

# INMUNOTERAPIA EN EL ASMA BRONQUIAL

F. Duce Gracia

Servicio de Neumología. Hospital Clínico. Zaragoza.

La inmunoterapia es un método terapéutico basado en la administración de cantidades crecientes de antígeno (alergeno), hasta llegar a una dosis de mantenimiento, con el fin de mejorar la tolerancia del paciente al alergeno. Para conseguir un efecto adecuado, la dosis de mantenimiento debería ser óptima y administrada durante dos años como mínimo. La inmunoterapia (IT), cuando se usa de manera adecuada, es una forma de tratar una enfermedad alérgica mediada por IgE.

Desde hace más de 70 años se viene utilizando la IT en el tratamiento del asma bronquial. Siempre ha sido cuestionado el uso y abuso de la IT en la práctica clínica diaria; diversos especialistas no alergólogos han sido sumamente críticos con esta terapéutica. Últimamente las muertes producidas por este tratamiento en Europa y especialmente en Gran Bretaña han hecho más patente la necesidad de crear una guía con información práctica para fijar las indicaciones de los extractos alérgicos y controlar sus resultados y efectos secundarios<sup>1-3</sup>.

El principal factor determinante del uso frecuente de la IT es la experiencia acumulada por numerosos clínicos desde su aplicación, pero ha sido en las dos últimas décadas cuando se han publicado informes de estudios controlados con placebo y que nos han permitido conocer con que alergenos y metodología se podía realizar una IT correcta, siempre que estuviese precedida de una indicación precisa<sup>4,6</sup>, y con que productos se hacía una terapéutica sin el menor rigor científico<sup>5-7</sup>.

Numerosos informes han permitido conocer las alteraciones inmunológicas inducidas por la inmunoterapia<sup>4,8-10</sup>. Sabemos que se produce un incremento inicial de anticuerpos IgE total y específica de alérgeno, seguido de una disminución progresiva, así como la supresión de la elevación transitoria durante la exposición alérgica estacional. Con respecto a los anticuerpos IgG se produce una elevación de los mismos frente al antígeno inyectado. Así mismo tiene lugar una disminución de la sensibilidad del basófilo al antígeno expuesto y se producen modificaciones sobre las subpoblaciones linfocitarias, disminuyendo la proliferación de linfocitos y linfoquinas frente al antígeno inmunizante. Pero todo ello no nos permite

conocer la base inmunológica en que se funda la mejoría clínica del paciente tratado. Tampoco nos sirve para pronosticar si un paciente en concreto entrará en el grupo de los que responden bien a esta terapéutica o pertenece al grupo que no se beneficiará de ella, a pesar de que inicialmente esté bien indicada<sup>11</sup>.

En mi opinión, el gran debate en torno al uso de IT en el tratamiento del asma bronquial entre diversos grupos de especialistas radica en la interpretación de las indicaciones y tipos de extractos alérgicos usados en la práctica clínica. Podemos afirmar que la IT es un tratamiento efectivo en algunos casos concretos de asma bronquial si se utiliza en condiciones óptimas, que comprenden: a) enfermedad medida por IgE; b) extractos de gran calidad; c) dosis apropiadas. Podríamos decir que se ha realizado una correcta indicación de IT cuando ésta se basa en la demostración de que el alergeno tiene una importancia relevante en los síntomas y severidad del asma bronquial (los clínicos sabemos la dificultad que esto entraña en numerosas ocasiones), así como la evaluación del riesgo relativo, inconvenientes y beneficios de la IT.

La IT no se debería prescribir a menos que se haya intentado evitar el alergeno y valorar si los síntomas mejoran cuando disminuye la exposición<sup>12-14</sup>. Con respecto a la edad del paciente en que queremos indicar IT, deberemos tener presente que antes de los cinco años implica más riesgo si se producen efectos secundarios y que la sensibilización definitiva a uno o varios alergenos determinados no está establecida. Los niños a partir de esa edad serán los más beneficiados<sup>5</sup>, pero en los adultos, incluyendo hasta una edad media, se puede hacer una correcta indicación. En la senectud, tanto por menor frecuencia del componente alérgico, como por la alteración de la respuesta inmune por la edad y que las reacciones anafilácticas son más graves, es por lo que no se debería utilizar IT en edades avanzadas.

La IT generalmente se realiza con aeroalergenos, como pólenes, ácaros, epitelios de animales. La IT con polvo de casa ha sido frecuentemente usada en el tratamiento del asma bronquial, pero en la actualidad, conociendo que el polvo doméstico se compone de



una mezcla heterogénea y no se puede estandarizar, no existe justificación para usarla<sup>5</sup>. Así mismo, los extractos bacterianos y de *Cándida albicans* fueron ampliamente usados de forma indiscriminada en el asma bronquial. No están estandarizados y estudios controlados han demostrado su ineficacia<sup>7</sup>. La IT con extractos de polvo doméstico, bacterianos y de cándida están formalmente desaconsejados, a pesar de su aceptación por parte de numerosos médicos y sufridos pacientes. La alergia al polen produce normalmente rinoconjuntivitis, en el contexto de la polinosis. Cuando la clínica se intensifica progresivamente de primavera en primavera, nos encontraríamos con una clara indicación de IT, siempre y cuando la duración de la polinización fuese de varios meses y el paciente aceptase bien el tratamiento de IT. Las especies de pólenes en que se ha demostrado la eficacia han sido las gramíneas, ambrosía, abedul y cedro de la montaña<sup>5</sup>. En nuestro medio las gramíneas, olea y parietaria son las más indicadas. Progresivamente vamos disponiendo de nuevos extractos bien estandarizados de *Plantago lanceolata*, *Artemisa vulgaris*, *Salsola kali* y *Chaenopodium albus*. En bastantes estudios controlados, realizados con extractos de alta calidad e incluyendo placebo, se ha demostrado que el asma bronquial por ácaros mejora en pacientes tratados<sup>5</sup>. La severidad del asma es un factor importante. A mayor gravedad menor es el beneficio debido a la IT. Así mismo aumenta el riesgo de que, ante una reacción anafiláctica tras la administración de una dosis, el paciente muera por insuficiencia respiratoria al aumentar de forma brusca e intensa su obstrucción bronquial. En los dos últimos años, al menos cinco pacientes de tratamiento de ácaros han fallecido en España. Pocos minutos después de la inyección del extracto alérgico presentaron reacción anafiláctica y en el contexto de ella, la agudización grave de su asma bronquial determinó muy posiblemente su muerte. En los pacientes de asma bronquial de difícil manejo, que precisan corticoides tópicos diarios y frecuentes curas de corticoides por vía oral por sus numerosas agudizaciones, no se deberá prescribir IT<sup>5,14</sup>. En el tratamiento del asma por alergia a epitelios de animales, estudios controlados realizados con IT de epitelio de gato y perro sugieren que se produce una disminución de sensibilidad del órgano de choque<sup>7,15,16</sup>, pero no hay pruebas de que el asma pueda ser controlado cuando el animal permanece en el mismo ambiente que el paciente. En algunos asmias ocupacionales por epitelios de animales (veterinarios, granjeros, trabajadores de laboratorio) puede estar indicada. Además de estos casos muy concretos de asma ocupacional por epitelios de animales, cabría hacer IT en asma ocupacional por harina de trigo, el asma de los panaderos, siempre que se haya probado que la alergia a la harina de trigo es el hecho más importante después de una prueba de provocación. Con respecto a la realización de IT con hongos, existen estudios controlados con placebo y con extractos de alta calidad que han demostrado eficacia. En la actualidad, esta IT se restringirá a ensayos controlados.

No hay pruebas *in vivo* ni *in vitro* que puedan predecir el resultado individual de la IT y la eficacia clínica sólo puede ser determinada mediante un ordenado registro en las variaciones diarias o semanales de síntomas / medicación. Podemos decir que la valoración de la eficacia clínica descansa fundamentalmente en la autoevaluación del paciente. Se deberá disponer de una documentación escrita donde podamos realizar el seguimiento de la IT en cada paciente. El objetivo será controlar la eficacia y seguridad (evitar y tratar rápidamente efectos secundarios). La realización del seguimiento de un tratamiento de IT requiere una unidad especializada; la entrega de tablas donde el paciente registre síntomas y medicación, las numerosas entrevistas necesarias para el intercambio de información y conseguir un buen cumplimiento en el registro de la evolución clínica, los controles de seguridad antes de la administración de cada dosis, la realización de métodos de laboratorio, tanto *in vivo* como *in vitro* para aproximarnos al conocimiento de la eficacia, determinan la necesidad de que existan este tipo de unidad de tratamiento de IT con localización hospitalaria. El número de pacientes controlados no puede ser muy extenso. Esta es la metódica de realización de IT en los países nórdicos.

La inyección de un material alérgico implica un riesgo potencial en los pacientes muy sensibilizados, por lo tanto hay que tomar ciertas medidas de precaución para reducir al mínimo este riesgo<sup>16,17</sup>. Gran interés tiene que el paciente esté bien informado y motivado, así como que el personal que administra IT esté adecuadamente formado y tenga experiencia para tratar de forma inmediata reacciones anafilácticas.

Podemos concluir que la IT es clínicamente eficaz en asma bronquial siempre y cuando:

- a) La sensibilidad a un alérgeno sea lo más importante en el desencadenamiento de los síntomas clínicos.
- b) Se disponga de extractos de calidad en términos de potencia y composición (correcta estandarización, medida de la actividad alérgica y buena purificación).
- c) Se realice un seguimiento de la terapéutica para intentar que sea eficaz y segura.
- d) Se informe al paciente sobre su eficacia, duración y riesgos de padecer efectos secundarios.

Está formalmente contraindicada en caso de enfermedad inmunológica grave, tumoral, así como en pacientes poco colaboradores. Solamente se realizará de forma excepcional en ancianos, niños menores de cinco años y durante el embarazo.

A medida que se obtengan mayor número de alérgenos bien estandarizados y la posibilidad de poder modificarlos para mejorar su tolerancia, podremos incrementar las dosis e intensificar la eficacia clínica disminuyendo los efectos secundarios. Con ello aumentará la posibilidad de indicar la IT en los enfermos alérgicos. Pero es fundamental la investigación sobre las modificaciones inmunológicas inducidas por la IT en relación con la eficacia clínica. Es necesario establecer parámetros predictivos que nos indiquen



qué pacientes van a responder a esta terapéutica y cuales van a ser «no respondedores» y por lo tanto no estaría indicando su empleo.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Grant IWB. Does immunotherapy have a role in the treatment of asthma? *Clin Allergy* 1986; 16: 7-16.
2. Lichtenstein LM, Valentine MD, Norman PS. A reevaluation of immunotherapy for asthma. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 657-659.
3. Patterson R, Grammer, Shaughnessy I. Immunotherapy: Parameters of assesment. *J Aller Clin Imm* 1985; 76: 394-397.
4. Salvaggio JE. Allergenic extract immunotherapy. *Chest* 1986; 90: 53s-57s.
5. Bousquet J, Michel FB. Specific immunotherapy in asthma. En: Reed CE et al. eds. *Proceeding of the XII Internacional Congress of Allergology and Clinical Immunology*, St Louis, Mosby Co 1986; 397-401.
6. Mosbech H, Dreborg S, Frolund L et al. Immunotherapy with mPEG modified and unmodified *D. pteronyssinus* extract. Clinical results in a one year double-blind study. *Ann Allergy* 1985; 55: 389-3.392.
7. Patterson R, Lieberman P, Iron JS, Pruzansky JJ, Metzger WJ, Zeis CR. Immunotherapy. En: *Allergy. Principles and practice*. Middleton E, Reed CE, Ellis EF. Ed. Toronto, Mosby Company 1983; 1.119-1.138.
8. Djurup R. The subclass nature and clinical significance of the IgG antibody response in patients undergoing allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 1985; 40: 469-473.
9. Vila M, Duce F, Larrad L. A study of IgG bloking antibodies in patients affected with respiratory allergy. *Allergol Immunopathol* 1987; 15: 43-48.
10. Tamir R, Castracane JM, Rocklin RE. Generation of suppressor cells in atopic patients during immunotherapy that modulate IgE synthesis. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79: 591-596.
11. Osterballe O, Lowenstein H, Malling HJ, Petersen BN, Weeke B. Is it possible to predict the clinical effect of immunotherapy? *Int Arch Allergy Appl Immun* 1986; 68: 286-290.
12. Aas K. Adequate clinical trials of immunotherapy. *Allergy* 1982; 37: 1-3.
13. Murray AB, Ferguson AC. Dust-free bedrooms in the treatment of asthmatic children with house dust or house dust mite allergy: a controlled trial. *Pediatr* 1983; 71: 418-424.
14. Whyte KF, Flenley DC. House dust sensitivity and asthma. *J Med* 1986; 226: 89-93.
15. Wanner JO. Hyposensitization in asthma: A review. *J Roy Soc Med* 1981; 74: 60-65.
16. Malling HJ. Immunotherapy: Position paper. *Allergy* 1988; 43: 6.
17. Díaz M, Duce F, Manresa F et al. Inmunoterapia. En: *Normativa sobre el tratamiento del asma bronquial. Recomendaciones SEPAR Barcelona*, Ed. Doyma SA 1988; 26-31.