

Papel de las vacunas alérgicas

Allergen immunotherapy role

RESUMEN

La inmunoterapia específica consiste en la administración de extractos alérgicos para alcanzar la tolerancia clínica de los alérgenos que causan los síntomas a los pacientes con rinitis y asma alérgicos y con hipersensibilidad a veneno de himenópteros. La inmunoterapia alérgica está indicada en pacientes cuyos síntomas no se controlan con tratamiento sintomático. La inmunoterapia específica puede disminuir los síntomas, el consumo de medicación y modificar el curso natural de la enfermedad alérgica, reduciendo el riesgo de desarrollar nuevas sensibilizaciones e inhibiendo el desarrollo de asma en pacientes con rinitis alérgica. Además, los efectos persisten mucho tiempo después de completar el tratamiento. Hay muchas investigaciones encaminadas a mejorar la seguridad de las vacunas alérgicas conservando su eficacia.

PALABRAS CLAVE:

Inmunoterapia, alérgenos, rinitis alérgica.

SUMMARY

Specific immunotherapy involves the administration of allergen extracts to achieve clinical tolerance of the allergens which cause symptoms in patients with allergic rhinitis and asthma and with sensitivity to Hymenoptera venom. For patients whose symptoms remain uncontrolled despite medical treatment, allergen immunotherapy is advised. Specific immunotherapy may reduce symptoms, the need for medication and modify the natural course of allergic disease, by reducing the risk of developing new allergic sensitizations, and also inhibiting the development of clinical asthma in patients treated for allergic rhinitis. Further, the beneficial effects persist long after completion of a course of treatment. There are many investigations underway to improve the safety of allergen-specific vaccines while still retaining the effectiveness.

KEY WORDS:

Immunotherapy, allergen, allergic rhinitis.

Introducción

El tratamiento de algunas enfermedades se basa en el conocimiento de los factores genéticos que la pueden determinar, de su etiología y de los mecanismos de su patogénesis. Si podemos actuar sobre ellos de forma eficaz, podremos curar esa enfermedad.

La manipulación de los factores genéticos en la enfermedad alérgica es, en estos momentos, una perspectiva de futuro lejana. Aún no se conocen bien los genes que pueden transmitir las enfermedades alérgicas, y probablemente será difícil su manejo en este sentido pues su transmisión es poligénica. En cambio, sí conocemos la etiología del asma y rinitis alérgicas, producida por una reacción inmunológica mediada por IgE específica para alérgenos. A partir de esta reacción, se inicia la cascada inflamatoria que ocasiona los síntomas. Cuanto más precozmente actuemos interrumpiendo esta cascada, más eficaz será el tratamiento. Por ello, para conseguir aplicar un tratamiento etiológico debemos partir de la base de un diagnóstico etiológico correcto, conociendo los alérgenos que causan la rinitis en cada caso concreto, para poder evitarlos en la medida de lo posible aplicando las normas de control ambiental para cada uno¹.

Aunque la inmunoterapia (IT) viene utilizándose desde principios de siglo XX, la regulación de su uso clínico no se ha producido hasta los años 80². A partir de entonces, se han realizado esfuerzos de consenso para obtener una normativa estándar sobre inmunoterapia, reflejada en el documento de opinión de la O.M.S. de 1998³. Recientemente, han sido publicadas unas guías clínicas de inmunoterapia práctica basadas en información científica que complementan el documento de opinión de la O.M.S.⁴

Continuamente, se intentan perfeccionar las indicaciones para la inmunoterapia, los alérgenos que pueden utilizarse con éxito, las dosis y las vías de administración. La más empleada en la actualidad es la inmunoterapia subcutánea (SCIT) con alérgenos.

Mecanismos de acción de SCIT con alérgenos

La IT posee diversas ventajas sobre otros tratamientos para la enfermedad alérgica respiratoria. La IT pretende provocar un estado de tolerancia clínica frente a alérgenos en aquellos pacientes que presentan reacciones de

hipersensibilidad de tipo I (IgE mediada). Los mecanismos de acción de la inmunoterapia con alérgenos han sido revisados en profundidad por Till y Durham^{7,5}. Las características fisiopatológicas clásicas de la respuesta inflamatoria alérgica son la activación de mastocitos y basófilos dependiente de IgE y la eosinofilia tisular, pero en los últimos años, además, se ha demostrado la participación esencial de las citocinas de origen linfocitario en dicha respuesta. La base de los mecanismos de acción de la inmunoterapia con alérgenos se encuentra en la actuación primera sobre la respuesta de las células T que, secundariamente, llevará a modificaciones tanto en los factores humorales como en las células efectoras. Existen dos tipos de linfocitos T-CD4+ (CD4 +, cluster de diferenciación), clásicamente conocidos como T-helper (Th), según el perfil de las citocinas específicas que producen tras su activación:

- Linfocitos Th1. Sintetizan especialmente interferón γ (IFN- γ) e interleucina 2 (IL-2).
- Linfocitos Th2. Producen, sobre todo, interleucinas^{4,5,13} (IL-4, IL-5 e IL-13).

Sigue habiendo datos para afirmar que se produce una disminución de la respuesta de Th2 seguida de un aumento de la respuesta de Th1 (Tabla I).

Las concentraciones séricas de IgE total y de IgE alérgeno-específicas aumentan inicialmente para caer de forma gradual a niveles basales o similares a los de pacientes no alérgicos en el curso de la inmunoterapia, lo cual, además, se relaciona con la mejoría clínica en estos pacientes. Hay estudios que demuestran que en casos de poca o nula respuesta a la IT no se produce este descenso en los niveles de IgE. Sin embargo, estas modificaciones en la IgE específica se producen con una gran variabilidad individual, y en ocasiones no guardan una relación temporal con la mejoría clínica⁶. La IT provoca la producción de anticuerpos IgG (subtipos 1 y 4), la mayoría de los cuales actúa como "bloqueantes", es decir, éstos compiten con la IgE para la fijación de alérgenos y dificultan la activación de mastocitos-basófilos dependientes de IgE. No obstante, nunca se ha demostrado una relación clara entre los niveles de IgG específica y la eficacia clínica⁷.

Eficacia clínica de la inmunoterapia

La eficacia de la SCIT con pólenes, ácaros, epitelio de gato y el hongo *Alternaria* está bien documentada mediante ensayos doble ciego, existiendo varios meta-análisis^{8,9} que demuestran que las vacunas alergénicas proporcionan una reducción de síntomas y consumo de medicación en pacientes bien seleccionados, cuando se aplican programas terapéuticos correctos. De forma paralela, se produce una reducción de la respuesta específica al alérgeno determinada por pruebas cutáneas o de provocación nasal específica.

La efectividad de la IT es duradera después de suspenderla. Así lo comprobó Durham¹⁰ en un estudio doble ciego, en el cual al menos hasta 4 años después de suspender la IT se mantiene la reducción de los síntomas y el consumo de medicación. En ese mismo estudio, se observó que la administración de más de 3 años de IT no aportó cambios clínicos o inmunológicos adicionales.

La IT es más efectiva en niños, adolescentes y adultos jóvenes¹¹. Es menos eficaz, de una forma general, el inicio del tratamiento en personas mayores de 50 años, ya que a partir de esta edad suele disminuir la importancia del mecanismo mediado por IgE.

Seguridad de la inmunoterapia

Existe acuerdo general en que SCIT es un tratamiento bastante seguro cuando se administra adecuadamente y en las condiciones apropiadas¹⁰. Recientes estudios lo corroboran. Colás y cols.¹² recogieron 60 pacientes con alergia respiratoria por pólen de *Salsola kali*. En este estudio se comparó la inmunoterapia con un extracto despigmentado, polimerizado y adsorbido en hidróxido de aluminio de polen de *Salsola Kali* con placebo. Los pacientes fueron asignados al azar en uno de los dos grupos, placebo o activo, durante un año. No se registraron reacciones sistémicas moderadas o severas con este tratamiento. Además, la magnitud de la mejoría y la significación estadística tuvieron relevancia clínica clara en estos pacientes.

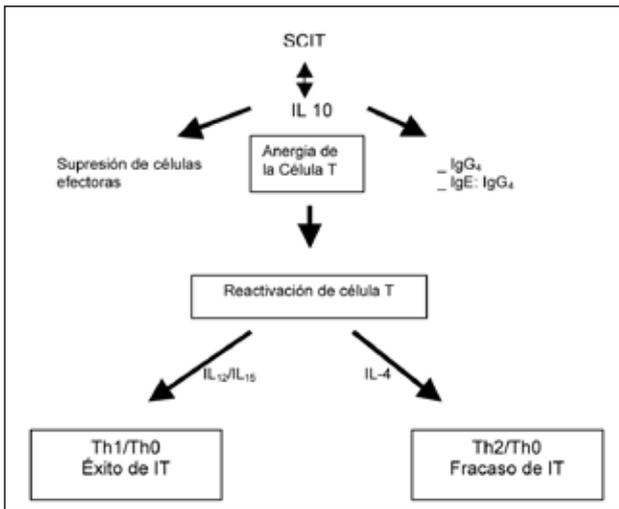
Una parte importante de las reacciones adversas son debidas a errores humanos en la administración del tratamiento¹³. Todos estos errores pueden ser causa de efectos adversos variados que van desde reacciones locales a la muerte (tabla II). En el estudio de Bernstein y cols, la mayoría de las reacciones mortales ocurrían en pacientes asmáticos, muchos no bien controlados¹⁴. En este estudio se constató un retraso importante en la administración de adrenalina, e incluso en muchos de estos casos ni siquiera se llegó a administrar.

Los extractos alergénicos para inmunoterapia alérgeno-específica, incluso del mismo fabricante, se diferencian en su tendencia para producir efectos secundarios. En un estudio multicéntrico con 1038 pacientes, llevado a cabo por Winther y cols.¹⁵ con SCIT frente a diferentes extractos de pólenes y epitelios, se observó que el extracto que había dado mayor número de reacciones sistémicas fue el de gramíneas ($p=0,02$), sin que tuviera nada que ver los antecedentes previos de asma ni el sexo del paciente.

Indicaciones de la inmunoterapia con alérgenos

En muchos casos, la inmunoterapia se indica cuando los pacientes experimentan una respuesta inadecuada o parcial al control ambiental y/o farmacoterapia, cuando se presentan efectos secundarios a la medicación o hay

Tabla I: Mecanismos inmunológicos de la inmunoterapia subcutánea (SCIT).



un mal cumplimiento de las medidas ambientales y tratamiento farmacológico. Es decir, generalmente se indica cuando la enfermedad está evolucionada¹⁶. En los últimos años, han aparecido una serie de publicaciones que pueden modificar de forma significativa las indicaciones de la inmunoterapia. Son trabajos que versan sobre la evolución de la rinitis al asma^{11,17,18,19}. Los cuatro originales coinciden en los beneficios del uso de la inmunoterapia en las fases iniciales de la enfermedad, previniendo así la aparición de asma.

Otras vías de inmunoterapia

Aparte de la inyectable, existen otras vías de administración de inmunoterapia. Se caracterizan por administrarlas al paciente en su domicilio.

Existen la vía oral (gotas, tabletas o cápsulas entéricas de gelatina), la bronquial (aerosol) y la nasal (polvo seco). Hay estudios recientes que prueban la eficacia y seguridad de la inmunoterapia sublingual con tabletas²⁰ y de la nasal (polvo seco) en rinitis por pólenes, aunque en la actualidad se prescriben mínimamente.

Sin embargo, la inmunoterapia sublingual (figura 2) (gotas para mantener debajo de la lengua y después tragar) se encuentra en expansión, como consecuencia de varios estudios que demuestran su eficacia con ácaros y algunos pólenes. La experiencia recogida con el empleo de inmunoterapia sublingual (SLIT) muestra menor número de reacciones adversas, tanto en niños como en adultos. La mayoría de las observadas son de tipo sistémico leve²¹, y suelen limitarse a prurito bucal que remite sin tratamiento. Se ha descrito también la presentación de efectos adversos gastrointestinales en unos pocos casos, alguno de urticaria y angioedema, además de asma²². La SLIT tiene también la ventaja de que se puede administrar en el domicilio del paciente. Wilson y cols. publicaron un meta-análisis



Figura 2: Inmunoterapia sublingual.

sobre SLIT en pacientes con rinitis alérgica²³. El autor llama la atención de que únicamente 4 (152 sujetos) de los 22 ensayos (979 pacientes recogidos en total) se realizaron en niños. Se observa en éste meta-análisis una reducción significativa de síntomas y consumo de medicación en adultos, no así en niños, pensando que estos resultados podrían explicarse por el bajo número de ensayos con niños recogidos. No se observaron reacciones sistémicas en ninguno de los ensayos. Posteriormente, ante la cuestionada eficacia de SLIT en niños, Olaguibel JM²⁴ publicó un meta-análisis de 7 estudios en 256 niños donde se concluyó que SLIT era una alternativa eficaz y segura para reducir los síntomas de alergia respiratoria y el consumo de medicación en niños. No obstante, en los resultados sólo se observaron diferencias estadísticamente significativas para los síntomas de asma (p=0,01) y casi significativas para la dosis de medicación (p=0,06), no así para los síntomas de rinitis (p=0,27) y conjuntivitis (p=0,19). Penagos M²⁵ y cols. ,más recientemente también han publicado un meta-análisis de 70 ensayos en 484 niños con rinitis alérgica donde sí que se observaba una reducción significativa de síntomas y consumo de medicación después de SLIT. En este mismo estudio, se observó que el tratamiento con SLIT era más eficaz con extractos de pólenes que con extractos de ácaros.

Tabla II: Reacciones alérgicas inducidas por ITE.

LOCALES:	Inmediata Tardía
SISTÉMICAS:	Prurito generalizado Urticaria/Angioedema Rinitis Asma Dolor abdominal, vómitos Hipotensión Shock anafiláctico

Al igual que ocurre en SCIT, SLIT ha demostrado mantener su efectividad hasta 4-5 años después de su interrupción²⁶. El conocimiento de los mecanismos inmunológicos de SLIT es más limitado. Se centran fundamentalmente en una regulación local de la sensibilidad de la mucosa oral²⁷.

A pesar de que se han publicado numerosos estudios confirmando que SLIT es segura y eficaz, el tamaño de

este beneficio, comparado con la SCIT, no está claro²⁸. En la actualidad sólo 3 estudios comparativos, controlados, de SCIT y SLIT han sido publicados^{29,30,31}. La metodología de los estudios indicaba que las deficiencias del diseño de alguno de ellos limitaba la interpretación de la eficacia. Sólo uno de los estudios empleó un diseño randomizado, doble ciego controlado con placebo³².

Por todos estos motivos, muchos autores reservan SLIT para aquellos casos en los que no sea posible utilizar una vacuna por vía subcutánea³³. No obstante, son necesarios más estudios comparativos entre SCIT y SLIT que orienten hacia qué grupos de edad y con qué sensibilizaciones se van a beneficiar más los pacientes de uno u otro tratamiento.

Alternativas a la SCIT

Continúan las investigaciones encaminadas a mejorar las vacunas alergénicas. En este sentido, se están investigando formas alternativas de inmunoterapia con alérgenos recombinantes³⁴, péptidos³⁵, anticuerpos monoclonales anti-IgE (omalizumab)³⁶, etc... De todas estas nuevas estrategias terapéuticas, la única disponible hoy en día en la práctica clínica que ha demostrado ser eficaz en rinitis y asma alérgicos moderados/graves es omalizumab^{37,38}.

Conclusiones

Para terminar, resumimos los puntos clave sobre el papel de las vacunas alergénicas en los pacientes con alergia respiratoria:

- Es fundamental que el empleo de IT se base en un correcto diagnóstico etiológico.
- Es un tratamiento conjunto de la rinitis, conjuntivitis y asma.
- Altera la evolución natural de la rinitis alérgica, previniendo la aparición de asma.
- Su eficacia a medio y largo plazo está admitida en diversos Consensos Internacionales.
- La prescripción de IT debe ser individualizada, existiendo indicaciones y contraindicaciones bien establecidas. Por ello, debe ser prescrita por un especialista con experiencia.
- El paciente sometido a este tratamiento debe poseer una normativa escrita, o bien la Cartilla de seguimiento de la Inmunoterapia, que le habrá entregado el médico prescriptor.

Bibliografía

1. Rubio Sotés M. Tratamiento de la rinitis alérgica (II). Inmunoterapia. En: Jose M^a Negro Álvarez. Rinitis alérgica. Mecanismos y tratamiento. Barcelona: mra editores;2004. 295-304.
2. Malling HJ. Immunotherapy. Position paper. *Allergy* 1987;6(43):5-35.
3. Bousquet J, Lockey RF, Malling HJ. Who position paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998 Supl 44;53.
4. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica G, Durham S, Malling H, Valovirta E. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2006;61 Suppl 82:1-3.
5. Till SJ, Durham SR. Immunological responses to allergen immunotherapy. *Clin Allergy Immunol* 2004; 18:85-104
6. Durham S.R., Till S.J. Immunologic changes associated with allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 157-64.
7. Till SJ, Francis JN, Nouri-Aria K, Durham SR. Mechanisms of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(6): 1025-34.
8. Ross RN, Nelson HS, Finegold I. Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis: an analysis of randomized, prospective, single- or double-blind, placebo-controlled studies. *Clin Ther.* 2000 Mar;22(3):342-50.
9. Abramson MP, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4):CD001186.
10. 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 Aug 12;341(7):468-75.
11. Des Roches A, Paradis L, Menardo JL, Bouges S, Daures JP, Bousquet J. Immunotherapy with standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol.* 1997 Apr;99(4): 450-3.
12. Colás C, Monzón S, Venturini M, Lezaun A. Double-blind, placebo-controlled study with a modified therapeutic vaccine of *Salsola kali* (Russian thistle) administered through use of a cluster schedule. *J Allergy Clin Immunol.* 2006 Apr;117(4):810-6.
13. Aaronson DW, Gandhi TK. Incorrect allergy injections: allergists' experiences and recommendations for prevention. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1117-21.
14. Bernstein DI, Wanner M, Boris L, Liss GM, and the Immunotherapy Comité of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990-2001. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1129-36.

15. Winther L, Arned J, Mailing HJ, Nolte H and Mosbech H. Side-effects of allergen-specific immunotherapy. A prospective multi-centre study. *Allergy* 2006;36:254-260.
16. Cuesta Herranz J, Cuesta Herranz C. Inmunoterapia con alérgenos ambientales. *Alergol Inmunol Clin* 2002;17 (Extraordinario Núm.2):157-9.
17. Purello-D'Ambrosio F, Gangemi S, Merendino RA, Isola S, Puccinelli P, Parmiani S, et al. Prevention of new sensitizations in monosensitized subjects submitted to specific immunotherapy or not. A retrospective study. *Clin Exp Allergy*. 2001 Aug;31(8):1295-302.
18. Pajno GB, Barberio G, de Luca Fr. 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 Sep;31(9):1392-7.
19. Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halcken S, Host A, Jacobsen L et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol*. 2002 Feb;109(2):251-6.
20. Durham SR, Yang WH, Pedersen MR, Johansen N, Rak S. Sublingual immunotherapy with once-daily grass allergen tablets: a randomized controlled trial in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(4):802-9.
21. André C, Vatrinet C, Galvain S, Carat F, Sicard H. Safety of sublingual-swallow immunotherapy in children and adults. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 2000;121:229-34.
22. Tari MG, Mancino M, Monti G. Efficacy of sublingual immunotherapy in patients with rhinitis and asthma due to house dust mite. A double-blind study. *Alergol Inmunopathol* 1990;18:277-84.
23. Wilson D.R, Torres Lima M, Durham S. R. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2005;60:4-12.
24. Olaguibel JM, Alvarez Puebla MJ. Efficacy of sublingual allergen vaccination for respiratory allergy in children. Conclusions from one meta-analysis. *J Investig Alergol Clin Immunol*. 2005;15(1):9-16.
25. Penagos M, Compalati E, Tarantini F, Baena-Cagnani R, Huerta J, Passalacqua G et al. Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;97(2):141-8.
26. Di Rienzo V, Marcucci F, Puccinelli P, Parmiani S, Frati F, Sensi L et al. Long-lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a 10-year prospective study. *Clin Exp Allergy*. 2003 Feb;33(2):206-10.
27. Moingeon P, Batard T, Fadel R, Frati F, Sieber J, Van Overtvelt L. Immune mechanisms of allergen-specific sublingual immunotherapy. *Allergy* 2006;61:151-165.
28. Casale TB. Status of immunotherapy: current and future. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(6):1036-9.
29. Quirino T, Lemoli E, Siciliani E, et al. Sublingual versus injective immunotherapy in grass pollen allergic patients: a double blind (double dummy) study. *Clin Exp Allergy* 1996;26:1253-1261.
30. Mungan D, Misirligil Z, Gurbuz L. Comparison of the efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy in mite-sensitive patients with rhinitis and asthma – a placebo controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82:485-490.
31. Khinchi MS, Poulsen LK, Carat F, et al. Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollen allergen-specific immunotherapy : a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. *Allergy* 2004;59:45-53.
32. Malling HJ. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous and sublingual immunotherapy: methodological approaches and experimental results. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004 Dec;4(6):539-42.
33. Guardia P, Llamas M.E. Modalidades de aplicación de las vacunas alérgicas. En: Guardia P, Llamas M.E. Inmunoterapia. Guía práctica para médicos residentes de alergología. Barcelona: Masson; 2003. 51-6.
34. Jutel M, Jaeger L, Suck R, Meyer H, Fiebig H, Cromwell O. Allergen-specific immunotherapy with recombinant grass pollen allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116(3):608-13
35. Alexander C, Tarzi M, Larche M, Kay AB. The effect of Fel d 1-derived T-cell peptides on upper and lower airway outcome measurements in cat-allergic subjects. *Allergy*. 2005 Oct;60(10):1269-74.
36. Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, Buhl L, Holgate S, Wenzel S et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbation and emergency medical visits. *Allergy* 2005; 60:302-308.
37. Chervinsky P, Casale T, Townley R, Tripathy I, Hedgecock S, Fowler-Taylor A, Shen H, Fox H. Omalizumab, an anti-IgE antibody, in the treatment of adults and adolescents with perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;91:160-7.
38. Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, Boulet LP, Hedgecock S, Blogg M, Fox H, Surrey K. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy*. 2004;59:709-17.