

**MESA REDONDA:  
AVANCES EN INMUNOTERAPIA**  
**(Moderador: C. Pedemonte)**

## Inmunoterapia con *Alternaria alternata*: presente y futuro

**A. Martínez-Cañavate Burgos<sup>1</sup>, A. Valenzuela Soria<sup>2</sup> y A. Rojo Hernández<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Unidad de Alergia-Neumología Infantil. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. <sup>2</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Santa Ana. Motril. Granada.

### **RESUMEN**

La prevalencia de la alergia a hongos es mayor de la que hasta ahora se pensaba, ya que han sido subestimados como causantes de enfermedades del sistema respiratorio. La mayoría de los pacientes sensibilizados a hongos presentan sintomatología perenne, aunque con mayor intensidad en el periodo estival y el otoño. La reacción cutánea a los antígenos de *Alternaria alternata* se asocia con un elevado riesgo de cuadros respiratorios alérgicos en presencia de esporas de este hongo, principalmente en niños y adultos jóvenes, con una forma especial de presentación de asma de riesgo vital. Existen muy pocos estudios controlados realizados sobre la eficacia y seguridad de la inmunoterapia con extractos fúngicos, cuyo principal problema es la falta de extractos estandarizados para el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes. En el 2005 se realizó estudio de tolerancia en niños de un extracto depot con el antígeno mayoritario de *Alternaria*, con dos pautas distintas (corta y cluster); la tolerancia fue buena, con 0,95 % de reacciones locales y 0,95 % de sistémicas grado 2. Hay pocos estudios con inmunoterapia sublingual.

**Palabras clave:** Inmunoterapia. Niños. *Alternaria alternata*. Asma. Rinitis.

En el terreno de la patología alérgica, la sensibilización a hongos es una de las facetas más desconocidas y peor estudiadas como consecuencia de las dificultades para realizar estudios aerobiológicos que permitan determinar la distribución geográfica y estacional de las esporas de los principales hongos trans-

portados por el aire y conocer su concentración en el medio exterior, sin olvidar la localización domiciliaria.

La prevalencia de alergia a hongos es mayor de lo que hasta ahora se pensaba, por lo que han sido subestimados como causantes de asma bronquial y otras enfermedades del sistema respiratorio. Los datos sobre su prevalencia son muy variados. En 1995 se realizó un estudio promovido por la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica<sup>1</sup> en el que un 9,5 % de los pacientes con sospecha de alergia respiratoria estaba sensibilizado a *Alternaria* y/o *Cladosporium*. Según un estudio multicéntrico europeo promovido por el Subcomité de Aerobiología de la Academia Europea de Alergología en 1997 en España la prevalencia de sensibilización a hongos fue del 20 %<sup>2</sup>. En el estudio Alergológica 2006, en el apartado pediátrico, el 12,5 % de los pacientes con rinitis y el 15 % de los diagnosticados de asma, estaban sensibilizados a hongos<sup>3</sup>. En el estudio Escape<sup>4</sup> el porcentaje de sensibilización a hongos en niños es del 17,7 %.

La mayoría de pacientes alérgicos a estos hongos presenta síntomas perennes<sup>5</sup>, aunque en nuestra zona, la máxima concentración de esporas de *Alternaria* en el ambiente y, por tanto, al menos en teoría, el pico de sintomatología en estos pacientes se produce durante los períodos estivales y otoñal<sup>6</sup> (fig. 1). Estos dos picos van a ser variables de unas zonas a otras, debido a la importante relación de los parámetros meteorológicos con la concentración de esporas. De este modo, el aumento de la temperatura, la humedad, el aumento del nivel de precipitaciones acumuladas y las horas de sol influyen positivamente sobre los niveles de conidios que se detectan en el aire (especialmente de *Alternaria*).

La reacción cutánea a los antígenos de *Alternaria alternata* se asocia con un elevado riesgo de cuadros

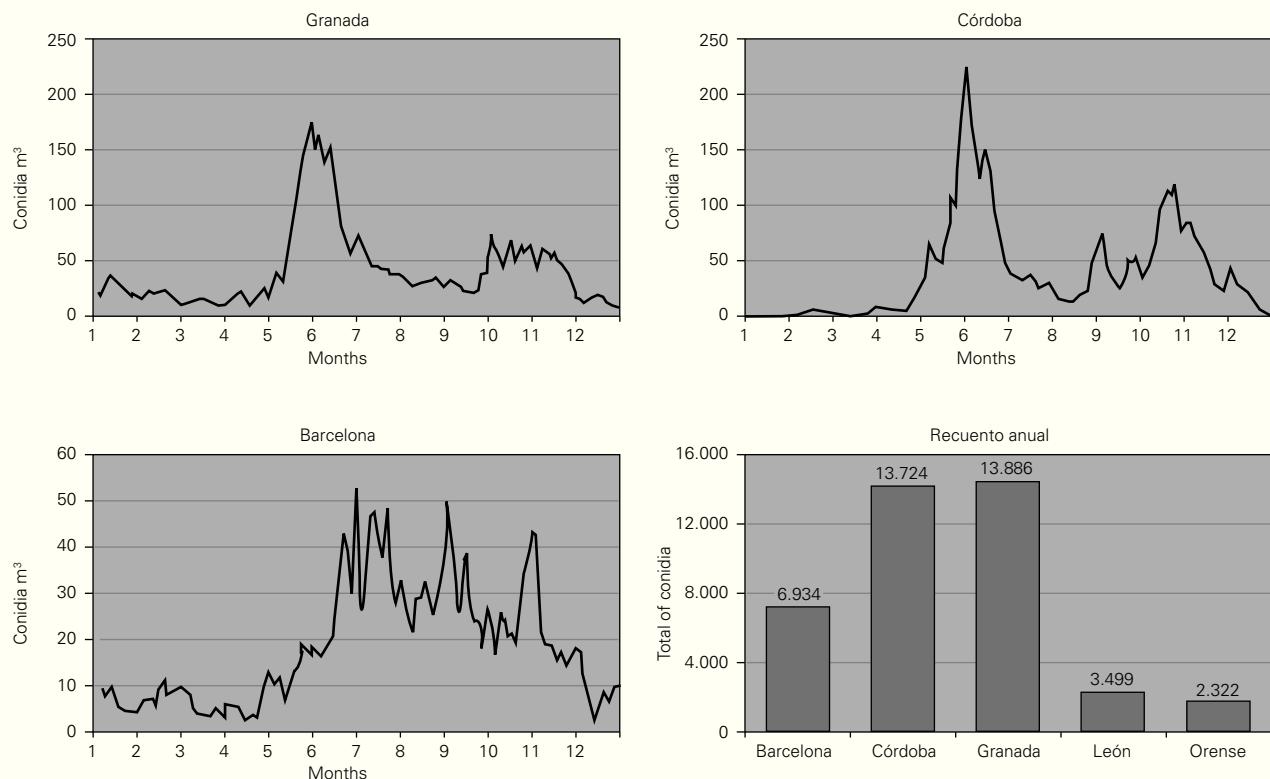


Figura 1.—Niveles de conidios de *Alternaria* en diferentes ciudades españolas. (Tomada de Infante et al<sup>6</sup>.)

respiratorios alérgicos en presencia de esporas de este hongo, principalmente en niños y adultos jóvenes<sup>7</sup>, con una forma especial de presentación de asma de riesgo vital<sup>8</sup>. Las sibilancias graves son mucho menos frecuentes en estos dos grupos de edad, situándose en torno a un 2%<sup>9,10</sup>. Estos son datos a tener en cuenta a la hora de establecer pautas preventivas, terapéuticas y de educación del paciente<sup>11</sup>. Basándonos en el hecho de que la patología alérgica se presenta de forma progresiva, de modo que la rinitis y conjuntivitis preceden a la aparición del asma, se ha sugerido por varios autores, que la inmunoterapia debería ser introducida en los pacientes en la primera fase de la enfermedad alérgica<sup>12</sup> con el fin de modificar el curso natural de la enfermedad alérgica, antes de que tengan lugar posteriores sensibilizaciones y para prevenir la destrucción del remodelado observado en el asma a largo plazo. Además, se ha comprobado que enfermedades alérgicas de larga duración, muy graves o no reversibles responden mal a la inmunoterapia.

La Inmunoterapia (IT) específica con alergenos actuaría, por lo tanto, en las tres fases de la prevención<sup>13</sup>:

1. Prevención primaria: evitando nuevas sensibilizaciones.

2. Prevención secundaria: alterando la historia natural de la alergia respiratoria.

3. Prevención terciaria: mejorando la enfermedad ya establecida.

Existen muy pocos estudios controlados realizados sobre la eficacia y seguridad de la inmunoterapia con extractos fúngicos<sup>14-19</sup>. Por ello, el Subcomité de Inmunoterapia de la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica, ha señalado la necesidad de realizar estudios controlados sobre inmunoterapia con extractos fúngicos estandarizados<sup>20</sup>.

El éxito de la IT depende del uso de vacunas alergénicas de alta calidad, estandarizadas de forma adecuada, y que puedan ser fabricadas de forma homogénea<sup>21</sup>. Es necesario añadir cuantificaciones de alergenos mayoritarios a los requerimientos de la estandarización para desarrollar adecuados esquemas de dosificación y para determinar la relación dosis-respuesta entre alergenos mayoritarios y el efecto terapéutico. Se ha demostrado que la medición de alergenos mayoritarios se correlaciona con la estimación de la potencia biológica<sup>21</sup>.

Uno de los problemas fundamentales para el estudio, diagnóstico y tratamiento de la alergia a hongos es la estandarización de extractos alergénicos fúngicos, debido a la variabilidad de dichos extractos en

cuanto a potencia y contenido alergénico. En los últimos años *Alternaria alternata* y *Aspergillus fumigatus* han sido los hongos más estudiados y en los que se ha llegado a la estandarización biológica<sup>22</sup> y la utilización de extractos recombinantes en la práctica clínica.

Desde 1988 se han publicado estudios de estandarización de *Alternaria*, adecuados para el tratamiento y diagnóstico de los pacientes alérgicos a este hongo<sup>23-25</sup>. Existen pocos estudios clínicos sobre el uso de la IT con un extracto de *Alternaria*, siendo aún menos los realizados solamente en niños. Catani et al<sup>26</sup>, en un estudio prospectivo de IT con *Alternaria* (80.000 PNU), basado en casos/controles de 39 niños con rinitis y/o asma por sensibilización a *Alternaria*, no encuentran reacciones sistémicas, sino sólo reacciones locales leves, con mejoría clínica evidente en los pacientes del grupo activo. Tabar et al<sup>19</sup> analizan un grupo de 46 niños (5-14 años), entre los 129 pacientes que comprende el estudio; se trata de pacientes con asma y/o rinitis por alergia a *Alternaria*, en tratamiento con IT a *Alternaria* (5BU/ml), encontrando en este grupo de edad más reacciones sistémicas con las dosis inicio del tratamiento, pero no con las de mantenimiento, con diferencia significativa con respecto a los adultos. El Grupo de Inmunoterapia de la SEICAP llevó a cabo un estudio multicéntrico de tolerancia en edad pediátrica<sup>27</sup>, en el que se comprobó la buena tolerancia del extracto, con un bajo porcentaje de reacciones adversas (0,95 % tanto en reacciones locales como sistémicas por dosis administrada).

De forma paralela a este estudio, se ha llevado a cabo una experiencia clínica realizada con los pacientes en edad pediátrica sensibilizados a *Alternaria* que acudieron al Hospital Virgen de las Nieves en primera visita. Una vez confirmado el diagnóstico de enfermedad alérgica respiratoria por sensibilización a *Alternaria*, se les invitó a participar en un seguimiento especial de 1 año de duración. Se separó aleatoriamente un grupo activo (22 pacientes), a los que se administró IT *Alternaria Pangramin® Depot-UM*, *Alternaria alternata* 100 % (ALK-ABELLÓ, S.A.) en pauta cluster y tratamiento sintomático y un grupo control (19 pacientes) a los que sólo se administró tratamiento sintomático. El seguimiento clínico de los pacientes incluía la valoración de la tolerancia del extracto, la presencia de síntomas y la necesidad de tratamiento para su control y posibles modificaciones de los siguientes parámetros *in vitro*: IgE e IgG4 específicas e Interleucinas (IL2-4-5-10-13 e IFN-γ). En el grupo que recibió inmunoterapia, las determinaciones se realizaron antes de iniciar el tratamiento (T0), al alcanzar la dosis máxima de IT (T1) y al año (T2), mientras que en el grupo control se hicieron en T0 y

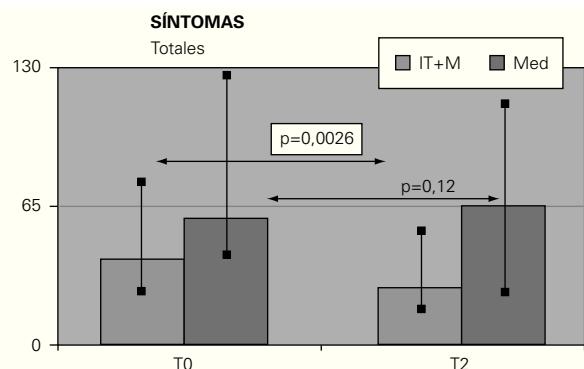


Figura 2.—Evolución de los síntomas. Seguimiento clínico para valoración de la eficacia y tolerancia de un extracto de *Alternaria alternata* en niños.

T2. Como principales resultados clínicos, se obtuvo una reducción significativa en la puntuación de síntomas, en T2 (fig. 2), en el grupo tratado con inmunoterapia, que no se observó en el grupo control. Asimismo, se obtuvo una reducción significativa en el consumo de medicación concomitante, a favor también del grupo al que se administró inmunoterapia. Respecto a los resultados de los parámetros *in vitro*, en la figura 3 se muestra el aumento de IgG4 en el grupo activo frente a control con diferencia significativas ( $P < 0,0001$ ). No se obtuvieron diferencias significativas en las determinaciones de interleucinas. En relación a la tolerancia no hubo reacciones locales, pero sí dos reacciones sistémicas grado 2 en el mismo paciente (0,82 % de dosis). Excepto este paciente, todos alcanzaron dosis máxima.

Con inmunoterapia sublingual con un extracto de *Alternaria* hay escasos estudios en edad pediátrica<sup>28-30</sup>, con buena tolerancia y escasas reacciones, así como mejoría de los parámetros *in vivo* e *in vitro*. No hay ninguno sobre eficacia con un diseño doble ciego frente a placebo.

Acaba de publicarse un artículo de WOA (World Allergy Organization)<sup>31</sup> que recoge las recomendaciones para diseño de estudios, selección de pacientes, planificación clínica (criterios mínimos) y estudio estadístico, haciendo especial hincapié en los estudios en niños, ya que presentan problemas adicionales como recuerdo de síntomas y uso de la medicación de rescate. Recomienda usar los cuestionarios de calidad de vida. Indica la necesidad de realizar estudios en niños menores de 5 años.

## CONCLUSIONES

La inmunoterapia con un extracto de *Alternaria alternata* adecuadamente estandarizado es bien tolera-

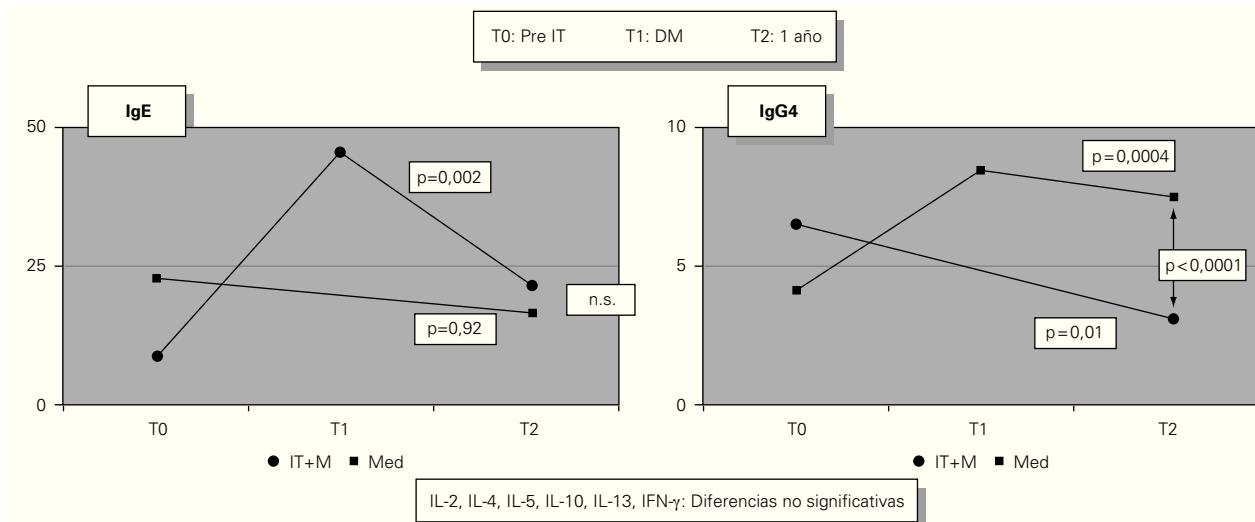


Figura 3.—Modificación de parámetros *in vitro*. Seguimiento clínico para valoración de la eficacia y tolerancia de un extracto de *Alternaria alternata* en niños.

do en niños aunque la iniciación se realice con pautas rápidas o *cluster*. Hemos podido comprobar su efectividad en niños, con reducción de los síntomas clínicos y del uso de medicación. Asimismo, hemos encontrado modificaciones de parámetros *in vitro* (IgG4). Sería necesario confirmar estos resultados mediante la realización de estudios de eficacia con un diseño adecuado (doble ciego frente a placebo) en la edad pediátrica, tanto en la vía subcutánea como en la sublingual.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Alergológica. Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España. Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica, Alergia e Inmunología Abelló, S.A. eds. Madrid, 1995.
2. D'Amato G, Chatzigeorgiou G, Corsico R, Gioulekas D, Jäger L, Jäger S, et al. Evaluation of the prevalence of skin prick test positivity to Alternaria and Cladosporium in patients with suspected respiratory allergy. EEACI Position Paper. Allergy. 1997;52:711-6.
3. Alergologica 2005. Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España en 2005. Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. Schering-Plough. Madrid: Ergraf, 2006.
4. Estudio Escape: estacionalidad y seguimiento de la calidad de vida en el asma pediátrica en España. Madrid: Ergon, 2005.
5. Salvaggio J, Aukrust L. Mould-induced asthma. J Allergy Clin Immunol. 1981;68:327-46.
6. Infante F, Alba F, Caño M, Castro A, Domínguez E, Méndez J, Vega A. A comparative study of the incidence of *Alternaria* conidia in the atmosphere of five Spanish cities. Pölen. 1999; 10:5-13.
7. Downs SH, Mitakakis TZ, Marks GB, Car NG, Beloussova EG, Leuppi JD, et al. Clinical importance of *Alternaria* exposure in children. Am J Respir Crit Care Med. 2001;164:455-9.
8. Plaza V, Serrano J, Picado C, Cosano J, Ancochea J, De Diego A, et al; Grupo de Investigadores del Estudio Multicéntrico del Asma de Riesgo Vital. Características clínicas de las crisis de asma de riesgo vital en los pacientes sensibilizados a *Alternaria alternata*. Med Clin (Barc). 2003;121:721-4.
9. Garcia-Marcos L, Quiros AB, Hernandez GG, Guillen-Grima F, Diaz CG, Urena IC, et al. Stabilization of asthma prevalence among adolescents and increase among schoolchildren (ISAAC phases I and III) in Spain. Allergy. 2004;59:1301-7.
10. Aguinaga O, I, Arnedo PA, Bellido J, Guillen GF, Suarez Varela MM. The prevalence of asthma-related symptoms in 13-14-year-old children from 9 Spanish populations. The Spanish Group of the ISAAC Study (International Study of Asthma and Allergies in Childhood). Med Clin (Barc). 1999;112:171-5.
11. Zureik M, Neukirch C, Leynaert B, Liard R, et al. Sensitisation to airborne moulds and severity of asthma: Cross sectional study from European Community respiratory health survey/Commentary. London: British Medical Journal. (International edition). 2002;Tomo 325, N.º 7361;41-415.
12. Des Roches A, Paradis L, Menardo JL. Immunotherapy with a standardised Dermatophagoides pteronissynus extract VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitization in children. J Allergy Clin Immunol. 1997;99:450-3.
13. García A. Eficacia preventiva de la Inmuoterapia. Alergol e Inmunol Clin. 2000;15:64-6.
14. Kaad PH, Ostergaard PA. The hazard of mould hyposensitization in children with asthma. Clin Allergy. 1982;12:317-20.
15. Dreborg S, Agrell B, Foucard T, Kjellman M, 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.
16. Martorell A, Sole A, Diez LV, Belenguer J, Sanz J, Torro MI, et al. Inmunoterapia en alergia a hongos. Rev Esp Alergol Inmunol Clin. 1986;1:188-92.
17. Malling HJ, Dreborg S, Weekes B. Diagnosis and immunotherapy of mould allergy. V. Clinical efficacy and side effects of immunotherapy with *Cladosporium herbarum*. Allergy. 1986;41: 507-19.
18. Horst M, Heijjaoui A, Horst V, Michel B, Bousquet J. Double-blind, placebo-controlled rush immunotherapy with a standardized Alternaria extract. J Allergy Clin Immunol. 1990;85: 460-72.
19. Tabar Al, Lizaso MT, Garcia BE, Echechipa S, Olaguibel JM, Rodriguez A. Tolerance of immunotherapy with a standardized extract of *Alternaria tenuis* in patients with rhinitis and

- bronchial asthma. J Investig Allergol Clin Immunol. 2000;10: 327-33.
20. Mallung HJ, Weeke B. EAACI Immunotherapy Subcommittee. Position Paper Immunotherapy. Allergy. 1993;48:1-45.
  21. Bousquet J, Lockey RF, Mallung HG. WHO Position Paper. Allergen Immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. Allergy. 1998;53:1-42.
  22. Van Ree R. Indoor allergens. Relevance of major measurement and standardization. J Allergy Clin Immunol. 2007;119: 270-7.
  23. Aden E, Weber B, Bossert J, Teppke M, Franck E, Wahl R, Fiebig H, Cromwell O. Standardization of *Alternaria alternata*: Extraction and quantification of Alt a 1 using and mAB-based 2-site binding assay. J Allergy Clin Immunol 1999;104:128-35.
  24. Lombardero M, Duffort O, Cortés C, Carreira J. Immunchemische und biologische charakterisierung eines referenzextraktes aus *Alternaria alternata*. Allergologie. 1988;11:509.
  25. Duffort O, Barber D, Polo F. Ensayo de cuantificación del alergeno mayoritario de *Alternaria alternata*. Alergol Inmunol Clin. 2002;17:162-8.
  26. Asturias JA, Ibarrola I, Ferrer A, et al. Diagnosis of *Alternaria alternata* sensitization with natural and recombinant Alt a 1 allergens. J Allergy Clin Immunol. 2005;115:1210-7.
  27. Cantani A, Businco E, Maglio A. Alternaria allergy: A three-year controlled study in children treated with immunotherapy. Allergol et Immunopathol. 1988;16:1-4.
  28. Martinez-Cañavate A, Eseverri JL, Ródenas R, Tabar AI, Garde J, Torres J, Boné J, Pedemonte C. Evaluation of paediatric tolerance to an extract of *Alternaria alternata* under two treatment regimes. A multicentre study. Allergol et Immunopathol. 2005;33:138-41.
  29. Criado Molina, et al. Immunotherapy with an oral *Alternaria* extract in childhood asthma. Clinical safety and efficacy and effects on in vivo and in vitro parameters. Allergol et Immunopathol. 2002;30:319-30.
  30. Rienzo V, Minelli M, Musarrat A, et al. Post-marketing survey on the safety of sublingual immunotherapy in children below the age of 5 year. Clin Exp. Allergy. 2005;35:560-4.
  31. Benardis P, Agnoletto M, Puccenelli P, et al. Injectve versus sublingual immunotherapy in *Alternaria tenuis* allergic patients. J Invest Allergol Clin Immunol. 1996;6:55-62.
  32. Canonica GW, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, et al. Recomendations for standarditzation of clinical trial with allergen specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) task force. Allergy. 2007; 62:317-24.

# Mejorando la inmunoterapia con pólenes: alergenos minoritarios y panalergenos

C. Moreno Aguilar

Sección de Alergia. Hospital Reina Sofía. Córdoba.

## RESUMEN

La sensibilización múltiple a pólenes es una situación clínica frecuente en España que condiciona la eficacia de la inmunoterapia alérgeno-específica. Hoy sabemos que se necesita optimizar el diagnóstico para seleccionar el tratamiento adecuado para cada paciente. Abordar la alergología a nivel molecular aparentemente complica el manejo asistencial y sin embargo, basta cruzar los registros de una base de datos de familias de proteínas secuenciadas<sup>1</sup> con los de otra de alergenos conocidos<sup>2</sup>, para obtener un número limitado de proteínas alergénicas que a su vez pueden ser clasificadas por su origen taxonómico<sup>3</sup>. La información final puede consultarse de forma integrada en otra base de datos<sup>4</sup> que actualiza ágilmente lo referente a características bioquímicas, origen, función biológica, documentación clínica y disponibilidad industrial de alergenos.

Todos los alergenos polínicos pertenecen a 29 familias de proteínas, siendo las más abundantes las expansinas, profilinas y polcalcinas. La naturaleza ubica de proteínas como las profilinas y polcalcinas les confieren carácter de panalergenos y explica la reactividad cruzada, que es interpretada erróneamente por los clínicos como multisensibilidad.

Otras familias de alergenos, como las proteínas transportadoras de calcio (LTPs), son más restringidas pero se asocian a un perfil de especial gravedad clínica, lo que resulta especialmente útil a la hora de indicar la inmunoterapia.

El diagnóstico más preciso lo dan las proteínas muy selectivas de especie, como las expansinas de las gramíneas.

Aunque es posible la fabricación de alergenos recombinantes para el diagnóstico *in vitro*, la legislación

actual sólo permite el uso de proteínas naturales para inmunoterapia. Sin embargo, es posible aplicar la misma tecnología al estudio de los extractos para vacunas, y parece que la cuantificación de alergenos por parte de los fabricantes es un camino sin retroceso que los clínicos estamos obligados a seguir.

**Palabras clave:** Polen. Inmunoterapia alérgeno-específica. Reactividad cruzada. Familias de proteínas. Diagnóstico alergológico. Expansinas. Profilinas. Polcalcinas. Panalergenos.

La alergia a pólenes constituye en España un desafío diagnóstico y terapéutico importante. La razón no es otra que el alto número de pacientes polisen-sibilizados que acuden a nuestras consultas, siendo difícil contestar a preguntas esenciales para indicar inmunoterapia:

1. ¿A qué es alérgico el paciente?
2. ¿Qué alergenos son responsables de sus manifestaciones clínicas?
3. ¿De qué tratamiento se va a beneficiar?

La búsqueda de herramientas para contestar estas y otras preguntas es una constante de los últimos años, habiéndose considerado diversas opciones:

– “Ante un paciente con tests cutáneos positivos frente a diversos pólenes, sólo se tendrán en cuenta aquellos que, siendo abundantes en su hábitat, estén presentes en la atmósfera durante el período en que los síntomas sean activos”. Esta solución es realista aunque imperfecta, puesto que existen plantas diferentes que polinizan de forma solapada y no hay que asumir un número determinado de granos por metro

cúbico como punto de corte universal para todos los pólenes.

– “*El test de provocación alérgeno-específico positivo marcará la indicación de inmunoterapia*”. Aparte de ser una solución menos realista que la anterior, dado que la viabilidad asistencial del test de provocación múltiple y sistemático a todos los pacientes poliensibilizados a pólenes es sólo teórica, tampoco tenemos certeza de cuál es la dosis umbral para cada polen.

– Una variante de lo anterior sería la “*interpretación cuantitativa del diagnóstico a través de los niveles de IgE específica al extracto de polen*”. Desde luego, la población infantil se adapta mejor a una extracción sanguínea para determinación de IgE que a un test de provocación sobre el órgano diana, y los niveles de IgE en suero captan matices que no capta el *prick test*, meramente cualitativo. Esta herramienta, sin embargo, tampoco está dotada de puntos de corte claros para tomar decisiones clínicas, y no resolvería los casos en que se detectaran valores intermedios frente a varios pólenes diferentes.

– El “*diagnóstico por componentes moleculares*” es ya una realidad que aporta una nueva visión, esta vez panorámica a la vez que detallada, del paciente polínico. Hasta el momento es una realidad tan sólo parcial porque el desarrollo industrial de los reactivos es un problema complejo, pero se trata de una herramienta de indudable interés clínico.

### **Las familias de proteínas alergénicas**

Entre algunos clínicos existe el concepto de que a una secuencia de aminoácidos corresponde linealmente un plegamiento, a éstos una función biológica, y todo ello produce una alergenicidad determinada. Sobre este supuesto, la variabilidad de secuencias y plegamientos ofrece infinitas posibilidades de alergenicidad que imposibilitan el manejo diagnóstico y terapéutico de productos alergénicos. Sin embargo, la realidad es más parecida a un modelo comprensible de clasificación de proteínas, que se basa de forma combinada —gracias a programas informáticos— en la secuencia/plegamiento<sup>5</sup>, alergenicidad<sup>2</sup>, función biológica, y lo relaciona todo con la taxonomía<sup>3</sup>. El resultado es un panel de 29 familias de proteínas de pólenes y 31 de alimentos vegetales (10 de ellas comparten los dos grupos) que contienen la totalidad de moléculas alergénicas conocidas hasta el momento. Además, todas ellas pertenecen a 44 familias de plantas, pero sólo 6 familias de plantas concentran la mitad de todas las proteínas alergénicas. En conjunto, se puede considerar como una información clínicamente manejable<sup>6</sup>.

Las plantas de la familia *Poaceae* son las más representadas taxonómicamente, y a su vez, las que tienen mayor número de alergenos secuenciados<sup>4</sup>. En nuestro entorno siguen en importancia *Cupresaceae*, *Oleaceae* y *Compositae*. Otras plantas alergénicas como el abedul o el cedro, representan taxones vegetales de gran importancia alergénica en áreas geográficas alejadas de España.

Con un interés fundamentalmente clínico, podríamos clasificar las proteínas alergénicas de los pólenes en tres grandes grupos:

1. Panalergenos. Son proteínas alergénicas ubicuas. Se encuentran en todas las familias vegetales, y en distintos órganos de una planta.

a) Profilinas. Son moléculas que sensibilizan por vía inhalativa y alimentaria. Las profilinas alergénicas tienen una alta reactividad cruzada debido a su fuerte homología secuencial (fig. 1). Su función biológica es defensiva, de adecuación al entorno en la lucha contra agresiones<sup>7</sup>. Como alergenos tienen un comportamiento minoritario y no son monosensibilizantes. Algunas profilinas comunes en nuestro medio son: Phl p 12 (grupo 12 de gramíneas), Ole e 2 (Olivo) y Mal d 4 (manzana). Están disponibles en el mercado para diagnóstico *in vitro* (recombinantes) e *in vivo* (purificadas).

b) Polcalcinas. Son proteínas que sensibilizan por vía inhalativa (papel en alergia alimentaria no bien determinado), que presentan alto nivel de homología estructural entre ellas y, por lo tanto, reactividad cruzada (fig. 2).

Funcionalmente están involucradas en el transporte del calcio, lo mismo que las calmodulinas de origen animal, que presentan escasa identidad secuencial con las de pólenes. Son alergenos minoritarios, menos prevalentes que las profilinas<sup>8</sup>. Se consideran importantes en nuestro medio las proteínas del grupo 7 de gramíneas (fig. 3) y el Ole e 3 de olivo entre otras. Existen polcalcinas recombinantes en el mercado español para diagnóstico *in vitro*.

2. Alergenos de presencia restringida. Son proteínas alergénicas características de un grupo vegetal reducido. Tienen un alto grado de homología secuencial para ese grupo, aunque pueden mostrar escasa reactividad cruzada con proteínas que desarrollen idéntica función, en otra familia vegetal.

a) Un modelo característico de esto son las LTPs, proteínas transportadoras de lípidos que expresan una alta reactividad cruzada de grupo (LTPs de frutas rosáceas), con baja homología respecto a otras LTPs, como las de pólenes<sup>9</sup>. Entre estas últimas es importante Ole e 7, un alergeno minoritario de olivo que sin embargo tiene una alta prevalencia en las regiones de Jaén y Córdoba y que se asocia a un perfil clínico

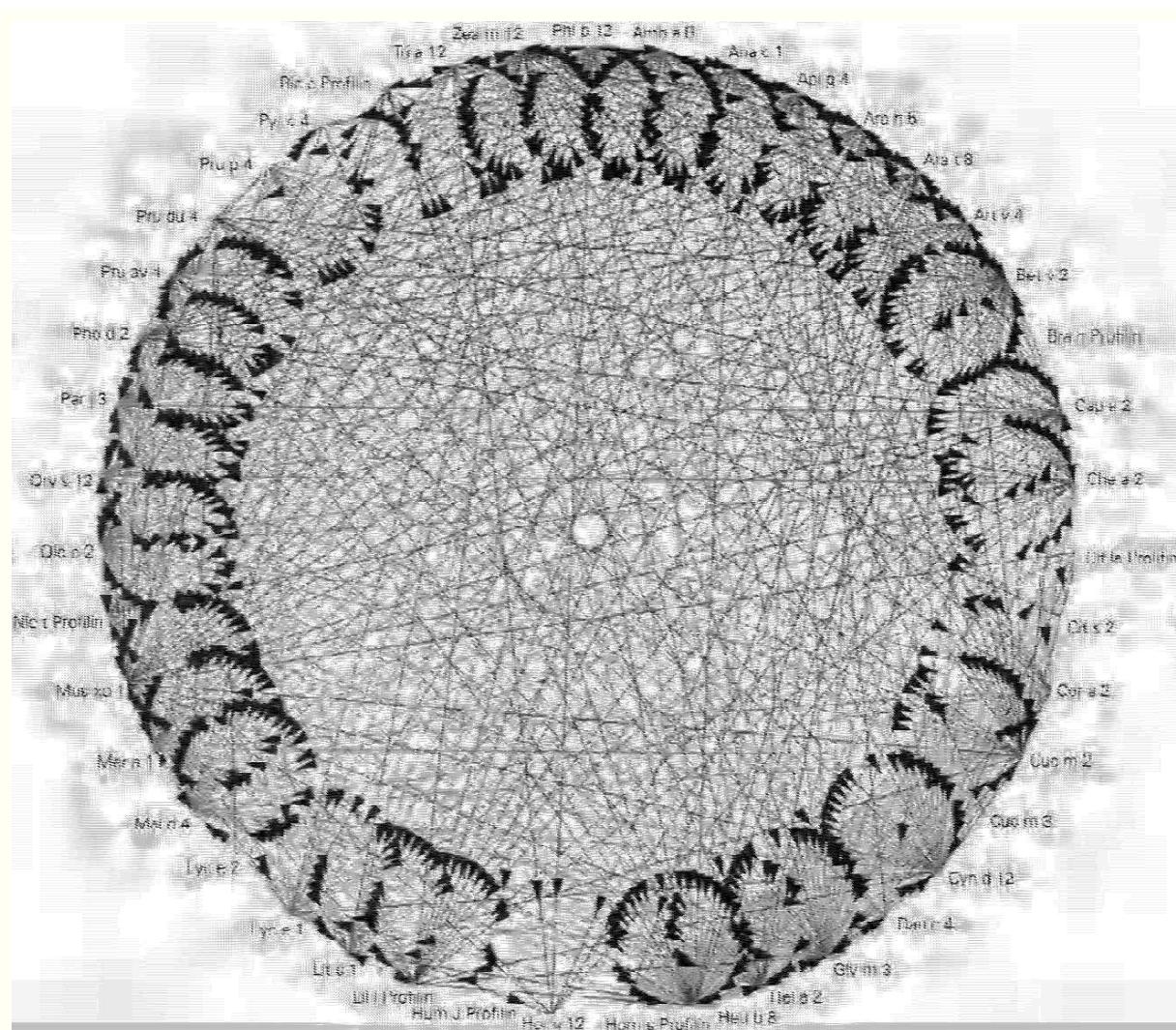


Figura 1.—El gran abigarramiento de la figura ilustra la gran homología estructural (alto grado de reactividad cruzada) de las profilinas de diferente origen vegetal. (Tomada de Allergome.)

de gravedad aumentada<sup>10</sup>. No está disponible comercialmente para diagnóstico.

b) El llamado "grupo del Ole e 1" se refiere a varias glicoproteínas con una función biológica parcialmente conocida, ligada a los procesos germinativos del polen. Entre ellas tienen un grado variable de parecido estructural (fig. 4). En algunos casos se parecen mucho: se trata de proteínas de plantas próximas taxonómicamente, como Ole e 1 y Fra e 1, siendo marcadores de sensibilización a oleáceas<sup>11</sup>. En otros casos la homología es menor y la reactividad cruzada baja; se trata de proteínas de plantas diferentes a las oleáceas, como chenopodiaceas: Che a 1<sup>12</sup>, plantagináceas: Pla I 1<sup>13</sup> o gramíneas: Lol p 11. En nuestro medio, sin duda, el miembro más relevante de este grupo es el Ole e 1, alergeno mayoritario de polen de olivo, que se encuentra disponible en el mercado español para diagnóstico *in vitro*.

3. Alergenos altamente selectivos. Son proteínas que identifican a una planta determinada de forma inequívoca.

a) Expansinas. Son proteínas de naturaleza enzimática, cuya principal función está ligada al desarrollo. Se encuentran en el polen de las gramíneas poáceas y se corresponden con los alergenos del grupo 1. Como agentes sensibilizantes son claramente mayoritarios, teniendo la máxima prevalencia en todas las poblaciones. Tienen una gran homología de una gramínea a otra, por lo que se considera suficiente testar uno cualquiera de ellos (Lol p1, Phl p1, Dac g1, etc.) para realizar el diagnóstico<sup>4</sup>. Ribonucleasas: también de naturaleza enzimática, su principal exponente es el conjunto de alergenos del grupo 5 de gramíneas poáceas. Al igual que las proteínas del grupo 1, las del grupo 5 son altamente selectivas de gramí-

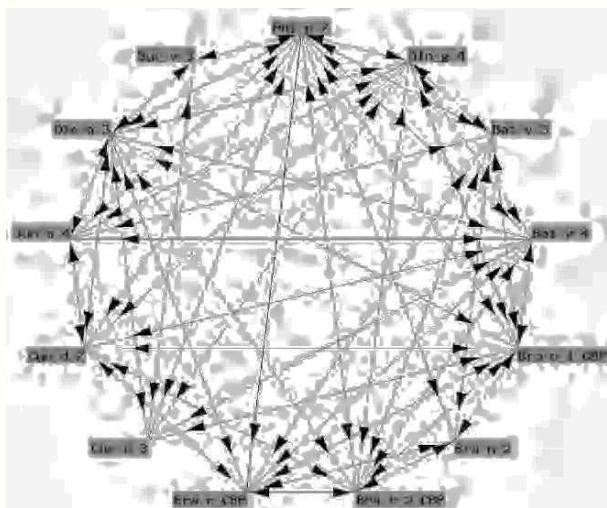


Figura 2.—Diferentes polcalcinas de origen polínico han demostrado un alto nivel de homología entre ellas. La diferencia con la imagen anterior puede deberse a la existencia de un menor número de ensayos publicados hasta el momento. (Tomada de Allergome.)

neas y tienen un alto nivel de homología y, por lo tanto, de reactividad cruzada, aunque son algo menos prevalentes que las primeras.

Existen alergenos de grupos 1 y 5 en forma recombinante, aptos para el diagnóstico *in vitro* en el mercado español.

b) Otros alergenos específicos: mencionaremos aquí el Ole e 9, de naturaleza enzimática (glucanasa) y carácter minoritario salvo en zonas de alta presión de olivar, y el Cup s 1, una taumatinina específica de la sensibilización a cupresaceas. Finalmente, citar las proteínas del grupo del Bet v1, de carácter defensivo, que reconocen específicamente a los pacientes alérgicos a fagales y están relacionadas con alergenos alimentarios, y el Amb a V, alergeno de compuestas específico de la ambrosía, plantas ambas ajenas a nuestra vegetación habitual.

### Perfil alergénico de nuestros pacientes

Al tratarse de una sesión presencial en un Congreso Nacional, se presentarán datos de un estudio epidemiológico multicéntrico que por no estar todavía publicados y no pertenecer a la autora, no deben ser incluidos en este texto.

### Un nuevo modelo de inmunoterapia

El empleo de alergenos recombinantes *in vivo* no está permitido en Europa salvo en excepcionales programas de investigación<sup>14</sup>, y no lo estará a menos que se trate de productos farmacéuticos registrados.



Figura 3.—Representación gráfica de estructura-plegamiento de la polcalcina de *Phleum pratensis*, Phl p 7.

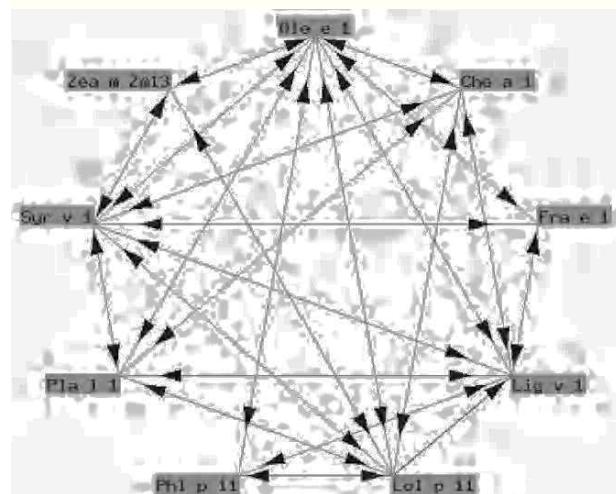


Figura 4.—Las proteínas del grupo de Ole e 1 son homólogas entre sí, aunque su número es limitado, lo que se traduce en una mayor originalidad inmunológica que en el caso de los panalergenos. (Tomada de Allergome.)

Esto significa que en absoluto cabe esperar que los actuales extractos para inmunoterapia sean sustituidos por fórmulas de moléculas “a la carta”. Aunque algunos lo lamenten, yo me encuentro en el grupo opuesto de los que celebran que a la inmunoterapia le esperen recortes en cuanto a las posibilidades de formulación, porque no dudo que sólo así se convertirá en una herramienta terapéutica eficiente.

Sin embargo, la posibilidad de precisar el diagnóstico a base de componentes moleculares mejora no

tablemente las perspectivas terapéuticas de los pacientes.

– En primer lugar, se pueden racionalizar los estándares de *prick*, que según lo que hoy sabemos, hacen innecesario testar numerosos pólenes enteros.

– Lo mismo se puede decir para la IgE específica frente a extracto completo.

– La primera consecuencia de la racionalización del diagnóstico es la reducción drástica de la tasa de “polisensibilización a pólenes”.

– Los pacientes bien diagnosticados como “monosensibles” pueden ser tratados de forma más adecuada con los extractos de que disponemos.

– La experiencia nos dice que una vez conocido el perfil de la población de nuestra zona sanitaria, se puede configurar un estándar con pocas moléculas, que dibuje con gran precisión la sensibilización de un paciente dado.

– Una vez conocido este perfil individual, habrá que seleccionar el extracto más conveniente a partir de la guía fármaco-terapéutica existente ([www.seaic.es](http://www.seaic.es)), teniendo en cuenta que a los fabricantes se les deben exigir al menos dos condiciones añadidas a la estandarización biológica actual: 1) Cuantificación de los alergenos de importancia en nuestra población y 2) Garantía de reproducibilidad en las cantidades expresadas de un lote a otro. Ambas condiciones han sido definidas como deseables por la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica<sup>15</sup> pero los clínicos del siglo XXI deberíamos ir más allá en nuestra selección de productos para prescripción.

## BIBLIOGRAFÍA

1. [www.sanger.ac.uk/Software/Pfam](http://www.sanger.ac.uk/Software/Pfam)
2. [www.allergen.org](http://www.allergen.org)
3. [www.itis.usda.gov](http://www.itis.usda.gov)
4. [www.allergome.org](http://www.allergome.org)
5. [www.sanger.ac.uk/Software/Pfam](http://www.sanger.ac.uk/Software/Pfam)
6. Radauer C, Breitender H. Pollen allergens are restricted to a few protein families and show distinct patterns of species distribution. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:141-7.
7. Asturias JA, Arilla MC, Aguirre M, Gómez-Bayón N, Martínez A, Palacios R, et al. Quantification of profilins by a monoclonal antibody-based sandwich-ELISA. *J Immunol Methods*. 1999; 229:61-71.
8. Rodríguez R, Villalba M, Monsalve RI, Batanero E. The spectrum of olive pollen allergens. *Int Arch Allergy Immunol*. 2001; 125:185-96.
9. Salcedo G, Sanchez-Monge R, Diaz Perales A, García-Casado G, Barber D. Plant non-specific lipid transfer proteins as food and pollen allergens. *Clin Exp Allergy*. 2004;34:1336-41.
10. Serrano P. Sensibilización a alergenos minoritarios de *Olea europaea* como causa de reacciones sistémicas por inmunoterapia alergenospecífica. Tesis Doctoral. Universidad de Córdoba. 2007.
11. Lombardero M, Obispo T, Calabozo B, Lezaun A, Polo F, Barber D. Cross-reactivity between olive and other species. Role of Ole e 1-related proteins. *Allergy*. 2002;57 (Suppl 71):29-34.
12. Calabozo B, Diaz-Perales A, Salcedo G, Barber D, Polo F. Cloning and expression of biologically active *Plantago lanceolata* pollen allergen Pla I1 in the yeast *Pichia pastoris*. *Biochem J*. 2003;372:889-96.
13. Barderas R, Villalba M, Lombardero M, Rodríguez R. Identification and characterization of Che a 1 allergen from *Chenopodium album* pollen. *Int Arch Allergy Immunol*. 2002;127: 47-54.
14. Niedeberger V, Valenta R. Recombinant allergens for immunotherapy. Where do stand? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004;4:549-54.
15. Alvarez Cuesta E, Bousquet J, Canonica W, Durham S, Malling H, Valovirta E. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy*. 2006;61 (Suppl 82):1-20.

# Inmunoterapia en liofilizado oral y con alimentos: de la investigación a la práctica clínica

A.I. Tabar

Sección de Alergología. Hospital Virgen del Camino. Pamplona.

## RESUMEN

La inmunoterapia sublingual, por su excelente perfil de seguridad, ha servido de plataforma para el despegue de dos líneas de investigación importantes en la alergología actual: 1) la inmunoterapia sublingual con registro farmacéutico (liofilizados orales ó tabletas) y 2) la inmunoterapia sublingual con alimentos.

En la actualidad se están desarrollando ensayos clínicos con liofilizados orales de disolución rápida. Los resultados de los ensayos clínicos realizados en grandes grupos de pacientes y con metodología doble-ciego han permitido el registro farmacéutico de esta modalidad de tratamiento, en su indicación de rinitis y en alergia a gramíneas. El liofilizado de *Phleum* en su indicación de rinoconjuntivitis va a ser comercializado en España en los próximos meses.

Paralelamente al desarrollo de la vía sublingual, el avance en el conocimiento de la alergia a polen y su relación con alergia a alimentos vegetales, ha permitido estudios de tratamiento con inmunoterapia sublingual en alergia a kiwi, avellana y melocotón, abriendo un futuro esperanzador a este tipo de pacientes.

**Palabras clave:** Inmunoterapia. Inmunoterapia sublingual. Inmunoterapia con tabletas. Inmunoterapia con alimentos.

En las dos últimas décadas y entre las diferentes formas de inmunoterapia no inyectada, la vía sublingual se ha revelado como una forma segura y eficaz de tratamiento. En estos 20 años se han publicado 104 estudios, 64 de ellos hablan de eficacia, 39 con metodología doble-ciego, y han generado hasta la fecha seis revisiones sistemáticas<sup>1,2</sup>.

La inmunoterapia sublingual se muestra efectiva en la reducción de síntomas y disminución de la necesidad de medicación en pacientes adultos y niños con rinitis alérgica por ácaros y pólenes. Aunque los datos en asma son positivos en los ensayos clínicos, la eficacia resulta discreta. Queda por demostrar su indicación en alergia a epitelios animales, hongos, látex y veneno de himenópteros.

En una reciente publicación, Di Rienzo et al muestran un trabajo prospectivo de seguimiento de inmunoterapia sublingual con ácaros, en niños. El tratamiento fue eficaz a largo plazo y consigue prevenir la aparición de asma, pero el diseño no parece el más adecuado. La aparición de nuevas sensibilizaciones, sin embargo, es idéntica en el grupo de tratamiento activo respecto al grupo control<sup>3</sup>.

No existen trabajos comparativos de inmunoterapia sublingual frente a fármacos, pero sí ha sido comparado el tratamiento con respecto a inmunoterapia subcutánea con gramíneas<sup>4</sup> y en un ensayo metodológicamente adecuado, con extracto de abedul<sup>5</sup>.

Respecto a la seguridad del tratamiento, estudiada en series amplias de pacientes, es excelente y las reacciones sistémicas, salvo con algún extracto específico como el látex, prácticamente inexistentes<sup>6</sup>.

Las preguntas pendientes de contestar serían: dosis eficaz, pauta más adecuada en inicio y duración idónea del tratamiento, eficacia a largo plazo, ampliar los datos en niños, seguridad en los grupos de alto riesgo como asma y poliensensibilizados, y tal vez estudios de coste/beneficio.

Desde nuestro punto de vista, la inmunoterapia sublingual y gracias a su excelente perfil de seguridad, ha servido de plataforma para el despegue de dos de las líneas de investigación más apasionantes en la alergología actual: La inmunoterapia sublingual con registro farmacéutico (liofilizados orales ó tabletas) y la inmunoterapia sublingual con alimentos.

## LIOFILIZADOS ORALES

En la actualidad se están desarrollando ensayos clínicos con liofilizados orales de disolución rápida, tratamientos desarrollados por dos compañías diferentes, y tras los resultados de los ensayos clínicos realizados en grandes grupos de pacientes y con metodología doble-ciego en el registro farmacéutico de esta modalidad de tratamiento, han culminado en su indicación en rinitis y en alergia a gramíneas. Este liofilizado de *Phleum* en su indicación de rinoconjuntivitis va a ser comercializado en España en los próximos meses.

Un ensayo fundamental es un multicéntrico realizado en 855 pacientes alérgicos a polen, de Europa y Canadá, con diseño doble-ciego frente a placebo y dosis respuesta de 3 concentraciones de tabletas de disolución rápida. Todos los pacientes eran adultos y diagnosticados de rinoconjuntivitis. El tratamiento se realizó sin fase inicial de incremento de dosis, con una única dosis diaria y durante cuatro meses, pre y co-estacional. Se evaluaron los síntomas, la necesidad de medicación, la calidad de vida y los acontecimientos adversos. El tratamiento fue bien tolerado, sin existir reacciones adversas graves ni choque anafiláctico. Los beneficios estaban relacionados con la dosis. El tratamiento redujo los síntomas y el consumo de medicación, y los pacientes del grupo activo observaron una mejora en su calidad de vida<sup>7</sup>.

Se espera la publicación de los resultados de eficacia de los ensayos clínicos realizados por otras compañías, y de los realizados con ácaros, en niños y para la indicación de asma. Es de esperar que en los próximos años asistamos al registro de esta modalidad en sus indicaciones de rinitis y asma y en alergia a gramíneas y ácaros y en adultos y niños.

## INMUNOTERAPIA CON ALIMENTOS

Aunque la inmunoterapia específica viene siendo utilizada de manera habitual desde hace casi un siglo para el tratamiento de las enfermedades alérgicas respiratorias y la alergia a veneno de himenópteros y a pesar de que paralelamente se ha venido intentando su aplicación en el tratamiento de alergia alimentaria, sus pobres resultados, así como la elevada incidencia de efectos adversos, no han permitido hasta la fecha su utilización en la clínica práctica con su formato habitual. Tal vez el hecho de que con cierta frecuencia los pacientes alérgicos a alimentos son monosensibilizados y que la evitación alergénica en estos casos suele ser eficaz, haya contribuido a que la inmunoterapia en alergia alimentaria no se haya desarrollado como alternativa terapéutica. Sin

embargo, algunos pacientes tienen síntomas graves, otros como en el caso de alimentos vegetales tienen problemas de evitación y en cualquier caso todos los pacientes sienten disminuida su calidad de vida al tener que evitar alimentos de por vida. Por lo tanto y desde nuestra perspectiva, estaría justificada la búsqueda de formas alternativas de tratamiento que puedan atenuar o suprimir las reacciones graves y en cualquier caso mejorar la calidad de vida del paciente. Existen comunicaciones en las que se ha utilizado este tratamiento como uso compasivo y en casos de alergia alimentaria de gravedad extrema, con resultados positivos.

En 1992 se realizó el estudio doble-ciego más importante de inmunoterapia subcutánea con extracto de cacahuete. El fallecimiento de un paciente, por error, paralizó la inclusión de nuevos pacientes. No obstante, los resultados obtenidos a partir del reducido grupo de pacientes evaluables han sido publicados y las conclusiones finales ratifican que la elevada tasa de reacciones sistémicas no aconseja el uso rutinario de esta forma de tratamiento<sup>8,9</sup>.

Paralelamente al desarrollo de la vía sublingual, el avance en el conocimiento de la alergia a polen y su relación con alergia a alimentos vegetales, ha permitido estudios de tratamiento con inmunoterapia sublingual en alergia a kiwi, avellana y melocotón (datos no publicados), abriendo un futuro esperanzador a nuestros pacientes<sup>10-16</sup>.

La buena tolerancia del tratamiento en estos estudios y la observación en diferentes trabajos de que el tratamiento con inmunoterapia de polen elimina o reduce la sensibilidad a frutas relacionadas, han dado un nuevo impulso a la inmunoterapia con alimentos.

En el caso de melocotón por ejemplo, el tratamiento reduce de manera significativa la reactividad de los pacientes al melocotón, retrasando la dosis de aparición de síntomas locales y disminuyendo las reacciones sistémicas a altas dosis. La desensibilización de los pacientes es también detectable a nivel cutáneo e inmunológico. Además, el tratamiento es seguro sin reacciones adversas graves, con reacciones sistémicas semejantes a las ocasionadas por el placebo y mostrando en su gran mayoría únicamente molestias locales como picor oral.

¿Recetaremos la inmunoterapia en tabletas y utilizaremos esta modalidad terapéutica en alergia a alimentos? Creemos que sí y que lo haremos de una forma inminente.

## BIBLIOGRAFÍA

- Wilson DR, Torres LI, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis Cochrane Database Syst Rev. 2003;(2):CD 002893. Review.

2. Cox LS, Linneman D, Nolte H, Weldon D, Finegold I, Nelson H. Sublingual immunotherapy: A comprehensive review. *J. Allergy Clin Immunol.* 2006;117:1021-35.
3. Di Rienzo VF, Marcucci F, Puccinelli P, Parmiani S, Frati F, Sensi L, Canonica GW, Passalacqua G. Long-lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a 10-year prospective study. *Clin Exp Allergy.* 2003;33:206-10.
4. Quirino T, Iemoli E, Siciliani E, Parmiani S, Milazzo F. Sublingual versus injective immunotherapy in grass pollen allergic a double blind (double dummy) study. *Clin Exp Allergy.* 1996;26: 1253-61.
5. Khinchi MS, Poulsen LK, Carat F, André C, Hansen AB, Malling HJ. Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollen allergen-immunotherapy: randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. *Allergy.* 2004;59: 45-53.
6. Di Rienzo V, Pagani A, Parmiani S, Passalacqua G, Canonica GW. Post-marketing surveillance study on the safety of sublingual immunotherapy in pediatric patients. *Allergy.* 1999;54: 1110-3.
7. Durham S, Yang W, Pedersen M, Pharm M, Johanson N, Eng M, Rak S. Sublingual immunotherapy with once-daily grass allergen tablets: a randomized controlled trial in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:802-9.
8. Oppenheimer JJ, Nelson HS, Bock SA, Christensen F, Leung DYM. Treatment of peanut allergy with rush immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 1992;90:256-62.
9. Nelson HS, Lahr J, Rule R, Bock A, Leung D. Treatment of anaphylactic sensitivity to peanuts by immunotherapy with injections of aqueous peanut extract. *J Allergy Clin. Immunol.* 1997;99:744-51.
10. Kelso JM, Jones RT, Tellez R, Yunginger JW. Oral allergy syndrome successfully treated with pollen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1995;74:391-6.
11. Asero R. Effects of birch pollen-specific immunotherapy on apple allergy in birch pollen-hypersensitive patients. *Clin Exp Allergy.* 1998;28:1368-73.
12. Asero R. Fennel, cucumber, and melon allergy successfully treated with pollen-specific injection immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000;84:460-2.
13. Cirila AM, Cirila PE, Parmiani S, Pecora SA. Pre-seasonal birch/hazel sublingual immunotherapy can improve the outcome of grass pollen injective treatment in bisensitized individuals. A case-referent, two-year controlled study. *Allergol. Immunopathol. (Madrid).* 2003;31:31-43.
14. Mempel M, Rakoski J, Ring J, Ollert M. Severe anaphylaxis to kiwi fruit: Immunologic changes related to successful sublingual allergen immunotherapy. *J Allergy Clin. Immunol.* 2003; 111:1406-9.
15. Asero R. How long does the effect of birch pollen injection SIT on apple allergy last? *Allergy.* 2003;58:435-8.
16. Enrique E, Pineda F, Malek T, Bartra J, Basagaña M, Tella R, et al. Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: A randomized, double-blind, placebo-controlled study with a standardized hazelnut extract. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:1073-9.