

Nuevas fronteras en el tratamiento de las enfermedades alérgicas respiratorias



Manuel Alcántara Villar (coordinador)

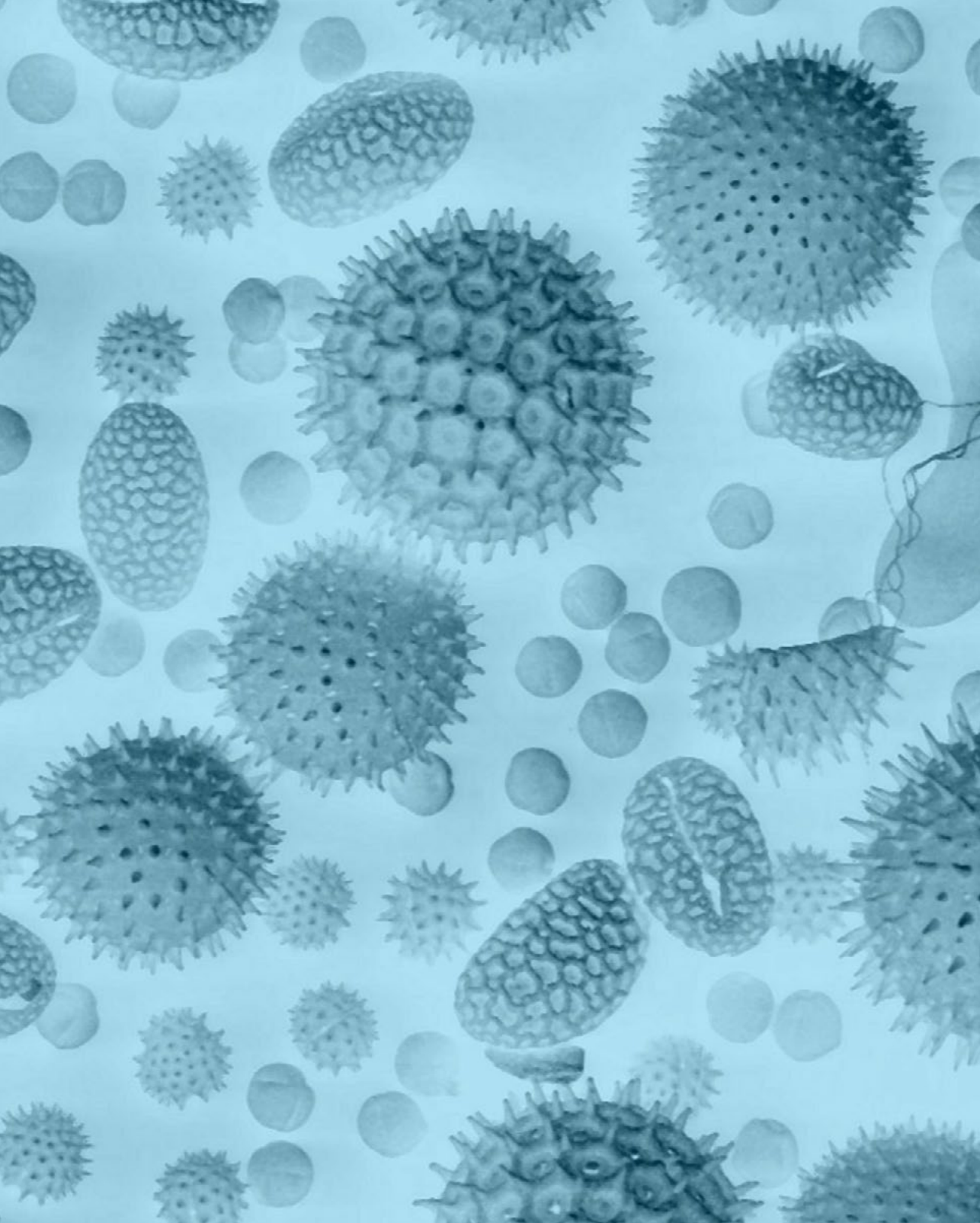


Capítulo 14

Eficacia de la inmunoterapia en el tratamiento de las enfermedades alérgicas respiratorias

Alfonso Miranda Páez

Unidad de Alergología Complejo Hospitalario
Carlos Haya de Málaga.



1. Introducción

El tratamiento inmunoterápico con alérgenos (IA) en las enfermedades respiratorias alérgicas, fundamentalmente de rinoconjuntivitis y/o asma bronquial, consiste en la adecuada administración, de extractos de alérgenos de contrastada calidad, 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.

Sin haber sido descubierta aún la IgE, inmunoglobulina responsable por excelencia de la patología alérgica respiratoria, por el matrimonio japonés Ishizaka en 1966, ya hace algo más de cien años 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.⁽¹⁾

Desde entonces se han venido sucediendo con carácter creciente, ensayos clínicos de 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.⁽²⁾

A lo largo de estos cien años 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 determinante en estos procesos,

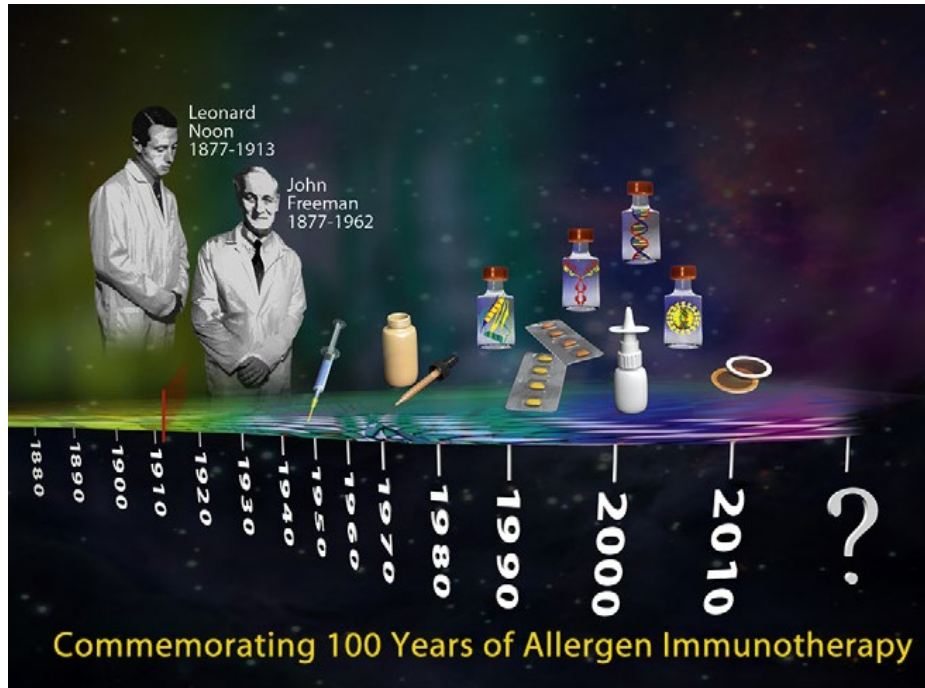


Figura 1. Esquema evolutivo de la IA en el último siglo.

las sensibilizaciones a alérgenos determinados, pretende, disminuir en lo posible, incluso hacer desaparecer, estas sensibilizaciones, consiguiendo así aminorar o erradicar estos factores etiológicos desencadenantes, causa fundamental de la enfermedad.

La IA produce una amplia cascada de cambios inmunológicos (Figura 2A y B) en las células T y B que se traducen en disminución de la reactividad al alérgeno, tanto a nivel cutáneo (Figura 3) como en mucosas así como en producción de anticuerpos IgG4 anti alérgeno.

La penetración de alérgenos en la vía respiratoria de individuos genéticamente susceptibles, con la colaboración indispensable de las células dendríticas (DC),

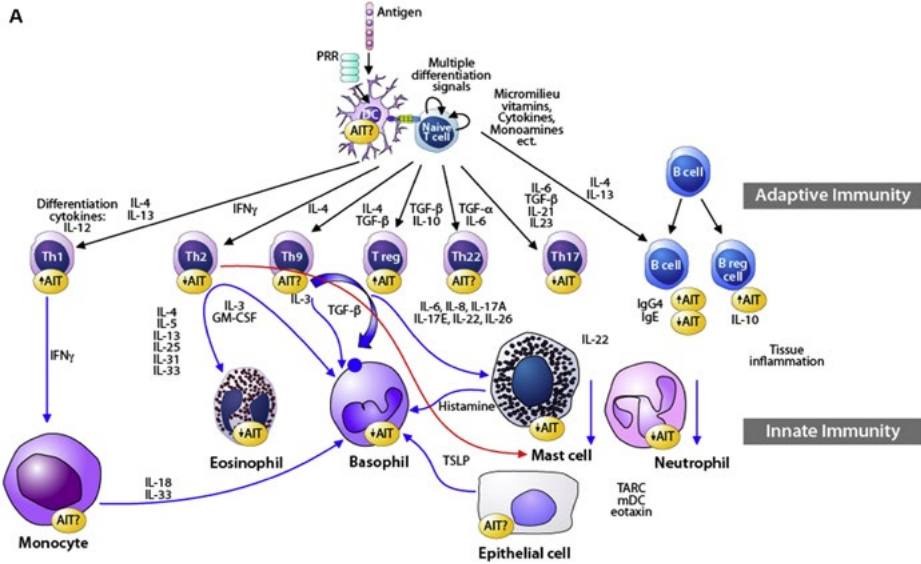


Figura 2A. Se puede apreciar en el esquema como el antígeno, es procesado por células dendríticas (DC), y dependiendo de sus características (polisacárido de pared bacteriana, acaro, polen etc.), estas, inducirán diferentes diferenciaciones en las células T nativas (Naive TC), que por medio de producción de diversas citoquinas, actuarán sobre células efectoras de respuestas alérgicas. A su vez en circuitos amarillos pueden apreciarse potenciales acciones de la IA, fundamentalmente la generación de células T reguladoras (Treg), de células B productoras de IgG4, y Células TH1 productoras de gamma Interferón. TSLP (linfopoyetina estromal tímica)

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 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 combinasen con esas moléculas de IgE ya fijadas en los mencionados receptores.

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 (CTreg), fundamentales para

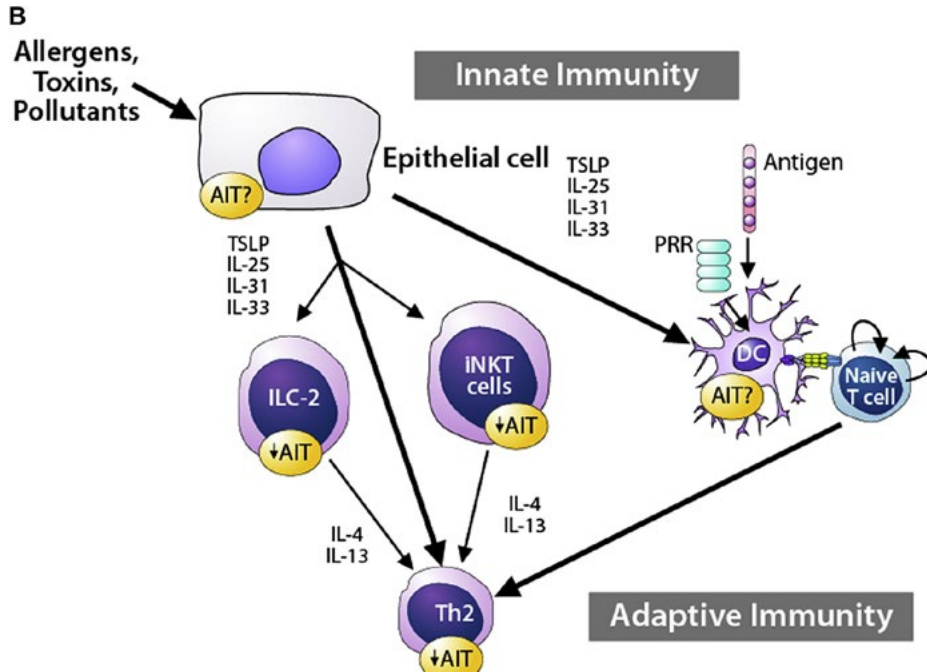


Figura 2B. las células Epiteliales del árbol respiratorios juegan un importante papel, produciendo citoquinas altamente proinflamatorias y que “colaboran con otras mencionadas en Figura 2 ,y contribuyen a la respuesta inflamatoria alérgica. INKT cells-Celulas Natural Killer. ILC-2 -Células Linfoides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

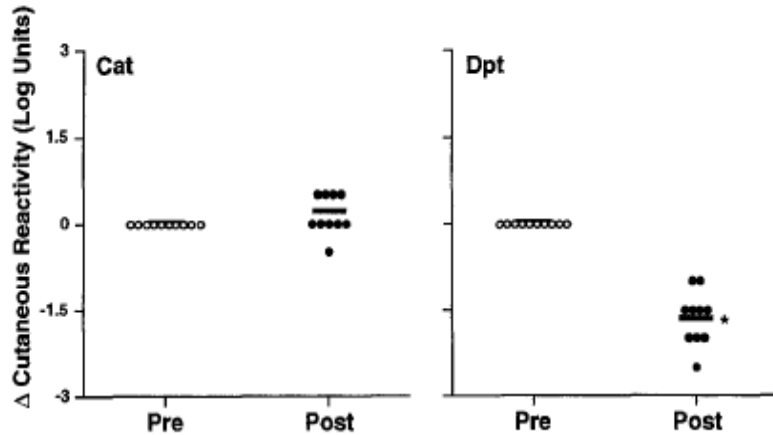


Figura 3. Se aprecia una clara disminución de la reactividad cutánea antes y después de IA, en este caso con ácaros($p < 0.01$)

inducir un estado de tolerancia hacia el alérgeno. Estas CTreg expresan moléculas FOXP3 (Forkhead box proteína 3) en su membrana.

También se demostró que la IA induce apoptosis de los linfocitos TH2, contribuyendo de esa 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.

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 consecuencia a medio y largo plazo.

3. Eficacia de la IA en el Asma Bronquial y la Rinitis alérgicas

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, a cerca de eficacia seguridad, de este tratamiento en la enfermedad respiratoria alérgica, tanto administrada por vía subcutánea (SCIT) como sublingual(SLIT).

La mayoría de los estudios de eficacia están realizados con pólenes de gramíneas y ácaros del polvo domestico, pero los hay prácticamente con todo tipo de aeroalergenos.

Hay múltiples evidencias sobre la eficacia de IA en rinitis alérgica, incluso de la persistencia de su efecto en el paso de los años ⁽¹²⁾.

El primer gran metaanálisis que demostraba la eficacia de la IA en el asma se publicó en 1995 en la prestigiosa de Neumología, American Jornal Respiratorio Criticar Cara 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, así como en los requerimientos de medicación antiasmática por parte de los pacientes ⁽⁶⁾.

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.

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 (Alergoides, 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 u uso de medicación ⁽⁸⁾.

Un aspecto bastante importante a cerca 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 en estas fases tempranas de crecimiento, tiene acción negativa, como se sabe ⁽⁹⁾.

La IA administrada por vía sublingual (SLIT) también ha demostrado una alta eficacia tanto en el asma bronquial como en la rinitis alérgica ⁽¹⁰⁾; muy recientemente en un estudio llevado a cabo con extracto de ácaros del polvo domestico 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⁾

Hay múltiples evidencias sobre la eficacia de IA en rinitis alérgica, incluso de la persistencia de su efecto en el paso de los años ⁽¹²⁾.

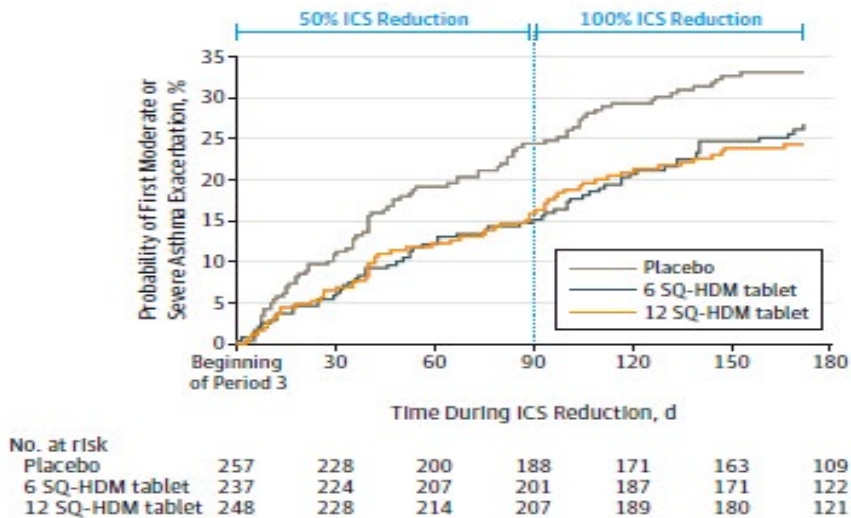


Figura 4. En tres grupos de pacientes con asma moderada, previamente en tratamiento con esteroides inhalados, en los que se hace una reducción de medicación, se aprecia como la probabilidad de padecer una primera exacerbación es significativamente menos en los dos grupos tratado con SLIT tabletas a dos concentraciones distintas ($p=0.02$ y $p=0.03$) que en de placebo.

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 caso de la rinitis la cronicidad conlleva remodelado de la anatomía de las fosas nasales (hipertrofia de cornetes) que a largo plazo ocasionará obstrucción nasal pertinaz de difícil control con medicamentos, y subsidiaria en la mayoría de casos de cirugía; complicaciones como anosmia u otitis son bastante frecuentes. En el asma la cronicidad implica aumento de exacerbaciones responsable entre otras cosas de un paralelo 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 al alérgeno 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 desaparece o queda relegada a episodios de escasa relevancia. Hay que tener en cuenta que la mayoría de los paciente asmáticos alérgicos son leves (en más del 80% de los casos) o moderados, y con un tratamiento inmunoterápico bien indicado, dejarían de serlo.

5. Bibliografía

- 1) Durham S, Leung D. (2011). «One hundred years of allergen immunotherapy: Time to ring the changes», *J Allergy Clin Immunol* 127 pp:3-7.
- 2) 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.

- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) ABRAMSON, M J., PUY, R. M., WEINER, J. M. (2003). Allergen immunotherapy for asthma. The Cochrane Library.
- 8) 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.
- 9) 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⁽⁶⁾, pp. 942-949.
- 10) 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.
- 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) 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.