

# *La Inmunoterapia Específica con Alérgenos en el Tratamiento de la Rinitis Alérgica*

*Ernesto Akio Taketomi y Meimei Guimarães Junqueira Queirós*

## **Introducción**

Al lado de las medidas de control ambiental que disminuyen la exposición alérgica, la inmunoterapia (IT) específica que se realiza por medio de inyecciones subcutáneas, instilación nasal o IT sublingual con alérgenos es el único tratamiento que controla el proceso de la enfermedad y mantiene la mejoría de los síntomas largo tiempo después que se discontinúa el tratamiento. Los extractos alérgicos para IT deben ser: purificados, potentes y padronizados, debido a que el éxito de la IT depende de la dosis utilizada del antígeno.

Esta terapia requiere la administración de cantidades gradualmente crecientes de alérgenos específicos hasta alcanzar una dosis que es efectiva en reducir la gravedad de la enfermedad aunque se mantenga la exposición natural al alérgeno.

## **Objetivos**

Los principales objetivos de la IT con alérgenos son: reducir la respuesta a los alérgenos desencadenantes, disminuir la respuesta inflamatoria y prevenir la enfermedad persistente y crónica por un largo período, por medio de la inducción de alteraciones inmunológicas o tolerancia contra los alérgenos administrados. Como resultado, el paciente seleccionado es capaz de tolerar la exposición al alérgeno, presentando una reducción de los síntomas de la rinitis y/o del asma.

## **Indicaciones generales de la inmunoterapia**

La inmunoterapia con alérgenos, también llamada de terapia con vacunas para alergia, está indicada para pacientes atópicos, portadores de enfermedades alérgicas mediadas por IgE, como la rinitis alérgica, asma leve y moderada, y alergia a la picada de himenópteros.

## **Indicaciones específicas de la inmunoterapia en la rinitis alérgica**

En la rinitis alérgica debe considerarse su indicación cuando: (1) los pacientes presentan respuesta limitada a los medicamentos o a las medidas preventivas por medio de control ambiental; (2) el paciente no desea permanecer exclusivamente con farmacoterapia; (3) cuando ocurran efectos adversos inaceptables al paciente; (4) el paciente no desea permanecer bajo medicación por largos periodos; (5) coexistencia de rinitis alérgica y asma o, aun; (6) tenga como objetivo una posible prevención del asma en niños.

Para el éxito de la IT, la escogencia del alérgeno debe basarse en la identificación de los anticuerpos IgE específicos por medio de exámenes cutáneos y/o en sangre,

de preferencia para los alérgenos ambientales prevalentes en la región. Es necesario evaluar la gravedad del cuadro clínico y administrar extractos alérgicos de una fuente confiable y en concentración adecuada de forma individualizada para cada paciente.

### **Mecanismos de acción**

En general, los mecanismos de acción de la IT son heterogéneos y dependen de varios factores como: la naturaleza del antígeno, local de la enfermedad alérgica, vía de aplicación, duración del tratamiento así como del uso de diferentes adyuvantes. La IT mejora efectivamente la rinitis alérgica y el asma por medio de la administración del antígeno, en dosis crecientes hasta llegar a dosis relativamente altas que estimulen el desarrollo de las células Th1 específicas al alérgeno con disminución de células Th2. El aumento en los anticuerpos IgG es dosis dependiente y ocurre solo después de la administración de una cantidad suficiente de alérgeno. La respuesta inmunológica parece ser de la subclase IgG1 en la fase inicial de la IT, siendo la IgG4 la subclase dominante en la IT prolongada. Con la continuidad de la IT, los niveles de anticuerpos IgG específicos al alérgeno tienden a aumentar hasta que se estabilizan. Los anticuerpos IgG inducidos por la IT pueden actuar como anticuerpos bloqueadores del alérgeno. Esa teoría de anticuerpos bloqueadores postula que los anticuerpos IgG compiten con la IgE en la unión al alérgeno, bloqueando la activación de los mastocitos dependientes de la IgE.

En relación a la IgE, la IT induce inicialmente una elevación de la IgE total y después provoca el descenso de la IgE total y específica a largo plazo sin abolir la reactividad cutánea inmediata en la mayoría de los casos. Sin embargo, las alteraciones en las concentraciones de anticuerpos IgE no están relacionadas con la respuesta clínica a la IT principalmente en los pacientes con síntomas alérgicos respiratorios.

En un estudio importante se concluyó que el éxito de la IT estaba asociado a un aumento de la relación entre el RNAm (ácido ribonucleico mensajero) de las citocinas IFN $\alpha$  e IL-5 producido por las células de la mucosa nasal y que esos cambios no se reflejaron en alteraciones en las respuestas de células T proliferativas de la sangre periférica o por alteraciones en la producción de citocinas antes y después del tratamiento inmunoterápico.

Se realizó un estudio interesante doble-ciego, controlado por placebo y randomizado utilizando IT sublingual (SLIT) con 86 niños de 5 a 12 años portadores de asma leve y sensibilizados al ácaro *Dermatophagoides pteronyssinus*, en el cual 33 de ellos tenían rinoconjuntivitis alérgica. En este estudio, 47 niños recibieron la vacuna activa que contiene el ácaro mencionado y el otro grupo de 39 pacientes recibió placebo. Se observó que después de 6 meses de SLIT hubo una reducción significativa en la puntuación de los síntomas y en el uso de medicamentos, así como también una reducción significativa de la ECP (proteína catiónica eosinofílica), IL-13 y PRL (prolactina). Esto nos lleva a creer que la SLIT modula la síntesis de citocinas del tipo Th2 y marca una disminución de la activación de los linfocitos T.

Adicionalmente, en un estudio doble ciego, controlado con placebo en que se utilizó IT oral con extracto de polen de gramíneas, los autores mostraron una dismi-

nución en el uso de medicación sintomática, disminución de la puntuación de los síntomas, disminución de la producción de RNAm de IL-5 en el grupo que recibió IT, comparado con el grupo placebo. No se observaron cambios significativos en ningún grupo en relación a los niveles de IgG, IgE y la prueba cutánea.

Más recientemente algunos investigadores han referido que la base inmunológica para la curación de la enfermedad alérgica con la IT con alérgenos se basa en el desarrollo de células T reguladoras CD4+, CD25+, y que la disminución de la respuesta Th2 ocurriría más debido a la producción de citocinas inmunoreguladoras como la IL-10 y TGF- $\alpha$  que por el aumento de la respuesta Th1.

### **Contraindicaciones**

La IT está contraindicada en los pacientes con asma grave, enfermedad coronaria, pacientes que utilizan beta-bloqueadores, pacientes con alteraciones básicas del sistema inmunológico, como las inmunodeficiencias y enfermedades auto-inmunes y los pacientes con enfermedades malignas.

### **Reacciones adversas**

La IT con alérgenos se acompaña de riesgos y el paciente deberá ser informado de esa posibilidad, siendo que el médico responsable (o el profesional de salud habilitado), deberá estar preparado para tratar reacciones adversas. Las reacciones locales son muy comunes pudiendo ocurrir urticaria generalizada. Algunos pacientes pueden presentar un agravamiento transitorio de la manifestación clínica después de la aplicación del extracto alérgico siendo necesario ajustar la dosis del extracto alérgico administrado. En la literatura se han relatado rarísimos casos de anafilaxis y/o muerte. En los pacientes con asma, es necesario que haya una atención más cuidadosa, debido al riesgo mayor de presentar reacciones adversas.

### **Vía de administración de la inmunoterapia con alérgenos**

IT subcutánea (SCIT), IT sublingual (SLIT), IT intranasal (INIT), IT oral (OIT)

#### **IT Subcutánea (SCIT)**

Actualmente, el método más utilizado para la aplicación de la inmunoterapia es el de inyecciones subcutáneas y el tiempo preconizado es de tres a cinco años para que se obtenga el efecto deseado. El beneficio de la inmunoterapia debe ser evaluado con el seguimiento clínico que determine la calidad de la respuesta clínica (intensidad y frecuencia de los síntomas) y disminución del consumo y la necesidad del uso de medicamentos. Varios estudios demostraron beneficios de la inmunoterapia en la rinitis alérgica disminuyendo el apareamiento de nuevas sensibilizaciones y también previniendo el surgimiento de asma en pacientes con rinitis alérgica.

En un estudio randomizado doble ciego, controlado por placebo, en 36 pacientes con rinitis alérgica, persistente moderada / severa que recibieron SCIT por un período de un año, se observó mejoría de los síntomas clínicos y disminución del uso de medicamentos, criterios analizados por medio de una tabla de puntuación de síntomas y de uso de medicamentos. Además los autores refirieron una reducción del tamaño de la pápula en la prueba cutánea cuando se comparó al grupo placebo.

#### **IT Sublingual (SLIT)**

En un artículo de meta-análisis sobre SLIT para rinitis alérgica se demostró que

hubo una reducción significativa en la puntuación de los síntomas y en el uso de medicamentos en los estudios en niños y adultos. En esta misma revisión, se observó en todos los estudios una ausencia completa de efectos colaterales sistémicos. Los efectos locales leves, prurito y edema leve de la mucosa oral fueron descritos en varios estudios, pero raramente fueron significativos. Esto fue discutido en este estudio como siendo una gran ventaja en relación a la SCIT ya que en algunos pacientes puede llevar a graves reacciones sistémicas.

Otro estudio con meta-análisis sobre SLIT en niños, los autores concluyeron que la SLIT fue efectiva. En otro estudio, doble ciego controlado con placebo con 88 niños de 5 a 15 años con una historia de rinoconjuntivitis alérgica inducida por polen de bétula, la SLIT con extracto de bétula resultó en una reducción significativa de la puntuación de los síntomas y en el uso de medicamentos. El tratamiento fue bien tolerado.

En un estudio reciente con 72 pacientes realizado por nuestro grupo se observó que el grupo que recibió SCIT con *D. pteronyssinus*, asociado a extractos bacterianos, presentó una tendencia a un menor número de efectos colaterales sistémicos en relación al grupo que recibió extracto aislado de Dpt. Es posible hacer la hipótesis de que un estímulo Th1 inducido por extractos bacterianos pueda ser responsable por la protección de los pacientes de ese grupo, cuando comparado con el grupo que utilizó extracto total de *D. pteronyssinus*. Hubo una mejoría de la puntuación de los síntomas y en el uso de medicamentos en ambos grupos.

### **Conclusiones**

La IT específica con alérgenos ha demostrado ser altamente eficaz en determinados pacientes con enfermedad mediada por anticuerpos IgE, particularmente en la alergia respiratoria, cuando realizada apropiadamente.

En los últimos años, la SLIT ha presentado resultados bastante prometedores, especialmente con alérgenos de pólenes y ácaros. Podría convertirse en la IT del futuro pues tiene una eficacia y seguridad adecuadas y es de fácil aplicación particularmente en los niños.

### **Lecturas recomendadas**

1. Huggins JL, Looney RJ. Allergen immunotherapy, American Family Physician, Kansas City, v. 70, n. 4, p. 689-696, 2004.
2. Nelson HS. The use of standardized extracts in allergen immunotherapy. The Journal of Allergy and Clinical Immunology, St. Louis, v. 106, n. 1, p. 41-45, 2000.
3. Olaguibel JM, Alvares-Puebla MJ. Efficacy of sublingual allergen vaccination for respiratory allergy in children. Conclusions from one meta-analysis. Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology, Barcelona, v. 15, n. 1, p. 9-16, 2005.
4. Valenta R. The future of antigen-specific Immunotherapy of Allergy, Nature Reviews Immunology, London, v. 2, n. 6, p. 446-453, 2002.
5. Wilson DR, Lima MT, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. Allergy, Copenhagen, v. 60, n. 1, p. 4-12, 2005.