



EDITORIAL

Estado actual y expectativas de futuro de la inmunoterapia con alérgenos en el asma

Current status and future expectations of immunotherapy with allergens in asthma

M.A. Martín Mateos^{a,*}, A. Martorell^b y Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergología Pediátrica (SEICAP)

^a Sección de Inmunología y Alergia Pediátrica, Hospital Sant Joan de Déu-Hospital Clínic, Barcelona, España

^b Unidad de Alergología, Hospital General Universitario, Valencia, España

Disponible en Internet el 25 de febrero de 2012

Se ha celebrado en el año 2011 el centenario de la primera publicación científica en *The Lancet* de Leonard Noon, en la que se difundían los resultados beneficiosos de la inmunoterapia con alérgenos en enfermos con rinoconjuntivitis alérgica por pólenes, comprobando una reducción en la sensibilización mediante pruebas de provocación conjuntival después de la inmunoterapia¹. Desde entonces hasta la actualidad, se ha seguido utilizando con éxito en el asma de causa alérgica en los niños y en los adultos, mejorando la eficacia y la seguridad de los extractos alérgicos y comprobando la respuesta clínica, con la tolerancia natural al alérgeno; la respuesta funcional con pruebas de hiperreactividad bronquial inespecíficas (test de metacolina, test de aire frío) y específicas (pruebas de provocación con el alérgeno), y la respuesta inmunológica, con el cambio de la respuesta inmunológica de predominio TH2 antes de la inmunoterapia, a TH1 después de la inmunoterapia.

La inmunoterapia con alérgenos es en la actualidad el único tratamiento etiológico del asma infantil producida por alérgenos. Los demás tratamientos aplicados en el asma son patogénicos (antiinflamatorios inhalados, antirreceptores de leucotrienos) o sintomáticos (broncodilatadores), por tanto, alivian los síntomas mientras se utilizan, pero no logran la tolerancia al alérgeno. La inmunoterapia es amplia-

mente usada en Europa, América y, en general, en todo el mundo. Está avalada por la Organización Mundial de la Salud² y sometida a las normas estrictas de fabricación de fármacos para uso humano de la Unión Europea³ y de la *Food and Drug Administration* de EE. UU.

Cambios en la respuesta inmunológica después de la inmunoterapia

La inmunoterapia consiste en la administración, por vía subcutánea o sublingual, de dosis altas del alérgeno identificado como causa del asma con la finalidad de conseguir que, tras el contacto natural posterior con el alérgeno, no se presenten los síntomas clínicos que el paciente tenía y, por tanto, se consiga la tolerancia al mismo.

Las enfermedades alérgicas en general y el asma en particular se producen por una respuesta inmunológica anormal frente a proteínas inocuas (pólenes, ácaros). Esta respuesta inmunológica en exceso se da en niños predispuestos genéticamente, con tendencia a reacciones TH2. Estos TH2 producen interleucinas (IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13) que estimulan otras células, como los linfocitos B, que sintetizan IgE específica frente al alérgeno. Las interleucinas IL-5, IL-9 e IL-13 estimulan la activación de mastocitos y el reclutamiento y la activación de eosinófilos. La liberación de las proteínas del eosinófilo y de los mediadores de la reacción alérgica por los mastocitos (histamina, leucotrienos, prostaglandinas) produce en el árbol bronquial las alteraciones inflamatorias características del asma alérgica. Otras citoci-

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: martinmateos@hsjdbcn.org (M.A. Martín Mateos).

nas que también intervienen en la inflamación alérgica son IL-25, IL-31 y IL-33.

La inmunoterapia induce una serie de cambios inmunológicos bien conocidos: inhibe la respuesta alérgica tardía, con disminución del número de eosinófilos, neutrófilos y basófilos, y de los mediadores inflamatorios producidos por dichas células, en la mucosa bronquial. Tras la inmunoterapia específica, hay un aumento del número y la función de las células T reguladoras (Treg). Estas células contribuyen al control de las respuestas inmunológicas alérgeno-específicas, mediante la supresión de las células presentadoras de antígeno, la frenación de LTH2, la disminución de la IgE específica de alérgeno y la producción de IgG4, anticuerpo bloqueante que impide la unión del alérgeno a la IgE específica fijada en los mastocitos y de la IgA2 en la mucosa bronquial, que actúa como anticuerpo bloqueante de superficie. Durante la inmunoterapia, se produce también un incremento de IL-10 y de factor de crecimiento transformante beta (FGT-beta), que contribuyen a la frenación de la respuesta inmunológica anómala existente en el asma⁴. La traducción clínica de los cambios inmunológicos producidos por la inmunoterapia son la tolerancia al alérgeno, la remisión del asma alérgeno-específica, la prevención de nuevas sensibilizaciones, la mejora de la hiperreactividad bronquial y la preservación de la función respiratoria, evitando la remodelación y la organización de la vía aérea.

Indicaciones de la inmunoterapia en el asma infantil

Las indicaciones de la inmunoterapia en el asma infantil son claras: asma en la que se ha identificado un alérgeno causante de esta y en la que el mecanismo inmunológico esté mediado por IgE. Cuando no se logra demostrar este hecho, no se debe aplicar. En el asma grave persistente, mal controlada, debe posponerse la inmunoterapia hasta llegar al control clínico y funcional, y después se podría aplicar. En los niños menores de 5 años se puede aplicar siempre que se cumplan las premisas antes indicadas. Los niños de menor edad sometidos a inmunoterapia son de 3 años. En los niños con enfermedades sistémicas activas (tumores, autoinmunitarias, infecciosas) la inmunoterapia no está indicada.

¿Es necesaria la inmunoterapia para el asma alérgica? Hace unos años se pensaba que el asma se resolvía con la edad, con la maduración del bronquio del niño, y si esto fuera así solo habría que esperar con tratamiento sintomático hasta la curación espontánea de la enfermedad. La confusión procedía de considerar dentro del concepto de asma toda la patología respiratoria del niño con sibilancias. Dentro de esta patología existen diferentes fenotipos evolutivos descritos magistralmente por Fernando Martínez y que incluyen: las «sibilancias precoces transitorias»; las «sibilancias persistentes no atópicas», que tienen una etiología infecciosa viral sobre unas características anatómicas bronquiales particulares del niño que se resuelven en pocos años y, por otra parte, están las «sibilancias atópicas», que constituyen el asma bronquial en sentido estricto y en las que la inflamación crónica eosinofílica activada por la reacción alérgica con el alérgeno tiende a persistir durante un tiempo indefinido. Según la guía GINA, referencia internacional en el manejo y tratamiento del asma, «Al menos dos

tercios de los niños con asma bronquial mantienen su enfermedad a través de la pubertad y vida adulta» y nuestra gran responsabilidad como pediatras es intentar prevenir que esto ocurra y procurar que el niño alcance la edad adulta en las mejores condiciones de salud. En consecuencia, tenemos que utilizar todos los medios disponibles —reducción de la exposición al alérgeno, tratamiento antiinflamatorio e inmunoterapia— para prevenir el desarrollo y la progresión de la enfermedad alérgica⁵⁻⁸.

La inmunoterapia y el tratamiento con corticoides inhalados en el asma no son excluyentes, sino complementarios. Otro beneficio importante de la inmunoterapia en el asma bronquial alérgica infantil es que permite reducir, y en muchos casos evitar, la necesidad del tratamiento con corticoides inhalados⁹, que no están totalmente libres de efectos adversos en la edad pediátrica.

Eficacia y seguridad de la inmunoterapia

La Colaboración Cochrane viene realizando revisiones que analizan la eficacia de la inmunoterapia subcutánea en el asma que se actualizan periódicamente, desde el año 1995. La última revisión corresponde al año 2010¹⁰; se incluyen 15 ensayos clínicos realizados en niños y los autores llegan a la conclusión de que «La inmunoterapia reduce los síntomas de asma y el empleo de medicación para el asma, y mejora la hiperreactividad bronquial. Un estudio encuentra que la magnitud del beneficio es posiblemente comparable con la de los esteroides inhalados. Debe considerarse la posibilidad de reacciones adversas locales o sistémicas (como anafilaxia)».

El metaanálisis de la Cochrane aporta un nivel de evidencia 1A para la eficacia de la inmunoterapia en el tratamiento del asma. Y esto ha sido recogido en la última edición de la GEMA (*Guía Española para el Manejo del Asma*)¹¹, que recomienda la inmunoterapia en el asma alérgica bien controlada con niveles bajos o medios de tratamiento (*escalones terapéuticos 2-4*) (fuerza de recomendación A).

El principal problema de la inmunoterapia subcutánea radicaba en su seguridad ya que se administraban dosis altas de alérgeno, que podrían dar lugar a una reacción anafiláctica grave, incluso fatal, que no produce la enfermedad que se trata. Se han descrito casos de reacción anafiláctica fatal, con una incidencia de 1 caso por 2.540.000 inyecciones en un estudio epidemiológico realizado en EE. UU. en el año 2001. Aunque estas fatalidades son extremadamente raras, se debe destacar que no se han vuelto a referir nuevos casos en los últimos años, seguramente por los cambios introducidos en la calidad de la inmunoterapia, que han mejorado su eficacia y seguridad. Estos cambios hacen referencia a una mejor caracterización y estandarización de los extractos alérgicos, a una reducción en las dosis, basada actualmente en alcanzar la dosis óptima mínima eficaz frente a la dosis máxima tolerada, que anteriormente suponía un estrecho margen terapéutico muy próximo a la reacción adversa, y la utilización de alérgenos modificados mediante polimerización con glutaraldehído que, conservando su inmunogenicidad, reducen su capacidad alérgica¹².

Desde hace 20 años existe la posibilidad de administrar la inmunoterapia sublingual como alternativa a la subcutánea. La eficacia de la inmunoterapia sublingual en niños

se ha demostrado en 2 metaanálisis realizados siguiendo la metodología de la Colaboración Cochrane, aunque en uno de ellos se concluye que la magnitud del efecto no es muy grande^{13,14}. La inmunoterapia sublingual no ha demostrado una mayor eficacia que la subcutánea y su administración diaria, como ocurre con otras medicaciones administradas en pacientes con enfermedad crónica, plantea un problema de adecuado cumplimiento.

Los efectos secundarios más frecuentes de la inmunoterapia sublingual son de tipo local, afectando a la mucosa bucal, pero aunque no se han referido reacciones graves fatales sí que se han publicado reacciones sistémicas de rinitis, asma y urticaria¹³.

La eficacia y la seguridad de la inmunoterapia se basan en un diagnóstico etiológico preciso y el empleo de vacunas de alta calidad, con extractos alérgicos bien caracterizados y estandarizados a las dosis adecuadas.

Expectativas de futuro de la inmunoterapia

El futuro próximo de la alergología se orienta hacia el empleo de alérgenos recombinantes para mejorar el diagnóstico y el tratamiento etiológico. La caracterización de alérgenos purificados mediante técnicas de biología molecular (clonación, secuenciación de cADN y posterior expresión de proteínas recombinantes) ha permitido mejorar el conocimiento de los distintos alérgenos y el diagnóstico, utilizando los componentes alérgicos para determinar el perfil de sensibilización del paciente, lo que permite una mejor selección de pacientes para inmunoterapia con extractos alérgicos y, en el futuro, diseñar nuevas estrategias para la preparación de extractos para inmunoterapia. El empleo de alérgenos recombinantes, además de poder realizar una inmunoterapia con los componentes alérgicos específicos a los que está sensibilizado el paciente, abre la posibilidad de utilizar la tecnología actual de recombinación y la química de péptidos para obtener derivados hipoalérgicos potencialmente capaces de inducir una respuesta inmunógena e interactuar con los linfocitos T, pero incapaces de unirse a la IgE específica para producir reacciones alérgicas, lo que mejoraría significativamente la seguridad de la inmunoterapia¹⁵.

En conclusión, la inmunoterapia alérgeno-específica se ha demostrado eficaz para reducir los síntomas y necesidad de medicación en el asma bronquial infantil y puede reducir o evitar la persistencia y progresión de la enfermedad. La inmunoterapia subcutánea está indicada en el tratamiento del asma episódica frecuente y moderada persistente. La inmunoterapia sublingual puede considerarse como alternativa cuando no se tolera la subcutánea o el niño rechaza la medicación inyectada.

Bibliografía

1. Noon L, Cantab BC. Inoculación profiláctica contra la fiebre del heno. *Lancet*. 1911;177:1572-3.
2. World Health Organization. Inmunoterapia con alérgenos. Vacunas terapéuticas para las enfermedades alérgicas. *Allergy*. 1998;44:2-42.
3. European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the clinical development of products for specific immunotherapy for the treatment of allergic diseases. 2008, DHMP/EWP/18504/2006.
4. Shamji MH, Durham SR. Mechanisms of immunotherapy to aeroallergens. *Clin Exp Allergy*. 2011;41:1235-46.
5. Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W, et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med*. 1999;341:468-75.
6. Des Roches A, Paradis L, Menardo JL, Bouges S, Daurés JP, Bousquet J. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99:450-3.
7. Pajno GB, Barberio G, De Luca F, Morabito L, Parmiani S. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin Exp Allergy*. 2001;31:1392-7.
8. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, et al., The PAT investigator group. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year followup on the PAT study. *Allergy*. 2007;62:943-8.
9. Zielen S, Kardos P, Madonini E. Steroid-sparing effects with allergen-specific immunotherapy in children with asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:942-9.
10. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010; Issue 8. Art. No.: CD001186.
11. Gema 2009. Guía española para el manejo del asma. Madrid: Luzán S, S. A. de Ediciones; 2009. p. 53.
12. Casanovas M, Martín R, Jiménez C, Caballero R, Fernández-Caldas E. Safety of immunotherapy with therapeutic vaccines containing depigmented and polymerized allergen extracts. *Clin Exp Allergy*. 2007;37:434-40.
13. Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, Baena-Cagnani CE, Orozco S, Pedroza A, et al. Metaanalysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age. *Chest*. 2008;133:599-609.
14. Calamita Z, Saconato H, Pelá AB, Atallah AN. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration method. *Allergy*. 2006;61:1162-72.
15. Vrtala S. From allergen genes to new forms of allergy diagnosis and treatment. *Allergy*. 2008;63:299-309.