clara disminución de los síntomas y de la necesidad de tratamiento farmacológico $P = 0,002$.

PERSISTENCIA DE LA MEJORÍA DEL ASMA TRAS INMUNOTERAPIA

Según la Organización Mundial de la Salud la inmunoterapia es el único tratamiento etiológico del asma alérgica y el único que modifica el curso natural de la enfermedad. Algunos estudios han valorado la persistencia de la mejoría del asma tras inmunoterapia. Johnston y Dutton en 1968 comunicaron la evo-

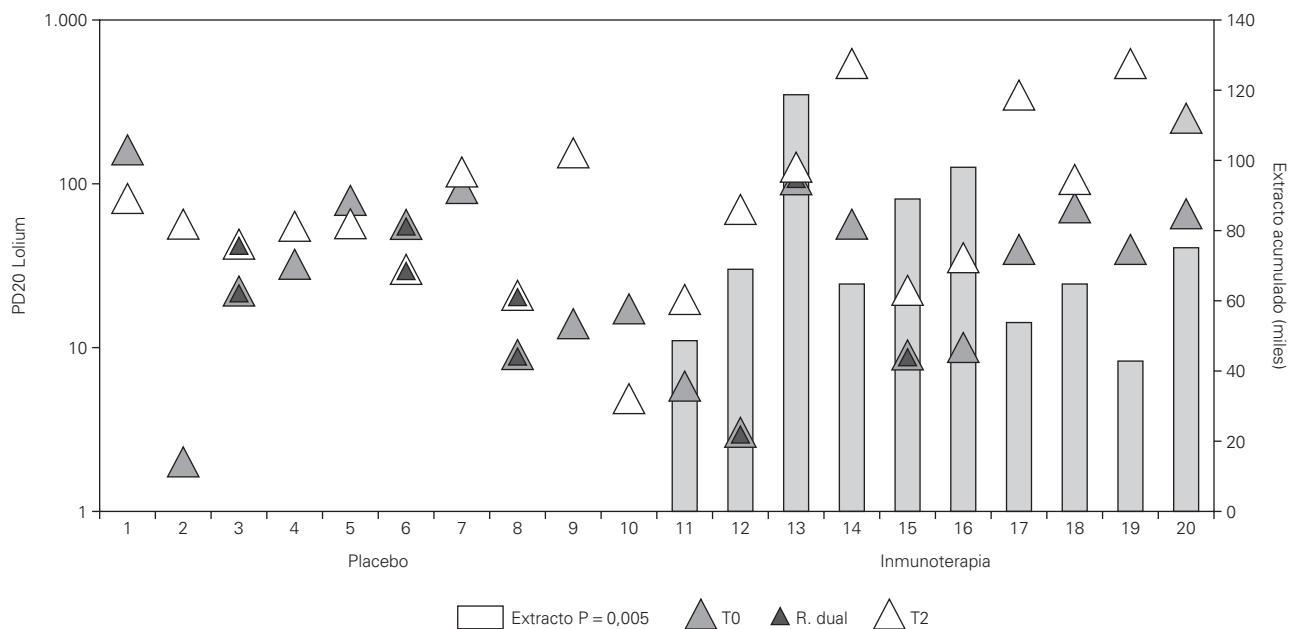


Figura 3.—Evolución de la reactividad bronquial frente a *lолium perenne* con inmunoterapia. Los dos grupos no mostraban diferencias basales en la HBE. Tras un año de inmunoterapia el grupo con tratamiento activo mostró una mejoría significativa de la HBE ($p = 0,005$). La reacción dual desapareció tras inmunoterapia solo en el grupo de tratamiento activo ($p = 0,0001$).

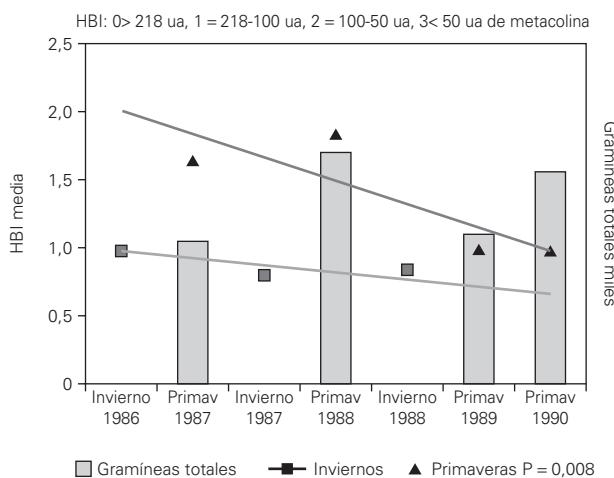


Figura 4.—Evolución de la HBI frente a metacolina con inmunoterapia en los inviernos y las primaveras del estudio. Se aprecia una clara disminución de la HBI a lo largo de las primaveras del estudio ($p = 0,008$).

lución de 130 niños asmáticos a lo largo de 16 años. Sesenta y siete niños habían seguido tratamiento con inmunoterapia. Al cabo de 16 años el 72 % de este grupo no tenía asma, 17 % tenía asma leve, 10 % asma moderada y 2 % asma severa frente a un 22 % sin asma, 7 % asma leve, 51 % asma moderada y 20 % de asma grave en el grupo sin inmunoterapia⁴¹. Grammer en 1984 demostró la persistencia del efecto de un curso corto de 4 semanas de inmunoterapia

con polen de ambrosía tras un año de seguimiento⁴². Jacobsen en 1997 publicó un seguimiento de 6 años tras 3 de inmunoterapia con pólenes de árboles; la mayoría de los niños estaban igual o mejor que al finalizar la inmunoterapia de su rinitis y asma⁴³. Otro estudio compara la persistencia de los efectos en niños asmáticos de 3 años de inmunoterapia vs tratamiento farmacológico al cabo de 10 años; los niños que habían recibido inmunoterapia mostraba un porcentaje significativamente mayor de remisión⁴⁴. Shaikh encontró una mejoría más rápida con budesonida que desapareció al suspender el tratamiento, frente a una mejoría más lenta pero persistente tras un año de seguimiento con inmunoterapia⁴⁵.

También se ha demostrado persistencia en la mejoría de la HBE junto con la mejoría clínica de asma en niños 5 años después de finalizar un ciclo de 3 años de inmunoterapia tras tres años con extractos estandarizados de perro o gato⁴⁶.

La inmunoterapia es el tratamiento etiológico del asma alérgica en los primeros años de su evolución. Su eficacia depende sobre todo de una correcta indicación, de la utilización de extractos estandarizados, de la cantidad de extracto acumulado y de la precocidad de su inicio.

BIBLIOGRAFÍA

- Cookson WO. Asthma genetics. *Chest* 2002;121(3Suppl): 7S-13S.
- Van Eerdewegh P, Little RD, Dupuis J, Del Mastro RG, Falls K, Simon J, et al. Association of the ADAM33 gene with asthma and bronchial hyperresponsiveness. *Nature* 2002;418:426-30.
- Fenech A, All IP. Pharmacogenetics of asthma. *Br J Clin Pharmacol* 2002;53:3-15.
- Israel E, Drazen JM, Ligresti SB, Boushey HA, Chemiak RM, Chinchilli VM, et al. The effect of polymorphisms of the β_2 adrenergic receptor on the response to regular use of albuterol in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:75-80.
- Palmer LJ, Silverman ES, Weis ST, Drazen JM. Pharmacogenetics of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:861-6.
- Cockcroft DW. How best to measure airway responsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1514-5.
- Vignola AM, Kips J, Bousquet J. Tissue remodeling as a feature of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:1041-53.
- Richter A, Puddicombe SM, Lordan JL, Buccieri F, Wilsson SJ, Djukanovic R, et al. The contribution of interleukin (IL)-4 and IL-13 to the epithelial-mesenchymal trophic unit in asthma. *Am J Respir Crit Care Mol Biol* 2001;25:385-91.
- Simons FER. Allergic rhinobronchitis: the asthma-allergic rhinitis link. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:534-40.
- Duff AL, Platts-Mills TAE. Allergens and asthma. *Pediatr Clin North Am* 1992;39:1277-91.
- Green MN, Custovic A, Sanderson G, et al. Synergism between allergens and viruses and risk of hospital admission with asthma: case-control study. *BMJ* 2002;324:763.
- Rakes GP, Arruda E, Ingram JM, However GE, Zambrano JC, Hayden FG, et al. Rhinovirus and respiratory syncytial virus in wheezing children requiring emergency care: IgE and eosinophil analyses. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:785-90.
- Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911;ii:1572-3.
- Freeman J. Further observations on the treatment of hay fever by hypodermic inoculations of pollen vaccine. *Lancet* 1911;ii:814-7.
- Durham S, Varney V, Gaga M, Frew A, Jacobson M, Kay A. Immunotherapy and allergic inflammation. *Clin Exp Allergy* 1991;21(Suppl 1):206-10.
- Varney VA, Hamid QA, Gaga M, et al. Influence of grass pollen immunotherapy on cellular infiltration and cytokine mRNA expression during allergen-induced late-phase cutaneous responses. *J Clin Invest* 1993;92:644-51.
- Durham SR, Ying S, Varney VA, et al. Grass pollen immunotherapy inhibits allergen-induced infiltration of CD4 + T lymphocytes and eosinophils in nasal mucosa and increases the number of cells expressing messenger RNA for interferon- γ . *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:1356-65.
- Renz H, Lack G, Saloga J, et al. Inhibition of IgE production and normalization of airways responsiveness by sensitized CD8 T cells in a mouse model of allergen-induced sensitization. *J Immunol* 1994;152:351-60.
- Secrist H, Chelen CJ, Wen Y, Marshal JD, Umetsu DT. Allergen immunotherapy decreases interleukin 4 production in CD4 + T cells from allergic individuals. *J Exp Med* 1993;178:2123-30.
- Secrist H, Dekruyff RH, Umetsu DT. Interleukin 4 production by CD4 + T cells from allergic individuals is modulated by antigen concentration and antigen-presenting cell type. *J Exp Med* 1995;181:1081-9.
- MacDonald SM, Rafnar T, Langdon J, Lichtenstein LM. Molecular identification of an IgE-dependent histamine-releasing factor. *Science* 1995;269:688-90.
- Saxon A, Max EE, Díaz-Sánchez D, Zhang K. Alternative RNA of epsilon transcripts produces mRNAs encoding membrane and α and β secreted IgE isoforms. *Int Arch Allergy Immunol* 1995;107:45-7.
- Otsuka H, Mezawa A, Ohnishi M, Okubo K, Seki H, Okuda M. Changes in nasal metachromatic cells during allergen immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 1991;21:115-19.
- Creticos PS, Adkinson N Jr, Kagey-Sobotka A, et al. Nasal challenge with ragweed pollen in hay fever patients. Effect of immunotherapy. *J Clin Invest* 1985;76:2247-53.
- Furin MJ, Norman PS, Creticos PS, et al. Immunotherapy decreases antigen-induced eosinophil cell migration into the nasal cavity. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:27-32.
- Iliopoulos O, Proud D, Adkinson N Jr, et al. Effects of immunotherapy on the early, late and rechallenge nasal reaction to provocation with allergen: changes in inflammatory mediators and cells. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:855-66.
- Cartier A, Thomson NC, Frith PA, et al. Allergen-induced increase in bronchial responsiveness to histamine: relationship to the late asthmatic response and change in airway caliber. *J Allergy Clin Immunol* 1982;70:170.
- Martín Muñoz F, Moreno Ancillo A, Pestaña JA, Contreras Porta J, Díaz Pena JM, Ojeda JA. Atopy and bronchial hyperresponsiveness in pure extrinsic childhood asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1997;7:229-33.
- Bousquet J, Chanez P, Lacoste JI, et al. Asthma: a disease remodeling the airways. *Allergy* 1992;47:3-11.
- Abramsson MJ, Puy RM, Weiner JM. Immunotherapy in asthma: an updated systematic review. *Allergy* 1999;54:1022-41.
- Bousquet J, Becker WM, Heijaoui A, et al. Differences in clinical and immunologic reactivity of patients allergic to grass pollens and to multiple-pollen species. II. Efficacy of a double-blind, placebo-controlled, specific immunotherapy with standardized extracts. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:43-53.
- Dreborg S, Agrell B, Foucard T, Kjellman NI, Koivikko A, Nilsson S. A double-blind, multicenter immunotherapy trial in children using a purified and standardized *Cladosporium herbarum* preparation. I. Clinical results. *Allergy* 1986;41:131-40.
- Martín Muñoz MF. Inmunoterapia: respuesta clínica y bronquial. *Allergol Immunopatol* 1996;24(Supl 1):68-79.
- Bousquet J, Lockey RF, Malling HJ. WHO Position paper. Allergen Immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998;44(Suppl 53):5-41.
- Anthony J, Frew MD. Immunotherapy of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:S712-9.
- Citron K, Frankland A, Sinclair J. Inhalation tests of bronchial hypersensitivity in pollen asthma. *Thorax* 1958;13:229-32.
- Hugo P, Van Bever, Stevens VJ. Evolution of the late asthmatic reaction during immunotherapy and after stopping immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:141-46, 201.
- Metzger WJ, Donnelly A, Richerson HB. Modification of late asthmatic response (LAR) during immunotherapy for Alternaria-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1983;71:119.
- Van Bever HP, Bosmans J, De Clerk LS, Stevens WJ. Modification of the late asthmatic reaction by hyposensitization in asthmatic allergic children to house dust mite (*Dermatophagoides pteronyssinus*) or grass pollen. *Allergy* 1988;43:378-85.
- Van Bever HP, Stevens VJ. Suppression of allergic to house dust mite. *Clin Exp Immunol* 1989;19:399-404.
- Johnston DE, Dutton A. The value of hyposensitization therapy for bronchial asthma in children-a 14 year study. *Pediatrics* 1968;42:5:793-802.
- Grammer LC, Shaughnessy MA, Suszko IM, Shaughnessy JJ, Patterson R. Persistence of efficacy after a brief course of polymerized ragweed allergen: a controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 1984;73(4):484-9.
- Jacobsen I, Nuchel Petersen B, Wiil JA, Lowenstein H, Ipsen H. Immunotherapy with partially purified and standardized tree pollen extracts. IV. Results from long-term (6 year) follow-up. *Allergy* 1997;52(9):914-20.
- Calvo M, Marin F, Grob K, Sanhueza Mkylling L, Albornoz C, Strikler A. Ten year follow-up in pediatric patients with allergic

- bronchial asthma: evaluation of specific immunotherapy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1994;4(3):126-31.
45. Shaikh WA. Immunotherapy vs inhaled budesonida in bronchial asthma: an open, parallel, comparative trial. *Clinical & Experimental Allergy* 1997;27(11):1279-84.
46. Heddling G, Heilborn H, Lilja G, Norrlind K, Pegelow KO, Schou C, Lowenstein H. Long-term follow-up of patients treated with a three-year course of cat or dog immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96(6 Pt 1):879-85.