

Inmunoterapia en el asma

J. C. Sainz Gutiérrez^a, J. de Miguel Díez^b, J. F. Sánchez Mateos^c y J. L. Álvarez-Sala Walther^d

Servicios de ^aAlergología y ^bNeumología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

^c Unidad de Medicina Familiar y Comunitaria. Hospital de Getafe. Madrid.

^d Servicio de Neumología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

Introducción

En la actualidad continúa debatiéndose el papel de la inmunoterapia en el manejo del asma. Su objetivo es administrar dosis progresivamente crecientes de uno o más alérgenos, a los que el paciente está sensibilizado, hasta alcanzar una concentración óptima, capaz de inducir un efecto clínico relevante en la mayoría de los pacientes sin causar efectos indeseables. Con ello se pretende que el organismo desarrolle tolerancia a la sustancia concreta¹.

En este artículo se realiza una revisión de los mecanismos de acción, de la eficacia y de la seguridad de la inmunoterapia. Además se exponen sus indicaciones y contraindicaciones en el manejo del asma bronquial.

Mecanismo de acción

Existen diversos mecanismos implicados en la acción de la inmunoterapia específica. Entre ellos se incluyen las variaciones en los niveles de las inmunoglobulinas (Ig), los cambios que se producen a nivel linfocitario, los efectos sobre las células proinflamatorias, las modificaciones en los órganos de choque y la reducción de la respuesta inflamatoria^{1,2}.

En las fases iniciales del tratamiento inmunoterápico se produce una elevación de la IgE. Posteriormente disminuyen progresivamente sus niveles hasta alcanzar valores basales³. En el caso de la inmunoterapia con alérgenos polínicos se reducen también los incrementos estacionales de dicha inmunoglobulina⁴. Por otra parte, la inmunoterapia provoca un aumento de la IgG, sobre todo las subclases IgG₁ e IgG₄⁵, que actúan como anticuerpos capaces de bloquear la activación de los mastocitos^{6,7}.

La inmunoterapia hace variar el patrón de los linfocitos Th2 a Th1, ya sea como consecuencia de un descenso en la respuesta de las células Th2 o de un aumento en la respuesta de los linfocitos Th1. Además reduce la producción de la IL-5 y la activación eosinofílica e induce la formación de linfocitos T supresores (CD8) circulantes específicos del alérgeno utilizado. Todo ello provoca una disminución de la producción de IL-4, de la síntesis de IgE y de la res-

puesta mediada por esta Ig. En los pacientes con rinitis la inmunoterapia modifica la respuesta de Th2 y previene el desarrollo de asma^{1,2}.

Por otra parte se ha demostrado que con el tratamiento hiposensibilizante se reduce el número de células efectoras de la inflamación (eosinófilos, basófilos, mastocitos), así como la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales, la liberación de bradiquinina e histamina y los factores liberadores de la histamina. Así se produce, tras la provocación con el alérgeno o en la estación polínica, una disminución de la reactividad de la mucosa nasal, conjuntival y, sobre todo, bronquial⁸.

Eficacia de la inmunoterapia específica

Para alcanzar la efectividad máxima de la inmunoterapia en el tratamiento de las enfermedades alérgicas respiratorias es fundamental tener en cuenta tres aspectos: utilización de extractos hiposensibilizantes bien definidos, empleo de dosis de mantenimiento óptimas y prolongación del tratamiento durante un tiempo suficiente. Se entiende por vacunas alérgicas bien definidas aquellas que emplean extractos alérgénicos correctamente estandarizados en unidades biológicas y que expresan en su etiquetado, junto con la fecha de caducidad, la potencia total, la actividad biológica y la concentración del alérgeno mayoritario. La dosis de mantenimiento óptima es aquella que se asocia a una máxima seguridad y eficacia terapéutica. Para conseguir este objetivo debe ajustarse para cada alérgeno mayoritario. Los estudios realizados con alérgenos de pólenes de gramíneas, ácaros y epitelio de gato demuestran que dosis de mantenimiento de 5 a 20 µg por inyección se asocian con una mejoría significativa en la puntuación de los síntomas del paciente. Por último, la eficacia del tratamiento se relaciona con la duración del mismo. A menudo se demuestra durante el primer año del tratamiento⁸.

Cuando se emplea la inmunoterapia es importante realizar un seguimiento de su eficacia. Para ello debe prestarse atención a la respuesta clínica del paciente y a la reducción del tratamiento farmacológico que éste realiza habitualmente. No existen grandes ensayos en los que se haya valorado la eficacia de la inmunoterapia en el tratamiento del asma. Por ese motivo se han realizado diversos metaanálisis para poder evaluar mejor los resultados de los ensayos clínicos disponibles. Abramson et al realizaron un metaanálisis en 1995 en el que incluyeron 20 ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego frente a placebo⁹.

Correspondencia: J. de Miguel Díez.
Servicio de Neumología.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
C./ Doctor Esquerdo, 46.
28007 Madrid.

Correo electrónico: med012585@saludalia.com

Aceptado para su publicación el 8 de mayo de 2003.

Los resultados más relevantes que encontraron fueron los siguientes:

- 1) Disminución mayor de 3 veces en los síntomas percibidos por el paciente.
- 2) Reducción mayor de 4 veces en la necesidad de tratamiento sintomático.
- 3) Disminución mayor de 6 veces en los parámetros de hiperreactividad bronquial.

Recientemente estos autores han actualizado su metaanálisis y han evaluado 54 estudios randomizados, doble ciego frente a placebo¹⁰. Los resultados han permitido ratificar las conclusiones previas, aunque el tamaño del efecto ha sido menor. No se conoce, sin embargo, la magnitud de su beneficio en comparación con otras terapias.

Además de los metaanálisis ya referidos se ha evaluado la eficacia de la inmunoterapia de forma individual para cada alergeno⁸. Se ha comprobado que dicho tratamiento es eficaz en los casos de sensibilización al polen, en el tratamiento de la rinitis por gramíneas, ambrosía, parietaria, cedro de montaña y polen de cocotero y en la conjuntivitis alérgica por gramíneas y ambrosía. También es útil en los casos de asma polínico con sensibilización a gramíneas, pero no en situaciones de alergia a múltiples especies polínicas¹¹. En relación con la sensibilización a los ácaros domésticos se ha demostrado que la inmunoterapia específica con antígenos de los ácaros *Dermatophagoides pteronyssinus* y *farinae* es más eficaz que las vacunas de polvo doméstico, que no deberían emplearse, y que los niños presentan una mejoría significativamente mayor que los adultos¹². Por otro lado se ha comprobado que la inmunoterapia específica produce una mejoría de la sensibilización bronquial en los pacientes con asma por alergia al epitelio de gato, que se traduce en una disminución de las necesidades de medicación antiasmática¹³⁻¹⁵.

Por último, la inmunoterapia con vacunas estandarizadas de *Cladosporidium* y *Alternaria* es eficaz en el tratamiento de la rinitis y del asma en pacientes sensibilizados a estos hongos^{16,17}.

En relación con la eficacia de la inmunoterapia específica a largo plazo, después de suspender su administración, existe controversia. En un artículo publicado por Douglas et al se llegó a la conclusión de que una vez suspendido el tratamiento su efecto no se extiende más de dos años¹⁸. Por el contrario, otros autores han concluido que su acción puede prolongarse, después de la suspensión del tratamiento, durante un período de tiempo superior¹⁹.

Seguridad de la inmunoterapia

Durante la administración de la inmunoterapia pueden aparecer reacciones adversas locales y sistémicas. Los efectos secundarios locales suelen presentarse en la zona de la inyección y, en algunos casos, requieren un ajuste de la dosis. Según el tiempo de aparición se clasifican en inmediatos, si se manifiestan en los primeros 30 minutos, y tardíos, si tardan más de 30 minutos en aparecer⁷. Las reacciones sistémicas se clasifican en 4 grupos:

- 1) Reacciones inespecíficas, no mediadas por IgE, tales como cefalea, artralgias, etc.
- 2) Reacciones sistémicas leves, entre las que se incluyen rinitis y/o asma leve.
- 3) Reacciones sistémicas de mayor gravedad que no comprometen la vida del paciente, como urticaria, angioedema o asma bronquial grave, con buena respuesta al tratamiento.
- 4) Shock anafiláctico, que se caracteriza por su instauración rápida, con el desarrollo de hipotensión, enrojecimiento, prurito, eritema y obstrucción bronquial y por la necesidad de instaurar un tratamiento intensivo²⁰.

Aunque escasas, las muertes relacionadas con la inmunoterapia generalmente ocurren en pacientes con asma y se deben al desarrollo de una obstrucción bronquial aguda. Existen algunas circunstancias en las que el riesgo de reacción adversa es mayor. Entre ellas se incluyen el manejo incorrecto (incluyendo una mala técnica, la administración de dosis incorrectas y la confusión del vial), el empleo de extractos no estandarizados, la utilización de dosis altas o máximas toleradas en lugar de las óptimas, el uso de pautas rápidas o *cluster* y la existencia de una elevada sensibilidad del paciente al producto empleado. Otras situaciones que aumentan el riesgo son el asma inestable, la presencia de una infección respiratoria concomitante, la práctica de deporte de manera inmediata a la administración de la dosis, el aumento de la presión antigenica ambiental, el antecedente de cardiopatía y el uso simultáneo de agentes bloqueantes beta⁸. No obstante, si se siguen unas reglas mínimas en relación con la estandarización de los alérgenos y las condiciones del paciente, se reduce sensiblemente el número de reacciones sistémicas graves y se evita la aparición de muertes relacionadas con la inmunoterapia.

Indicaciones y contraindicaciones de la inmunoterapia específica en el asma bronquial

En el asma bronquial alérgico mediado por IgE la inmunoterapia debe utilizarse en combinación con las otras formas de tratamiento, tales como la evitación del alérgeno, el tratamiento farmacológico y la educación del paciente, con el objetivo de conseguir que el individuo permanezca tan libre de síntomas como médicalemente sea posible. La inmunoterapia ha demostrado ser eficaz en el asma bronquial extrínseco por sensibilización a pólenes de gramíneas, árboles y malezas, ácaros del polvo doméstico (*Dermatophagoides pteronyssinus* y *Dermatophagoides farinae*), epitelios de animales (gato y perro) y hongos (*Alternaria* y *Cladosporium*). En las tablas 1 y 2 se muestran las indicaciones y las contraindicaciones de esta modalidad terapéutica^{8,21}.

Normas de administración

Para intentar evitar la aparición de efectos adversos con la administración de la inmunoterapia deben cum-

TABLA 1
Indicaciones de la inmunoterapia específica
en el asma bronquial alérgico

Asma inducido por pólenes, ácaros, hongos o epitelios de animales
Asma no controlado con la evitación del alergeno y el tratamiento farmacológico
FEV ₁ > 70% de su valor teórico después de un tratamiento adecuado
Efectos adversos no deseados del tratamiento farmacológico

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

plirse una serie de normas. Siempre tiene que ponerse en un centro sanitario y, si no es la primera vez, es importante preguntar al paciente si ha tolerado la dosis anterior y el tiempo transcurrido desde la misma. Además debe investigarse la situación clínica del paciente y posponer su aplicación si existe una enfermedad intercurrente como fiebre, infección de las vías respiratorias, afección cutánea grave, hepatitis, tuberculosis activa, crisis asmática o rinitis severa. Es trascendental asegurarse bien de que el vial a emplear y la dosis a inyectar son correctos, comprobar si existe adrenalina disponible y cotejar que el paciente no esté en tratamiento con agentes bloqueantes beta. Durante la administración de la inmunoterapia deben emplearse jeringuillas desechables, graduadas hasta 1 ml. En caso de utilizar extractos liofilizados se reconstituirá únicamente el vial que se vaya a utilizar y siempre con el diluyente que proporcione el fabricante. Se agitará suavemente el vial del que se vaya a extraer la dosis indicada y se comprobará la cantidad correcta a administrar. La inyección del extracto debe realizarse en la cara posterior del brazo, entre el codo y el hombro. El paciente debe permanecer en observación, de forma ineludible, durante 30 minutos tras la inyección. Es importante anotar en la cartilla de seguimiento la fecha, el vial, la dosis administrada y cualquier incidencia que haya ocurrido²².

Futuro de la inmunoterapia

Con respecto al futuro de la inmunoterapia se está investigando la utilidad de otras rutas de administra-

TABLA 2
Contraindicaciones relativas a la inmunoterapia

Edad inferior a 5 años
Asma grave no controlado con farmacoterapia
Obstrucción irreversible de las vías aéreas, con FEV ₁ < 70% de su valor teórico a pesar de un tratamiento farmacológico adecuado
Mal cumplimiento del tratamiento
Enfermedad infecciosa concomitante
Enfermedad cardiovascular importante, con riesgo de desarrollar efectos adversos tras la administración de adrenalina
Tratamiento con fármacos bloqueantes beta
Neoplasia maligna
Enfermedad inmunopatológica e inmunodeficiencia severa
Trastorno psicológico grave
Embarazo*

* El embarazo no se considera una contraindicación para continuar el tratamiento, pero sí para iniciarla. FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

ción más cómodas que la subcutánea. Entre ellas se ha evaluado la vía sublingual. Sin embargo, los estudios realizados hasta el momento actual no han mostrado resultados concluyentes en relación con su eficacia. Otros puntos de interés son la investigación de alérgenos, fragmentos de alérgenos y péptidos no anafilácticos, la aplicación de técnicas de ADN recombinante y la utilización de anticuerpos monoclonales anti-IgE²³.

BIBLIOGRAFÍA

1. Frew AJ, Norman PS, Golden DBK, Adelman DC. Inmunotherapy. En: Holgate ST, Church MK, Lichtenstein LM, editores. Alergia. 2th ed. Madrid: Harcourt, SA; 2002. p.175-85.
2. Pelta R, Gandomi M. Guía de alergia para residentes y Atención Primaria. En: Chivato T, Laguna R, Mateos JM, editores. Inmunoterapia. Madrid: Díaz de Santos; 2001. p.225-35.
3. Lichtenstein K, Ishizaka K, Norman P, Sobotka A, Hill B. IgE antibody measurements in ragweed hay fever. Relationship to clinical severity and the results of immunotherapy. *J Clin Invest* 1973;52:472-82.
4. Gleich GJ, Zimmermann EM, Henderson LL, Yunginger JW. Effect of immunotherapy immunoglobulin E and immunoglobulin G antibodies to ragweed antigens: a six-year prospective study. *J Clin Immunol* 1982;70: 262-71.
5. Djurup R, Malling HJ. High IgG4 antibody level is associated with failure of immunotherapy with inhalant allergen. *Clin Allergy* 1987;17:459-68.
6. Leynadier F, Abuauf N, Halpern GM, Murrieta M, García-Duarte C, Dry J. Blocking IgG antibodies after rush immunotherapy with mites. *Ann Allergy* 1986;57:325-9.
7. Witteman AM, Stapel SO, Sjamsøedin DH, Jansen HM, Aalberse RC, Van-der-Zee JS. Field specific IgG antibodies induced by natural exposure have blocking activity in skin tests. *Int Arch Allerg Immunol* 1996;109: 369-75.
8. Bousquet J, Lockey RF, Malling HJ. WHO position paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998;53: 1-42.
9. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:969-74.
10. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. Cochrane collaboration, 2000.
11. Bousquet J, Becker WM, Hejaoui A, Chanal I, Lebel B, Dhivert H, 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;88:43-5.
12. Bousquet J, Hejaoui A, Clauzel AM, Guerin B, Dhivert H, Skassa-Brociek W, et al. Specific immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. Prediction of efficacy of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:971-7.
13. Ohman Jr, Findlay SR, Leitermann KM. Immunotherapy in cat-induced asthma. Double-blind trial with evaluation of *in vivo* and *in vitro* responses. *J Allergy Clin Immunol* 1984;74:230-9.
14. Haugaard L, Dahl R. Immunotherapy in patients allergic to cat and dog dander. I. Clinical results. *Allergic* 1992;47:249-54.
15. Álvarez-Cuesta E, Cuesta-Herranz J, Puyana-Ruiz J, Cuesta-Herranz C, Blanco-Quiros A. Monoclonal antibody-standardized cat extract immunotherapy: risk-benefit effects from a double-blind placebo study. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:556-66.
16. Horst M, Hajjaoui A, Horst V, Michel FB, Bousquet J. Doubled-blind placebo-controlled rush immunotherapy with standardized Alternaria extract. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:460-72.
17. Dreborg S, Agrell B, Foucard T, Kjellman NI, Koivikko A, Nilsson S. A doubled-blind multicenter immunotherapy trial in children, using a purified and standardized Cladosporium herbarum preparation. I. Clinical results. *Allergy* 1986;41:131-40.
18. Douglas J. Immunotherapy in asthma. *Thorax* 1997;52:22-9.
19. Robinson DS. Allergen immunotherapy: does it work and, if so, how and for long. *Thorax* 2000;55(Suppl 1):S11-4.
20. Malling H, Weeke B. Immunotherapy. Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 1993;48(Suppl 14): 9-35.
21. International consensus report on diagnosis and management of asthma. International asthma management project. *Allergy* 1992;47:1-61.
22. American Academy of Allergy and Immunology. The waiting period after allergen skin testing and immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:526-7.
23. Fernández-Caldas E. Presente y futuro de la inmunoterapia. *Alergol Inmunol Clin* 2001;16:6-12.