

HACIA UN MEJOR CONTROL DE NUESTROS PACIENTES CON ASMA

Manuel Alcántara Villar
(Coordinador)



un
i Universidad
Internacional
de Andalucía
A

CAPÍTULO 4

INMUNOTERAPIA CON ALÉRGENOS PARA EL ASMA BRONQUIAL

ALFONSO MIRANDA PÁEZ
*FEA Alergología Unidad de Alergología.
Complejo Hospitalario Carlos Haya de Málaga*

1. Introducción

El tratamiento inmunoterápico, o inmunoterapia (IMT) con alérgenos inhalantes, aeroalérgenos (AA) en las enfermedades respiratorias alérgicas, fundamentalmente de Rinoconjuntivitis y/o Asma Bronquial, consiste en la adecuada administración, de cantidades crecientes de extractos de alérgenos, lo que en la actualidad se puede llevar a cabo por vías diversas, en pacientes afectados de estas patologías, desencadenadas por la inhalación de esos alérgenos, con la finalidad, de conseguir modificar la respuesta del paciente a tales AA, lo que traduce, en una mejoría clínica de la enfermedad, en muchas veces la curación.

El Asma Bronquial es una enfermedad inmunológica de las vías aéreas (VA), que se caracteriza por una inflamación crónica de las mismas, y por Hiperreactividad Bronquial, en íntima relación con una muy compleja red de células del sistema inmune, resultado directo de la genética individual y su interacción con el medio ambiente (aeroalérgenos, agentes infecciosos y contaminación) y cuyos síntomas son episodios de sibilancias, sensación de dificultad para respirar, tos y constricción torácica.

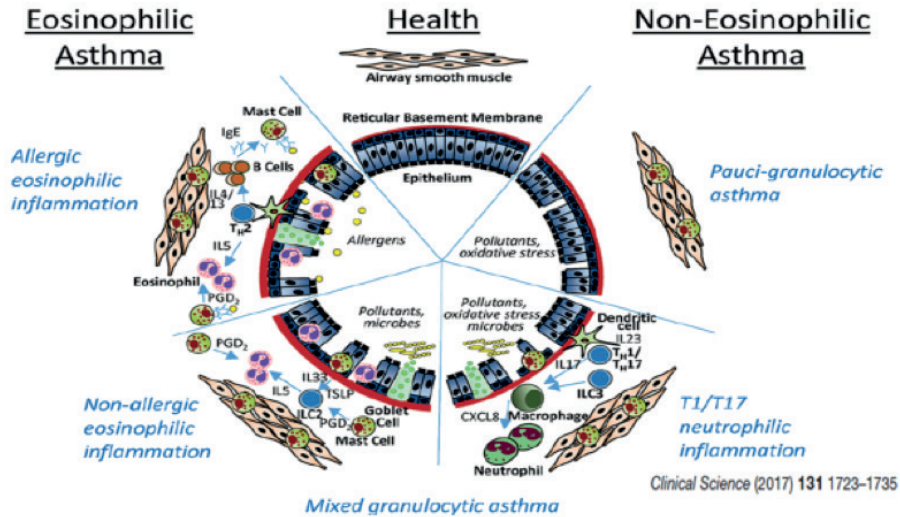


Figura 1. Se aprecia una síntesis delo fundamental de la patología del asma, así como los fenotipos y endotipos fundamentales. En la mayoría de los casos se trata de una inflamación alérgica en mayor o menor grado eosinofílica; existiendo a veces inflamación mixta, y más raramente Asma con predominio de inflamación neutrofílica, incluso pauci-granulocítica , con poco componente de células inflamatoria.

En el asma, existe un componente inflamatorio, con variabilidad en cuanto al tipo de células inflamatorias implicadas, como se puede observar en Figura 1, donde tal vez se haya querido simplificar demasiado. El tipo de inflamación más frecuente es la llamada T2 alta, donde el perfil dominante es la presencia de eosinófilos, y de citoquinas IL-4- IL-5 IL-13 producidas por Linfocitos TH2; en la gran mayoría de los casos, la sensibilización a aeroalérgenos (ácaros del polvo domestico, pólenes, epitelios, mohos), juega un papel etiológico fundamental. Como podemos apreciar en la figura 1 hay muchas variedades de patrones de inflamación predominante, hasta llegar, al asma cuya inflamación es tipo T1, neutrofílica, siendo los Neutrófilos los protagonistas y la IL-17 la citokina importante, incluso hay casos con muy poco componente inflamatorio, denominándose, Asma pauci-granulocítica. (1)

Los factores que pueden desencadenar mayor o menor numero crisis de broncoespasmo y sus subsiguientes ingresos hospitalarios a veces, en los pacientes asmáticos son variados, desde las infecciones respiratorias por virus, incluso

bacterias, hasta incluso una menor tasa de exposición solar (2), a este respecto hay un estudio reciente que demuestra que a mayor exposición solar menor número de ingresos, en niños. La exposición a aeroalergenos, sigue constituyendo lo más importante. Cuando los alérgenos son inhalados por la vía respiratoria, penetran a través de las mucosas nasal y bronquial, lo que en individuos genéticamente susceptibles, con la colaboración indispensable de las células dendríticas (DC), auténticos directores de todo este proceso, conduce a la diferenciación de linfocitos nativos, en Linfocitos TH2 productores de citoquinas que inducirán tanto la producción de IgE alérgeno específica por los Linfocitos B (B cell), como la participación de células inflamatorias (eosinófilos y otras), responsables todos en última instancia de la inflamación alérgica. Es un proceso paulatino, donde la el alérgeno va siendo procesado por las DC en cantidades inicialmente muy pequeñas. La IgE específica producida, se combinará con los receptores de alta afinidad existentes en la membrana celular de Mastocitos y Basófilos, quedando estas células en disposición de ser “degranuladas” si nuevas penetraciones de alérgenos se produjesen, y estos se combinarían con esas moléculas de IgE ya fijadas en los mencionados receptores.

En los últimos 100 años se han venido sucediendo con carácter creciente, la realización de ensayos clínicos de inmunoterapia con aeroalergenos (IA) controlados con placebo en rinoconjuntivitis y asma alérgicas de tal manera que en la actualidad es considerado por la Organización Mundial de la Salud, como el único tratamiento capaz de modificar el curso natural de las enfermedades alérgicas, pudiendo también impedir el desarrollo de asma bronquial en pacientes con rinitis alérgica. (3)

Desde principios del siglo XX, sin haber sido descubierta aún la IgE, Inmunoglobulina responsable por excelencia de la patología alérgica respiratoria, por el matrimonio japonés Ishizaka en 1966, Leonard Noon, observó y posteriormente publicó en la prestigiosa revista Lancet, que la inoculación de extracto de polen de gramíneas, en pacientes afectados de Fiebre del Heno, conseguía prevenir los síntomas de dicha enfermedad.(4) Desde entonces se ha venido desarrollando diferentes estrategias de IA, en cuanto a vías de administración, llegando así desde la vía subcutánea clásica, a la sublingual de los últimos años; y así mismo se han venido mejorando la calidad de los productos empleados, pasando de extractos nativos cada vez más purificados, a extractos modificados, polimerizados, con menores posibilidades de ocasionar reacciones adversas, y mejorando su eficacia.

2. Mecanismos de acción de la Inmunoterapia con aeroalergenos.

La administración de extractos alergénicos en pacientes afectados de rinoconjuntivitis o asma en los que sospechemos un papel etiológicamente determinante de los mismos, conduce a una marcada disminución en la sensibilización a ellos. En estos procesos, al disminuir en lo posible, incluso en muchos del caso hacer desaparecer estas sensibilizaciones, implica aminorar o erradicar estos factores etiológicos desencadenantes, causa fundamental de la enfermedad. El mecanismo de acción es el mismo en la rinitis como en el asma.

La IA produce una amplia cascada de cambios inmunológicos que veremos descritos a continuación, tanto en las células T y B (que se comentaran más adelante) y que se traducen en una clara y pronta disminución de la reactividad al alérgeno (14); a nivel cutáneo (Figura 2), observándose una disminución en el crecimiento de pápula en los test cutáneos con acaro (no así con extracto de gato, con el que los pacientes no fueron tratados); así mismo el cambio se aprecia en mucosas, con una menor respuesta en el test de provocación nasal con ácaros (Figura 3).

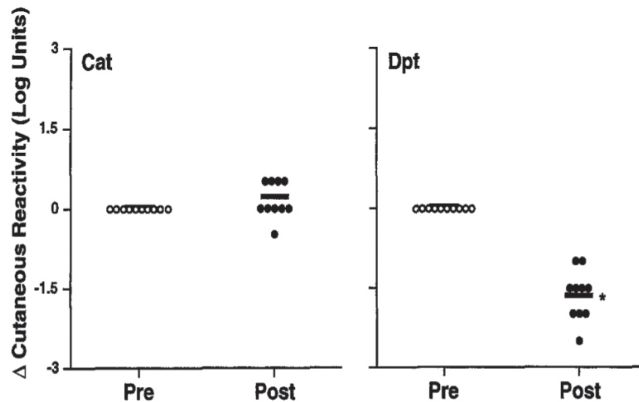


FIG. 1. RIT decreases allergen-specific cutaneous reactivity. Ten subjects underwent skin testing with Dpt and cat extracts in increments of 1/2 log unit (range, 1 to 10,000 AU/ml). Subjects were tested before RIT and after maintenance doses were reached. Expressed along the y axis is change in log concentration of extract after RIT that elicited a positive skin test response. * $p < 0.01$ compared with pretreatment levels.

Figura 2. En dos grupos de 10 pacientes alérgicos ácaros y gato, que fueron tratado con extracto de Dp; se aprecia un descenso de reactividad cutánea al alcanzar dosis de mantenimiento- en 4 semanas-, en el alérgeno tratado (Dp) y no así en el no tratado (gato) ($p < 0,01$ comparado con situación pretratamiento).

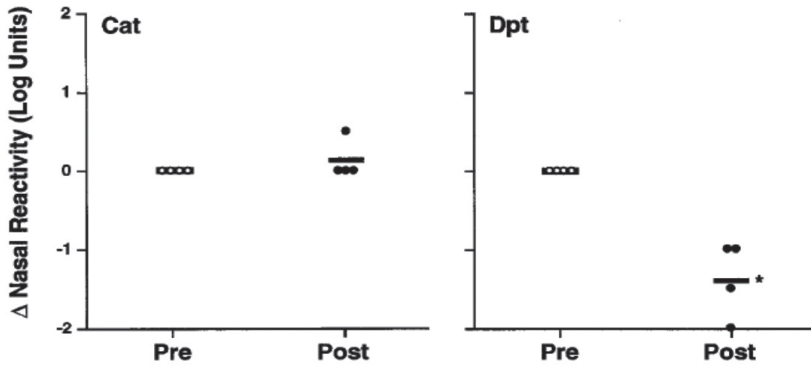


Figura 3. A las 4 semanas, ya alcanzado el nivel de dosis de mantenimiento, la reactividad nasal, valorada por test de provocación nasal, disminuye significativamente ($p < 0.001$) con ácaros, y no con gato (extracto con el que no fueron tratados).

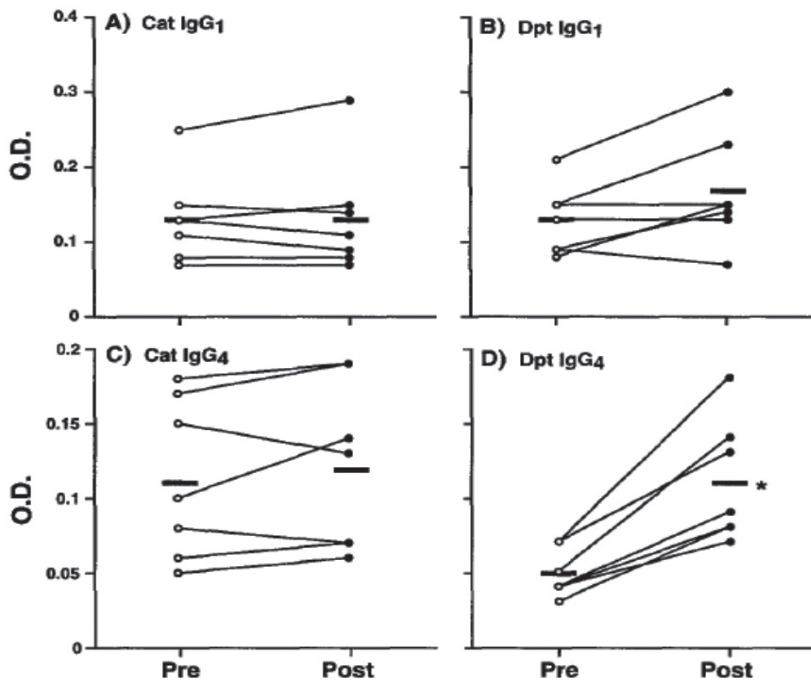


Figura 3. Notable aumento de IgG1 e IgG4 (Ac bloqueantes) específica a ácaros y no a gato ($p < 0,001$).

A nivel sérico se detecta un aumento de producción de anticuerpos IgG4 contra el alérgenos con el que fueron tratados los pacientes. (Figura 4).

En unos de los primeros ensayos clínicos realizados en pacientes asmáticos por alergia a los ácaros del polvo domestico con alérgoide , también se pone de manifiesto como un mecanismo de acción principal, la disminución de la hiperreactividad de la mucosa bronquial, tanto especifica como inespecifica.(9)

Tal como se puede apreciar en la figura 5, la exposición de forma natural a aeroalergenos es en pequeñas cantidades, lo que conduce a “sensibilización”, tras procesamiento del mismo por las CD, en inducción de respuesta TH2, que en resumen es la “respuesta alérgica”. Ahora bien la administración de alérgeno, siguiendo una determinada estrategia, consistente en dar unas cantidades inicialmente no tan pequeñas, induce un procesamiento diferente por parte de las DC, que conduce a una diferenciación por parte de las Células T nativas, hacia Células T reguladoras (CT reg), fundamentales para inducir un estado de tolerancia hacia el alérgeno. Estas CTreg expresan moléculas FOXP3 (Forkhead box protéin 3) en su membrana. Pero hoy día se ha demostrado que las propias CD en la IA, producen las mencionadas moléculas FOXP3, que desarrollan su efecto inhibitorio sobre la señal de transcripción STAT6 de membrana, que facilitarí la producción de IL-4, que a su vez abre el paso a la producción de IgE específica; la acción supresora de estas moléculas producidas por las CD sobre la respuesta alérgica se ha demostrado recientemente en ratones sensibilizados con ovalbumina. (4,5,18)

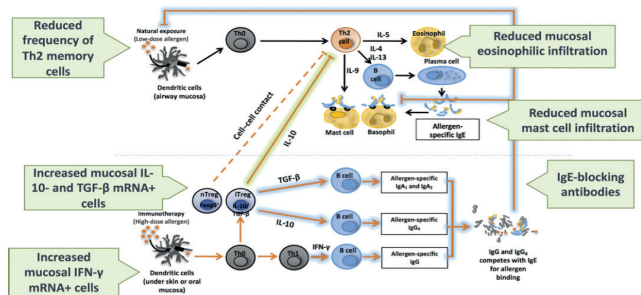


Figura 5. Mecanismos de acción de la IA. Señalados con grandes flechas en verde , los sitios de acción de acción inhibitoria de la IA , en las respuesta alérgica. Otro mecanismo demostrado de acción de IA ,es inducción de apoptosis ene los linfocitos TH2, contribuyendo de esas manera también a la tolerancia al alérgeno(5). Esto es en resumen la esencia de lo que ocurre, naturalmente con la participación de una compleja red de moléculas efectoras e inhibitorias, que podemos ver en la figura 2.(ref hoffman.).

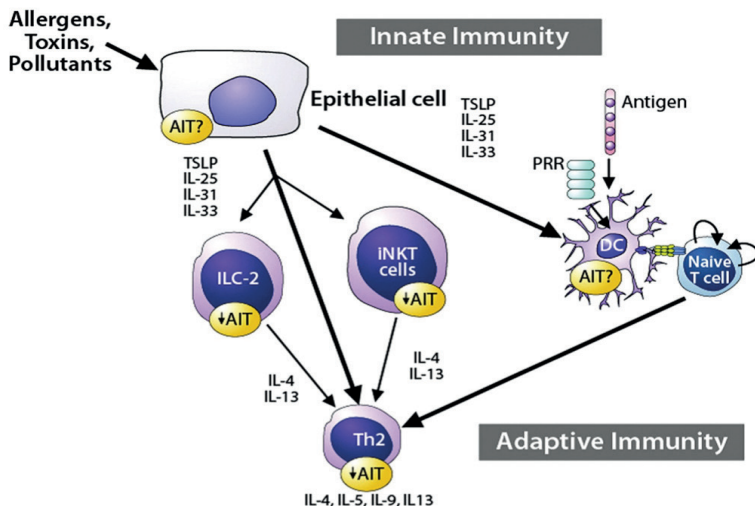


Figura 6. las células Epiteliales del árbol respiratorios juegan un importante papel, produciendo citoquinas altamente proinflamatorias y que colaboran con otras contribuyendo a la respuesta inflamatoria junto a INKT cells-Celulas Natural Killer- y a ILC-2 -Células Linfoides innatas.

La IA también interviene aminorando la respuesta proinflamatoria de las células epiteliales del árbol bronquial; estas contribuyen al aumento de linfocitos TH2, produciendo citoquinas (IL-25, IL-31,IL-33 y en especial como la Lipoproteína del estroma tiroideo-TSLP-. Toda esta producción de moléculas inflamatorias es disminuida por la IA. Alguna de ellas con TSLP, está altamente implicada en el llamado “remodelado” de la vía aérea, de nefastas consecuencias a medio y largo plazo.(6)

Otro mecanismo de acción demostrado en la IA, es la inducción de apoptosis en los linfocitos TH2, lo que junto con los mecanismos vistos anteriormente, contribuye a inducir tolerancia inmunológica al alérgeno. (7)

3. Eficacia de la IA en el Asma Bronquial alérgica

En los últimos dos siglos, la IA en el asma y la rinitis alérgicas, con eficacia; en el curso de los años, diferentes vías de administración se ha venido utilizando, desde la más habituales, subcutánea y sublingual, de amplio uso en la actualidad, hasta

otras, aún en fase experimental como, la vía intralinfática. En la figura 7 puede apreciarse la cronología que ha seguido la IA desde 1911, hasta la actualidad, destacando eventos como su inclusión en la Agencia Europea del Medicamento (EMA, 2008), o la aparición de IA en tabletas (Grazax, extracto de polen de gramíneas, *Phleum pratensis*). (4)

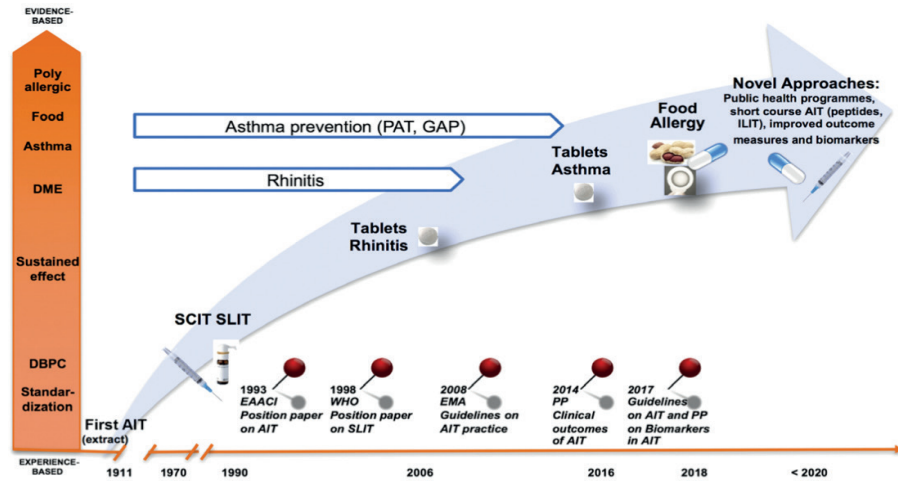


Figura 7. Evolución de la IA , con sus distintas alternativas. AIT allergene immunotherapy. DME, disease modifying effect. DBPC , doble ciego comprado con placebo. GAP, estudio de Grazax en la prevención del asma. EMA, Agencia Europea del Medicamento. EAACI, Academia Europea de Asma y alergia. ILIT, inmunoterapia intralinfática. WHO, Organización Mundial de la Salud.

Una larga lista de ensayos clínicos y metaanálisis sobre IA controlada a doble ciego con placebo en rinitis y asma, realizados fundamentalmente en las últimas décadas, no dejan lugar a la duda, acerca de eficacia seguridad, de este tratamiento en la enfermedad respiratoria alérgica, tanto administrada por vía subcutánea (SCIT) como sublingual (SLIT). (4)

La mayoría de los estudios de eficacia están realizados con pólenes de gramíneas y ácaros del polvo doméstico, pero los hay prácticamente con todo tipo de aeroalérgenos. Muy recientemente se ha demostrado la eficacia en pacientes con rinitis y asma por sensibilización a *Alternaria*, de IMT con Alt a1, alérgeno mayor de este mohó y con importante reactividad cruzada con otros muchos. (19)

El primer gran metaanálisis que demostraba la eficacia de la IA en el asma se publicó en 1995 en la prestigiosa revista de Neumología, *American Journal Respiratory Critical Care Medicine*, realizado sobre 20 ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo, publicados entre 1954 y 1990, demostrándose mejoría de los síntomas asmáticos, de las Pruebas Funcionales Respiratorias (FEV1), en la Hiperreactividad bronquial Inespecífica, y así como en los requerimientos de medicación antiasmática por parte de los pacientes (15).

Con posterioridad el mismo autor ha venido publicando varias actualizaciones con metaanálisis realizados sobre bastantes más ensayos clínicos, así el de 2010 (7) incluye 88 ensayos clínicos, con 3792 pacientes asmáticos, y realizados con ácaros (41), pólenes (27) epitelios (10) hongos (2) y látex (2), y algunos con varios alérgenos (16).

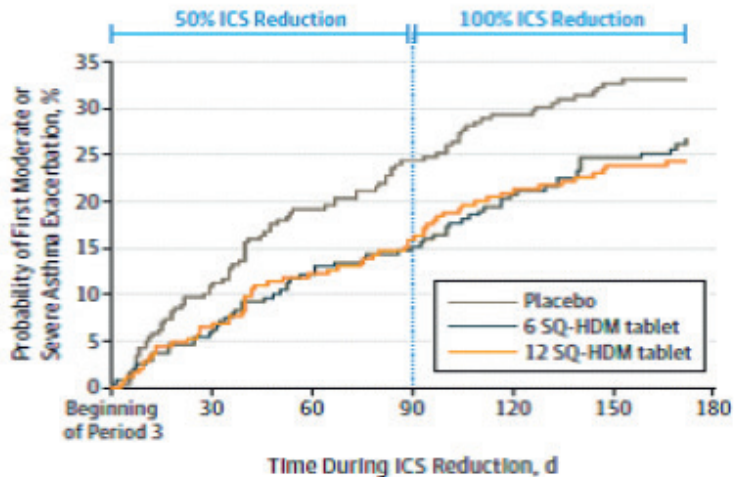
La mayoría de los estudios incluidos en estos metaanálisis están realizados con extractos alergénicos nativos, pero en los últimos 10 años son múltiples los ensayos publicados con extractos alergénicos modificados (Alergoïdes, es decir extractos polimerizados que conservan buena parte de su inmunogenicidad pero no así la alergenicidad) consigue niveles de tolerancia a alérgenos en la vía respiratoria, tales que para conseguir los efectos nocivos, previos al tratamiento haya que aumentar varias veces la concentración de los mismos, además de considerables mejorías en cuanto a síntomas asmáticos y uso de medicación (9).

Un aspecto bastante importante acerca de la reducción en la medicación necesaria para el control de la enfermedad en los niños asmáticos, es que estos pueden disminuir significativamente la cantidad de esteroides inhalados, medicación que en estas fases tempranas de crecimiento, tiene acción negativa, como se sabe (10).

La IA administrada por vía sublingual (SLIT) también ha demostrado una alta eficacia, así recientemente en un estudio llevado a cabo con extracto de ácaros del polvo doméstico en tabletas, en pacientes con asma a los que se ha iniciado una reducción del tratamiento con esteroides inhalados, se demuestra una significativa disminución de la probabilidad de desarrollar exacerbaciones graves o moderadas, en los pacientes de grupo de tratamiento activo en comparación con placebo. (11)

Este estudio, deberá ser incluido como un acontecimiento de la mayor importancia, en la historia de la IA, dado que por primera vez, tras la publicación del mismo la GINA (Global Initiative for Asthma), incluye y recomienda la utilización de IA en el asma moderada y leve, en su actualización de 2017. (17)

Figure 2. Probability of Having the First Moderate or Severe Asthma Exacerbation in the Full Analysis Set



No. at risk							
Placebo	257	228	200	188	171	163	109
6 SQ-HDM tablet	237	224	207	201	187	171	122
12 SQ-HDM tablet	248	228	214	207	189	180	121

ICS indicates inhaled corticosteroid. The biological activity of the house dust mite sublingual allergen immunotherapy tablet is related to the activity of the allergens and is expressed in the unit SQ-HDM. At the end of the 6-month efficacy assessment period, the 6 SQ-HDM and 12 SQ-HDM tablets significantly reduced the risk of a moderate or severe asthma exacerbation compared with placebo (hazard ratios: 0.69 [95% CI, 0.49-0.96] for the 6 SQ-HDM group, $P = .03$, and 0.66 [95% CI, 0.47-0.93] for the 12 SQ-HDM group, $P = .02$; absolute risk for first exacerbation: 24% for the 6 SQ-HDM group [$n = 62$], 24% for the 12 SQ-HDM group [$n = 59$], 33% for the placebo group [$n = 83$]; risk difference vs placebo: 9% [95% CI, 1%-15%] for the 6 SQ-HDM group and 10% [95% CI, 2%-16%] for the 12 SQ-HDM group). There was no significant difference between the 2 active groups (hazard ratio, 0.96 [95% CI, 0.68-1.37], $P = .84$).

Figura 8. En tres grupos de pacientes con asma moderada, previamente en tratamiento con esteroides inhalados, en los que se hace una reducción de medicación, se aprecia como la probabilidad de padecer una primera exacerbación es significativamente menos en los dos grupos tratado con SLIT tabletas a dos concentraciones distintas ($p=0.02$ y $p=0.03$) que en de placebo.

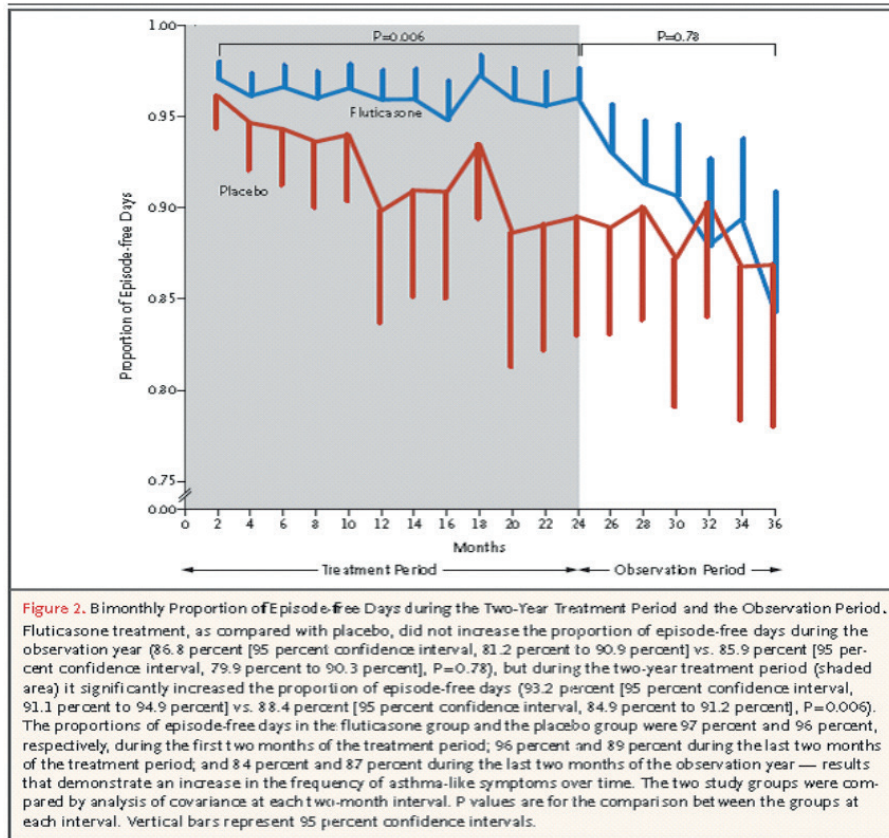


Figura 9. En esta grafica se aprecia como cuando cesa el tratamiento corticoide, la mejoría en cuanto a proporción libre de síntomas asmáticos, disminuye hasta ser similar a la del placebo.

El tratamiento con corticoides inhalados, en cambio no modifica la evolución del asma; contribuyen notablemente al control del asma mientras los utiliza el paciente; en este sentido, en un estudio de seguimiento de 285 niños asmáticos durante dos años, la notable mejoría alcanzada por el grupo tratado con fluticasona, en ese periodo en referencia con el grupo control, desaparece tras dejar el corticoide, asemejándose al grupo tratado con placebo. (8)

4. Consideraciones finales

El curso natural de la enfermedad respiratoria alérgica, tanto rinoconjuntivitis como asma bronquial perenne o estacional, es hacia la cronicidad, salvo en el muy hipotético caso de que el alérgeno causante fuese erradicado, algo en la mayoría de los casos, no factible.

En el asma la cronicidad implica aumento de exacerbaciones responsables de remodelado de la vía aérea, que conduce a un progresivo deterioro de la función pulmonar (disminución de capacidad pulmonar). Todo esto se acompaña de notable pérdida de la calidad de vida de los pacientes y un muy considerable incremento en los costos sanitarios tanto directos como Indirectos.

La IA es el único tratamiento capaz de alterar esta evolución negativa, dado que evitar la exposición a los alérgenos de manera absoluta no es una opción siempre posible. Cuando el tratamiento es instaurado de manera temprana, en la mayoría de los casos la enfermedad o desaparece o queda relegada a episodios de escasa relevancia. Hay que tener en cuenta que la mayoría de los pacientes asmáticos alérgicos son leves (en más del 80% de los casos) o moderados, y con un tratamiento inmunoterápico bien indicado, dejarían de serlo.

También hay que saber que la IA en la actualidad es mucho mejor que hace décadas, disponiendo de extracto mejores, como los polimerizados o Alergoides, que, conservando su inmunogenicidad, para estimular a los linfocitos, y modificar su respuesta, han perdido una buena parte de su alergenidad, con una reducción muy importante de efectos adversos; además como se ha comentado los tratamientos con tabletas sublinguales son de una eficacia extraordinaria.

5. Bibliografía

- 1) RUSSELL RJ, BRIGHTLING C. (2017) «Review Article Pathogenesis of asthma: medicine implications for precision», *Clinical Science* 131, pp. 1723–1735.
- 2) DAVIES R, GILCHRIST F, SAUNDERS A et als. (2017) «Annual hospitalization rates for children with asthma are inversely associated with total hours of sunshine in English regions», *Clinical & Experimental Allergy* 47, pp. 838-840.

- 3) BOUSQUET J, LOCKEY R.F, MALLING H.J. (1998). «World Health Organization. Position Paper: Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases», *Allergy* 44, pp. 2-42.
- 4) DURHAM S, LEUNG D. (2011). «One hundred years of allergen immunotherapy: Time to ring the changes», *J Allergy Clin Immunol* 127 pp:3-7.
- 5) LIU XY et als. . (2017) «Forkhead box protein-3 (Foxp3)-producing dendritic cells suppress allergic response», *Allergy* 72, pp. 908–917.
- 6) JUTEL M., AGACHE I., BONINI S., BURKS W., CALDERON M. et als. (2016) «International Consensus on Allergen Immunotherapy II: Mechanisms, standardization and pharmacoeconomics», *J Allergy Clin Immunol* 137, pp. 358-68.
- 7) GUERRA F, CARRACEDO J, SOLANA-LARA R et als. (2001) «Th2 Lymphocytes from atopic patients treated with immunotherapy undergo rapid apoptosis after culture with specific allergens», *J Allergy Clin Immunol* 107, pp.647-53.
- 8) Guilbert T, Morgan W, Zeigert R, et als. Long-Term Inhaled Corticosteroids in Preschool children at High Risk for Athsma. *N Engl J Med* . 2006;354:1985-97.
- 9) AMEAL, A., et als. (2005). «Double-blind and placebo-controlled study to assess efficacy and safety of a modified allergen extract of *Dermatophagoides pteronyssinus* in allergic asthma», *Allergy* 60(9), pp.1178-1183.
- 10) ZIELEN, S., KARDOS, P., MADONINI, E. (2010). «Steroid-sparing effects with allergen-specific immunotherapy in children with asthma: a randomized controlled trial», *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 126(5), pp. 942-949.
- 11) VIRCHOW, J. C., et als. (2016). «Efficacy of a house dust mite sublingual allergen immunotherapy tablet in adults with allergic asthma: a randomized clinical trial», *Jama*, 315(16), pp. 1715-1725.
- 12) CALDERON, M. A., et als. (2012). «Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship with the safety profile», *Allergy*, 67(3), pp.302-311.
- 13) DURHAM S, WALKER S, VARGA E, et als. (1999). «Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy», *N Engl J Med* 341, pp. 468-75.
- 14) LACK G., NELSON H., AMRAN D. et als. (1997) «Rush immunotherapy results in allergen-specific alterations in lymphocyte function and interferon- γ production in CD4+ T cells», *J Allergy J Immunol* 99, pp. 530-8.

- 15) ABRAMSON M.J. (1995.). «Is allergen immunotherapy effective in asthma?-A meta-analysis of randomized controlled trial», *Am J Respir Crit Car Med* 151, pp. 969-74.
- 16) ABRAMSON M.J., (2005). «Inyección allergen immunotherapy for asthma (Review) », *The Cochrane Collaboration*.
- 17) Global Initiative for Asthma 2017; Box 3-5(1/8).
- 18) HOFFMANN H.J., et als (2017). «Novel approaches and perspectives in allergen immunotherapy», *Allergy* 72, pp. 1022-34.
- 19) TABAR A.I., et als. (2019). «Double-Blind, randomized, placebo-controlled tria of allergen-specific immunotherapy wirh the major allergen Alt a1», *J allergy Clin Immunol* 144, pp. 216-23.