



## Inmunoterapia subcutánea alérgeno-específica en pacientes con asma y rinitis alérgica. Siglo XXI

**E**l concepto tradicional de inmunoterapia subcutánea alérgeno-específica se introdujo por Noon y Freeman en los inicios del siglo pasado (1911) para tratar la polinosis (rinitis alérgica). Ha resistido la prueba de casi 100 años y aún sigue en uso, pero ahora con bases inmunológicas firmes y mejores antígenos estandarizados.

En la actualidad, la inmunoterapia no se considera hiposensibilización o desensibilización, como la designaron los primeros investigadores, pues la mejoría ocurre a pesar de la persistencia y el aumento ocasional de la IgE. Hoy en día se denominan vacunas terapéuticas (extractos alérgicos) para tratar las enfermedades alérgicas, para indicar que modifican o regulan la respuesta alérgica.

La inmunoterapia subcutánea convencional alérgeno-específica consiste en la administración subcutánea de dosis crecientes de alérgenos a los que el paciente es sensible. Se aplica durante tiempo prolongado, hasta alcanzar un control de protección contra los síntomas alérgicos asociados con la exposición natural del alérgeno.

Es el único tratamiento con efecto inmunomodulador y etiológico de las enfermedades alérgicas. Es potencialmente curativa, porque puede modificar la evolución natural de la enfermedad; efectiva en el tratamiento del asma y la rinitis alérgica, y en la picadura de himenópteros; puede impedir la sensibilización a otros alérgenos y evitar la evolución de la rinitis alérgica a asma. Su ventaja parece mantenerse después de suspender el tratamiento, lo que resulta en remisión prolongada.

Es necesaria la evaluación de los pacientes aptos para inmunoterapia, con historia clínica y exploración cuidadosas, además de exámenes de laboratorio. El diagnóstico definitivo depende de la determinación de IgE específicas, pruebas cutáneas o de radioalergoabsorbancia.

No deberá practicarse en pacientes con pruebas negativas para IgE específicas o con pruebas positivas que

no se correlacionen con los agentes desencadenantes, los síntomas o la exposición al alérgeno. Se indica cuando fallan los alérgenos y la farmacoterapia.

Antes de la inmunoterapia, el médico y el paciente deberán discutir los riesgos y ventajas. Debe abordarse el riesgo de anafilaxia, así como la importancia del apego al tratamiento y su duración.

El médico que la prescribe debe ser un alergólogo certificado y adiestrado para tratar las reacciones anafilácticas, y aplicar la vacuna él mismo o personal capacitado adecuadamente. Las primeras dosis deberán aplicarse, preferentemente, en el consultorio o el hospital, teniendo a mano los medios para tratar alguna reacción anafiláctica. Una vez conocida la sensibilidad del paciente, las dosis de mantenimiento pueden aplicarse fuera del consultorio.

Debe considerarse la calidad de los extractos, estandarización y alergenidad cruzada, para hacer una inmunoterapia científica.

La inmunoterapia exitosa puede ser costo-beneficio eficiente, al reducir los síntomas y la gravedad del padecimiento (menor consumo de medicamentos y visitas a urgencias), en comparación con el tratamiento farmacológico solo.

El entendimiento de los mecanismos de efectividad de la inmunoterapia subcutánea se están mejorando constantemente. Diversos estudios han propuesto que la administración subcutánea de altas dosis de extractos alérgicos provoca la secreción de IL-10 por las células dendríticas maduras, que secundariamente estimulan la inducción de células T reguladoras para secretar IL-10 o TGF- $\beta$ , lo que resulta en disminución global de la secreción de Th2 (IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13) y Th1 (IFN- $\alpha$  e IL-2), e hiporrespuesta de células T. También se ha demostrado el viraje del patrón de citocinas, de Th2 a Th1.

Después hay producción de anticuerpos bloqueadores IgG-1 e IgG-4, que compiten con la IgE por la unión con el alérgeno. Otras modificaciones de la inmunoterapia son:

La versión completa de este artículo también está disponible en: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

- a. Disminución de la concentración de IgE alérgeno-específica; sin embargo, se eleva, inicialmente, en respuesta al tratamiento.
- b. Regula los mastocitos y basófilos y, por tanto, reduce la liberación de mediadores; aunque el alérgeno se combine con la IgE específica en su superficie, la reducción de la activación del mastocito-basófilo suprime la fase tardía de la inflamación.
- c. Modula la respuesta de diversos linfocitos y otras células, con lo que aumenta la actividad de los linfocitos T supresores y se altera la producción de citocinas, con disminución de IL-4 relacionada con Th2, además de aumento de IL-2 e IL-12, y del INF- $\gamma$  asociado con Th1.

También se ha encontrado que los macrófagos alveolares, las plaquetas, los mononucleares y las células del endotelio vascular producen factores que liberan histamina y, probablemente, otros mediadores de los mastocitos y basófilos. La severidad e hiperreactividad del asma se correlacionan con la magnitud espontánea de la producción de factores liberadores de histamina, siguiendo al reto con el alérgeno.

Para iniciar la inmunoterapia (vacuna) debe establecerse, primero, la enfermedad alérgica mediada por IgE. Hasta el momento se considera que los pacientes con asma alérgica, rinoconjuntivitis alérgica y anafilaxia por picadura de himenópteros son aptos para la inmunoterapia.

Debe considerarse la gravedad y duración de los síntomas para su indicación; los pacientes con mayor grado de sensibilidad en las pruebas cutáneas y para la provocación tendrán mayores ventajas con la vacuna.

La edad para aplicar la vacuna es un factor importante, aunque la mayoría de los alergólogos la recomiendan desde el primer o segundo año de edad. Los consensos la indican a partir de los cinco años, por temor a las reacciones anafilácticas; sin embargo, con la aparición de las vacunas sublinguales es posible empezar la vacunación en edades más tempranas. El interés y la cooperación de los familiares y pacientes es importante para el cumplimiento y el éxito de la vacunación.

El lugar adecuado para la administración de la vacuna es el consultorio del alergólogo, quien debe contar con personal experto en el procedimiento y tratamiento de las reacciones adversas.

Los pacientes que reciben bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos tienen mayor riesgo cuando se aplica inmunoterapia subcutánea, por lo que están relativamente contraindicados, así como en padecimientos cardiovasculares que reduzcan la capacidad de supervivencia a una reacción sistémica.

La efectividad de inmunoterapia subcutánea en pacientes con asma se ha demostrado con diversos estudios (al azar, doble ciego, etc.) en los últimos 20 años.

En el año 2003 se publicó un metanálisis de Cochrane, donde seleccionaron 75 ensayos (ácaros del polvo  $n = 36$ , pólenes 20, caspa de animales 10, látex 2 y alérgenos múltiples 6). La revisión concluyó que hay reducción significativa en los síntomas y medicamentos de pacientes con asma, así como mejoría de la hiperactividad bronquial después de la inmunoterapia subcutánea. También contribuye a disminuir el asma durante la exposición de alérgenos estacionales (pastos: *Bermuda*, *Timothy*, ambrosía, etc.) o perennes (ácaros, perros, gatos y hongos).

El estudio longitudinal a largo plazo del tratamiento preventivo de la alergia (PAT por sus siglas en inglés) con extractos estandarizados demostró el efecto preventivo de la inmunoterapia subcutánea en niños con asma o rinitis estacional (con o sin asma). Recientemente se actualizó, después de 10 años (2007). La razón de momios para no sufrir asma fue de 4.6 a favor de la inmunoterapia subcutánea.

Durante sus primeros 70 años de vida, la inmunoterapia subcutánea se aplicó sin el conocimiento de los mecanismos de acción con que contamos en la actualidad, ni los alérgenos perfectamente estandarizados, lo que propició las reacciones adversas severas. En Estados Unidos se reportaron 0.5% de reacciones alérgicas en 1993, y en las muertes de 1945 a 1987 se registraron 40 casos durante la inmunoterapia y 6 durante las pruebas cutáneas. Esto propició que en algunos países, como Inglaterra, no se practicaran pruebas cutáneas ni inmunoterapia subcutánea.

A partir de 1990 comenzaron a implantarse las Guías Terapéuticas del Asma; no se incluyeron las pruebas cutáneas ni la inmunoterapia subcutánea como base en el diagnóstico y tratamiento, aunque la mayoría de los expertos que las editaron lo hacían en su práctica habitual.

Las Guías Británicas, de la Sociedad Británica de Tórax, no la mencionan en su edición de 2008 para el tratamiento del asma, al igual que GINA de 2006; sin embargo, el panel de expertos (EPR 3) de 2008 del Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y Sangre de Estados Unidos (HLBNI), en su edición 2008, la recomiendan e insisten que los pacientes obtienen ventajas con las pruebas cutáneas de hipersensibilidad inmediata, porque no es posible determinar cuándo son sensibles a los alérgenos perennes intradomiciliarios (ácaros del polvo), únicamente con base en la historia clínica. Aprueban el omalizumab en pacientes con asma moderada a severa persistente y valoran su costo beneficioso.

El Consenso de PRACTAL de 2008 (creado por un grupo de expertos y avalado por la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica y la Academia Americana de Alergia, Asma e Inmunología) recomienda la inmunoterapia subcutánea y sublingual en el diagnóstico y tratamiento del asma en niños y adolescentes, y la avalan con 20 bibliografías recientes. También destacan sus efectos curativos y preventivos.

El Colegio y la Academia de Alergia de Estados Unidos publicaron parámetros prácticos de la inmunoterapia específica subcutánea, y actualmente sublingual, desde 1997 hasta 2003 con más de 500 citas.

La revisión más reciente en inmunoterapia subcutánea, en el área de alergia y asma, es la publicada por Spertini (*Expert Rev Resp Med* 2009;3[1]:37-51), quien reporta que es el único tratamiento del asma; recomienda la aplicación semanal durante 12 a 18 semanas, seguidas de la administración mensual, Señala buena tolerancia y pocos efectos adversos. Revisa el conocimiento actual de sus mecanismos de acción y sus ventajas, y aporta 133 citas actuales.

En México, los respectivos Colegios de Alergia e Inmunología (COMPEDIA y CMICA) se han preocupado por este tema, además de practicar consensos, presentarse en las reuniones anuales y publicar investigaciones en *Alergia México*. En el número actual de esta revista se publica la encuesta sobre los alérgenos más usados por los alergistas mexicanos, y demuestra el interés y la importancia de la inmunoterapia adecuada.

En México contamos con representaciones importantes de laboratorios internacionales, principalmente de Europa (España) y Estados Unidos; sin embargo, no garantizan la calidad y estandarización de los extractos para pruebas o inmunoterapia intradérmica o sublingual. También contamos con distinguidos miembros de nuestros colegios, que se han designado como expertos integrantes de los grupos internacionales para el estudio del tema.

Por último, es necesario educar a los nuevos alergólogos e inmunólogos clínicos sobre la importancia de conocer las bases inmunológicas y moleculares de la inmunoterapia bajo las siguientes premisas:

1. Diagnóstico de sensibilidad alérgica (alergólogo)
3. El paciente polisensibilizado (más de cinco antígenos que no cruzan), escasa respuesta.
2. Conocer la tecnología adecuada.
4. Contar con alérgenos de calidad y estandarizados.
5. Vigilar al paciente en el consultorio, de 20 a 30 minutos, después de efectuar las pruebas o aplicar el tratamiento.
6. Conocer y tener los elementos para tratar la reacción anafiláctica.

**Dr. Jesús Pérez Martín**  
*Editor*