



Allergología et immunopathologia

www.elsevier.es/ai



PONENCIA: PASADO, PRESENTE Y FUTURO DE LA INMUNOTERAPIA
(MODERADORA: ANA M.^a ROJO HERNÁNDEZ)

Pasado, presente y futuro de la inmunoterapia

Amparo Gaitano García

Centro Alergológico Al·lergo Centre, Barcelona, España

Inmunoterapia

El tratamiento de las enfermedades alérgicas se basa en la evitación del alérgeno, la terapia farmacológica, la educación del paciente y la inmunoterapia con extractos alergénicos indicada siempre en pacientes que han demostrado anticuerpos IgE específicos frente a alérgenos clínicamente relevantes. Consiste en administrar cantidades gradualmente crecientes de un extracto alergénico para modificar la respuesta inmunológica a dicho alérgeno (inmuno-modulación), disminuir el uso de medicación y mejorar la sintomatología en el paciente alérgico. “*Es el único tratamiento capaz de modificar el curso natural de la enfermedad alérgica*” (OMS).

Historia

Este año 2011 se cumple el centenario del tratamiento de la alergia con inmunoterapia. A principios del s. xx, en 1911 los doctores Noon y Freeman, del Hospital St. Mary de Londres, inyectaron por vía subcutánea extractos crudos de polen a pacientes alérgicos, aumentando gradualmente la dosis hasta que los síntomas fueron disminuyendo. Publicaron por primera vez en una revista científica los resultados de los trabajos sobre “La inoculación profiláctica contra la fiebre del heno” (Lancet. 1911;1:1572-3), y así empezó la inmunoterapia por desensibilización.

Después de varios años de aplicación de la ITE, y tras muchos estudios y trabajos científicos, fue reconocida por la OMS en el año 1998 como tratamiento específico de las enfermedades alérgicas respiratorias mediadas por IgE.

Tipos de extractos

Los primeros extractos que se empezaron a utilizar fueron los acuosos. Son extractos no modificados, obtenidos a partir del alérgeno desengrasado y purificado (eliminadas las sustancias no alergénicas) y diluido en solución acuosa (sueco salino). Pueden tener efectos secundarios de tolerancia y requieren una mayor frecuencia de administración de las dosis.

Más adelante los extractos acuosos se modificaron. A partir de la materia prima y a través de una serie de procesos físico-químicos, el extracto se transforma en un producto altamente purificado y rico en proteínas y, por tanto, alérgenos. Suele estar muy concentrado y con una elevada potencia biológica, aumentando así el poder de respuesta del sistema inmunológico y disminuyendo los efectos secundarios. Aparecieron los *extractos depot o retardados*, modificados con sustancias físicas (hidróxido de aluminio, fosfato cálcico, tirosina, etc.) denominadas adyuvantes, que permiten una liberación lenta en el lugar de la aplicación. Los *extractos polimerizados o alergoides* químicamente modificado con agregados de alto peso molecular, formaldehido, glutaraldehido, etc.

También aparecieron los *extractos liofilizados*, que se presentan en polvo y se reconstituyen con un vehículo acuoso en el momento de su utilización. De esta manera, disminuyen las posibilidades de contaminación en el proceso de fabricación y aumenta la longevidad del extracto. Se emplean típicamente en las vacunas de veneno de himenópteros.

Y los *extractos glicerinados*. Van en una solución de glicerina para su administración sublingual. Se presentan:

- En solución acuosa fosfatada y con fenol para evitar la proliferación bacteriana.
- Liofilizados, en forma de comprimidos sublinguales (excipientes: hidróxido sódico, manitol y gelatina de pescado).

Las últimas investigaciones están considerando la posibilidad del uso de adyuvantes locales para mejorar la eficacia.

Estandarización

Un extracto alergénico, para que pueda ser utilizado tanto en diagnóstico como en el tratamiento de las enfermedades alérgicas, ha de estar estandarizado según su actividad biológica, que es la capacidad que tiene el extracto alergénico de inducir una reacción cutánea en una población de pacientes sensibilizados a dicho extracto.

La estandarización consiste en ajustar la potencia biológica de una vacuna, mediante técnicas tanto *in vivo* (*PrickTest*) como *in vitro*, para obtener una uniformidad lote a lote consiguiendo un producto seguro y eficaz. Asimismo, permite que no haya cambios en la potencia de la vacuna cuando se empiezan frascos nuevos de mantenimiento.

“El éxito de la ITE depende del uso de vacunas alergénicas de alta calidad, estandarizadas de forma adecuada y que pueden ser fabricadas de forma homogénea” (OMS).

Hoy en día el uso de extractos estandarizados es un requisito legal para el uso de la ITE.

Vías de administración

Desde que se inició la inmunoterapia, la vía de administración fue la subcutánea, por lo que es la científicamente comprobada como segura y eficaz. Tiene el inconveniente de tener que ir al centro sanitario para su administración y el malestar producido por la inyección. Esto ha motivado la búsqueda de otras vías: subcutánea (la más frecuente) y oral (en gotas, cápsulas o comprimidos), se traga inmediatamente. Nasal: actualmente en desuso.

Inmunoterapia subcutánea

La administración subcutánea tiene varias modalidades o pautas:

Perenne. Consiste en una inyección subcutánea semanal de dosis crecientes del extracto hasta llegar a la dosis máxima terapéutica de mantenimiento. Esto ocurre en 12 o 15 semanas y a continuación se administra la vacuna cada 4 semanas. El tiempo de duración es aproximadamente de 3 a 5 años.

Preestacional. Sólo para pacientes alérgicos a pólenes y con clínica estacional. Se aplican las dosis progresivas en las semanas previas a la polinización del alérgeno responsable. Al llegar a la dosis máxima se suspende el tratamiento hasta el año siguiente.

Clúster. Consiste en agrupar la administración de varias dosis en un mismo día. Al cabo de una semana se vuelven a

administrar múltiples dosis. Esto hace que se llegue al mantenimiento en unas 3 semanas.

Rush. Pauta acelerada administrada siempre en ámbito hospitalario. Se aplica las dosis con intervalos de 30 min para llegar al mantenimiento a veces el mismo día. Suelen ser extractos acuosos y casi siempre tratamientos con veneno de himenópteros. Pueden dar reacciones adversas, por lo que son casos muy seleccionados.

Seguimiento de la inmunoterapia

“El seguimiento y la eficacia de la inmunoterapia con alérgenos inhalados se basa en la respuesta clínica y en la reducción del tratamiento farmacológico” (OMS.98).

Fases de la inmunoterapia

Consta de 2 fases: inicio: determinación de la dosis máxima tolerable para cada paciente. Mantenimiento: desarrollo del tratamiento clínicamente eficaz y seguro. Se mantiene como mínimo de 3 a 5 años.

Inmunoterapia sublingual

Hay pacientes que, por sus características, porque no se pueden desplazar al centro de salud o porque, en el caso de los niños, les molestan los “pinchazos”, son candidatos a la administración de la vacuna de inmunoterapia por vía sublingual.

Presentación

Se presenta en forma de solución y se puede encontrar en diferentes envases: en un frasco con bomba dosificadora, en un frasco con cuentagotas y en ampollitas unidosis.

Administración

La administración de la inmunoterapia sublingual se puede hacer de 2 maneras: tragada, manteniendo la vacuna 1-2 min directamente debajo de la lengua y tragándola a continuación. Escupida, la vacuna se mantiene 1-2 min bajo la lengua y después se escupe. El tratamiento se toma por la mañana en ayunas.

Fases de la inmunoterapia sublingual

Al igual que la inmunoterapia subcutánea, consta de 2 fases: inicio, que generalmente dura de 15 a 20 días, y mantenimiento. Suele durar entre 3 y 5 años.

Imunoterapia oral con comprimidos

Actualmente, en el mercado existen 2 presentaciones que se administran en pacientes con rinoconjuntivitis por polen de gramíneas. Son liofilizados orales y tabletas con registro farmacéutico: Grazax (Abelló), Oralair (Staller-genes).

Inmunoterapia a látex

La alergia al látex afecta al 1,5% de la población general y a más de 1 de cada 10 profesionales de la salud. Hasta ahora no había un tratamiento específico para los alérgicos al látex, sólo la evitación del producto, con la problemática que esto comporta. Actualmente se están llevando a cabo estudios sobre la inmunoterapia específica con alérgenos de látex.

Se presenta en 2 formatos: por vía parenteral, de uso exclusivo hospitalario, y por vía sublingual, que tiene una buena eficacia clínica aunque no es bien tolerada por todos.

Futuro de la inmunoterapia

Las pruebas de alergia tradicionales con alérgenos naturales determinan el agente etiológico, pero este agente contiene además diferentes componentes alergénicos. Actualmente, gracias a los avances en el campo de la técnica molecular, pueden identificarse y producirse grandes cantidades de proteínas alergénicas mediante tecnología del ADN recombinante. Este avance ha resultado de gran utilidad para mejorar el diagnóstico in vitro de la alergia mediada por IgE al darnos una información más precisa de la fuente alergénica.

Inmunoterapia con extractos recombinantes

Los extractos actuales para inmunoterapia tienen algunos inconvenientes: contienen cantidades no definidas de materiales no alergénicos, es difícil su estandarización y pueden estar contaminados por otros alérgenos.

Los alérgenos recombinantes son proteínas alergénicas fabricadas in vitro por biología molecular, a partir del ADN, altamente purificadas y homogéneas.

- Se conocen sus características inmunológicas y biológicas.
- Pueden producirse ilimitadamente.
- Son estables.
- Evitan nuevas sensibilizaciones

De los estudios clínicos llevados a cabo se han obtenido resultados prometedores en alérgenos predominantes, por lo que es de esperar que en un futuro próximo el extracto recombinante sea una herramienta común que permita mejorar tanto el diagnóstico como el tratamiento del paciente alérgico.

Inmunoterapia a alimentos

A causa del aumento de la prevalencia de alergia a alimentos y a la imposibilidad de evitación estricta del los mismos o peligro de manipulación, reactividad cruzada o alimentos enmascarados, se están llevando a cabo pautas de inmunoterapia con algunos alimentos: melocotón, kiwi y nuez en inmunoterapia sublingual. Y cacahuete en inmunoterapia subcutánea

Desensibilización

Debido al riesgo de ingestión accidental de alimentos enmascarados se está llevando a cabo la desensibilización a leche y huevo. Consiste en dar pequeñas cantidades del alimento a dosis progresivas hasta llegar a una dosis diaria tolerada. Debe tomarse diariamente para mantener la tolerancia.

Desde sus inicios hasta la actualidad se ha avanzado mucho en el tratamiento de las enfermedades alérgicas (las pautas de vacunación, las vías de administración, etc.). Los continuos estudios científicos abren unas posibilidades impensables hace unos años y debemos estar preparados para futuras actuaciones.

Bibliografía recomendada

- Artículo de opinión de la OMS. Inmunoterapia con alérgenos: Vacunas terapéuticas para las enfermedades alérgicas. Ginebra, 27 Enero 1997. Allergy. 1998;44:2-42.
- GEMA: 2010: Guía Española para el manejo del asma.
- GINA: 2006: Guía para el tratamiento y prevención del asma. La rinitis alérgica y su impacto sobre el asma. Aria Workshop Report. Revista Alergología e Inmunología Clínica. 2003;18 Supl 1.
- Malling HJ. Inmunoterapia. Artículo de opinión. Subcomité de Inmunoterapia de la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica (EAACI).
- Servicio Andaluz de Salud (SAS). Recomendaciones para el manejo de la Inmunoterapia (388), 2004.
- Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC). Comité de enfermería. Poster de Inmunoterapia. 2005.
- Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergología Pediátrica (SEICAP). Taller de Inmunoterapia para ATS/DUE. Grupo de trabajo: Inmunoterapia 15-1-2006.
- Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergología Pediátrica (SEICAP). Taller de Inmunoterapia para médicos. Grupo de trabajo: Inmunoterapia 15-1-2006.