

Introducción

La inmunoterapia es un término genérico que se aplica para denominar cualquier tipo de tratamiento inmunológico y que actúa sobre el propio sistema inmunológico. (1)

En alergia cuando hablamos de inmunoterapia nos referimos estrictamente al tratamiento con vacunas antialérgicas, o vacunas con alérgenos.

En la actualidad, las enfermedades alérgicas respiratorias han alcanzado una prevalencia inusitadamente elevada, con el consiguiente incremento en los costos sanitarios necesario para su control adecuado.

La inmunoterapia con alérgenos es una modalidad de tratamiento avalada por la organización mundial de la salud (OMS) y que ha sido definido de la siguiente manera: “La inmunoterapia con alérgenos consiste en administrar a un sujeto alérgico cantidades gradualmente crecientes de un extracto alérgico, con el objetivo de mejorar la sintomatología causada por la exposición al alérgeno causante.”

En definitiva lo que se pretende con este tratamiento es mejorar o restablecer la tolerancia del sistema inmunológico cuando el enfermo se expone al alérgeno que produce los síntomas alérgicos.

En su artículo de la OMS dice “la inmunoterapia es el único tratamiento capaz de alterar el curso natural de las enfermedades alérgicas, y también puede impedir el desarrollo de asma en pacientes con rinitis alérgica” (32)

Breve reseña histórica

La historia de la administración de vacunas contra la alergia en el hombre se inicia hace menos de un siglo, cuando un médico alemán, William Phillip Dunbar (1863-1922), realizó los primeros intentos de vacunas. Pensando que la alergia la producía una toxina, desarrolló una “antitoxina” que denominó “Polatina”. En junio de 1911 Leonard Noon (1878-1913) inmuniza con Phleum Pratense a riniticos. Afirma que la fiebre del heno, afección recurrente que afecta a algunos individuos durante la primavera, es causada por una toxina soluble, originada en el polen de las gramíneas, y que esta dolencia puede ser tratada con éxito con la misma toxina, inyectada regularmente, que origina anticuerpos y los pacientes mejoran. (2) En septiembre del mismo año, Freeman (1877-1962), inmuniza a 20 individuos con dosis crecientes de polen. Presenta una serie de 20 pacientes tratados con vacunas (extractos de polen de gramíneas) en período pre estacional y estacional, los resultados son en general satisfactorios.(3) Por las mismas fechas, en Norteamérica, Lowdermilk y Koessler (1880-1925) publicaron trabajos similares con vacunas contra el polen.

A.Besredka, E Steinhart 1907, describen en animales la desensibilización. Evitan la reacción anafiláctica. (4)

R.A.Cooke 1918 USA, aceptan la condición alérgica del asma, rinitis y anafilaxia.

(5)Recomendando la inyección de extractos de pólenes, caspa de animales y alimentos.

R.A.Cooke 1922, propone el término de hiposensibilización.
Praunitz y Kustner, 1921, demostraron la transferencia de sensibilidad con suero de pacientes sensitivos a alimentos.
A.de Besche, 1923, confirma la transferencia pasiva de sensibilidad con alérgenos.
R.A.Cooke 1935, transfunde sangre de un paciente desensibilizado y confiere protección al receptor. Concluye que se transfiere un anticuerpo que bloquea la reacción.
Loveless R.A. 1940, demuestra que el anticuerpo es estable hasta 56 °C y confirma su especificidad.
A.W.Frankland, R. Augustin 1954, realizan el primer trabajo controlado con placebo.
D.E. Johnstone 1957, estudia 112 niños con rinitis y asma sensibles a pólenes, los divide en tres grupos : altas dosis, bajas dosis y placebo, mejoran 68%,19% y 7% respectivamente de su asma.
FC.Lowel, W Franklin 1963 y 1965, realizan prolijos trabajos a doble ciego, demostrando no solo la efectividad de la ITE sino también la especificidad.

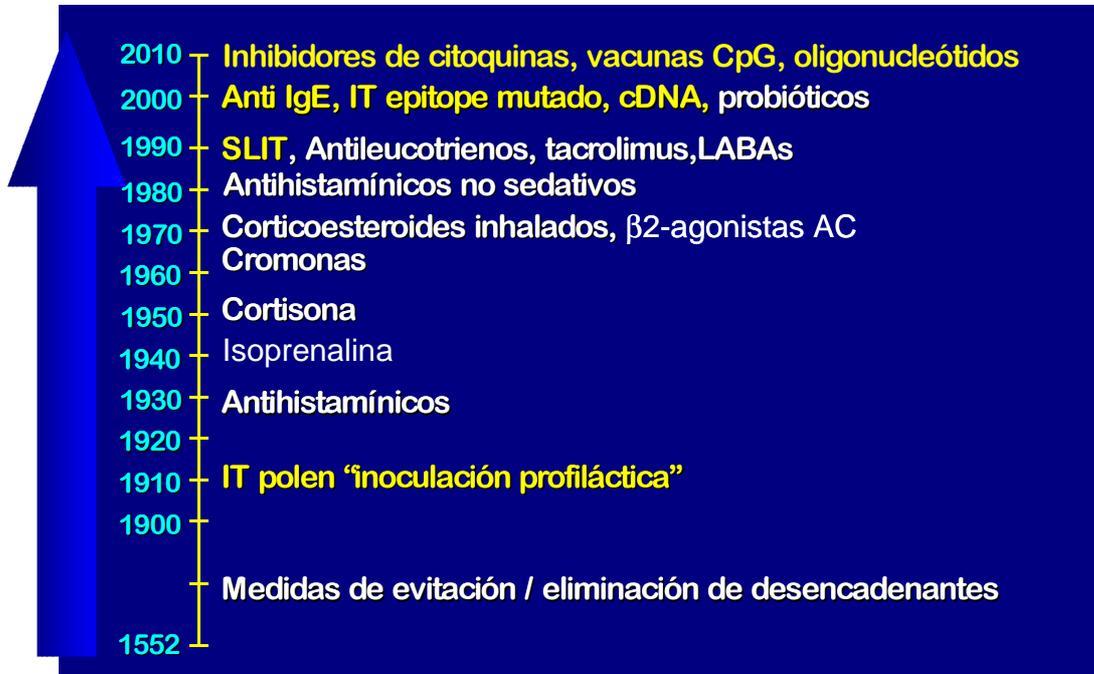
Desde entonces, se ha utilizado la inmunoterapia para tratar enfermedades alérgicas causadas por alérgenos inhalados, y es un tratamiento eficaz en los pacientes con rinoconjuntivitis alérgica (estacional o perenne) y con asma alérgica.
Forma parte del tratamiento integral de la enfermedad alérgica junto con las medidas de evitación de alérgenos y el empleo adecuado de medicamentos.

A lo largo de las siguientes décadas se fue mejorando la calidad de las vacunas, especialmente a raíz del descubrimiento, en 1966, de la Inmunoglobulina E (IgE), por parte del Dr. y la Dra. Ishizaka, y del Dr. Johansson. La caracterización de esta globulina humana, que se une específicamente a las proteínas alérgicas, permitió avanzar en el control de la potencia de las vacunas de alergia.

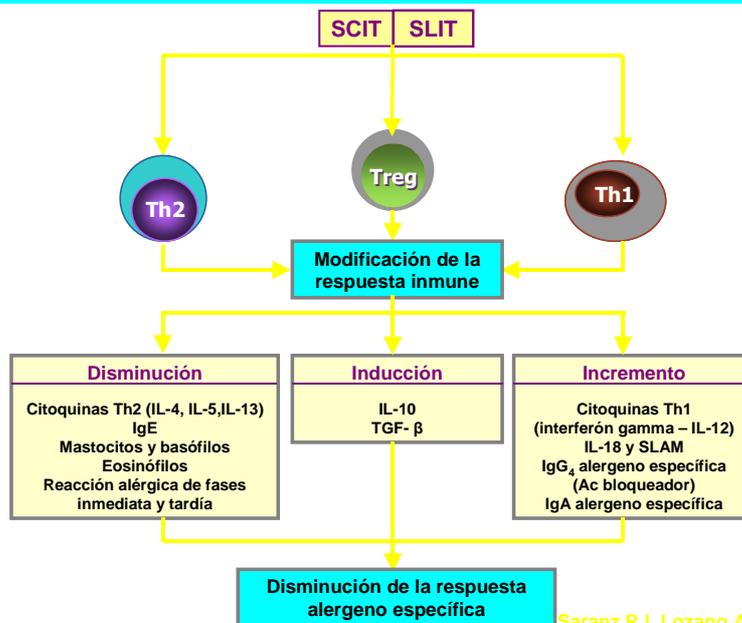
Un largo camino recorrió la discusión de este tipo de terapéutica, recordamos el grupo de trabajo que intentó analizarla y normatizarla a fines de los 80. En 1998, se publicó el artículo de opinión de la OMS. Estas normativas internacionales sobre inmunoterapia con alérgenos fueron coordinadas por Jean Bousquet, Richard Lockey y Hans Jorgen Malling, que en forma conjunta con el comité de expertos, redactó el documento dado a conocer en Génova, enero 1997, y es posiblemente el mayor aval con que cuenta esta terapéutica. No esta cerrada la discusión pero el consenso y la larga serie de trabajos que avalan esta terapéutica, la hacen hoy solo justificable como camino para perfeccionarla.

En estas últimas décadas, los avances científicos han permitido seguir mejorando la calidad y la potencia de las vacunas con alérgenos para hacerlas más eficaces y que produzcan menos reacción. Desde finales de la última década del siglo xx, se están ensayando vacunas que contienen fragmentos de material genético (ADN) lo que aumenta, aún más, el efecto de este tipo de vacunas sobre el sistema inmunológico.

EVOLUCIÓN HISTÓRICA DEL TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS



Cambios Inmunológicos Inducidos por la Inmunoterapia con Alergenos

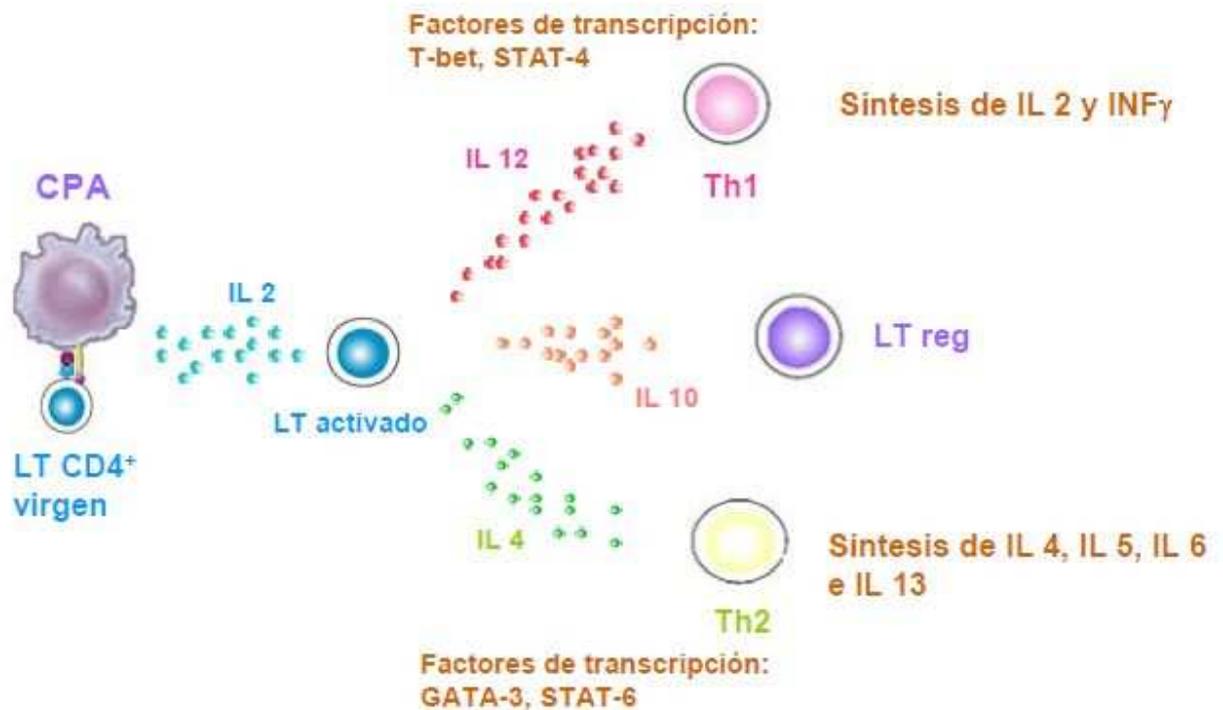


Saranz RJ, Lozano A, Cáceres ME et al. Comité de Alergia, SAP. *Arch Argent Pediatr* 2010;108(3):258-265

La administración de concentraciones apropiadas de extractos alérgicos ha demostrado ser reproduciblemente efectiva cuando los pacientes son cuidadosamente seleccionados. Los mecanismos por los cuales la SCIT tiene estos efectos incluyen la modulación de las respuestas de células B, T y los isotipos de los anticuerpos relacionados; así como, a las células efectoras de la inflamación alérgica, como los: eosinófilos, basófilos y mastocitos. El evento inicial responsable del desarrollo de enfermedades alérgicas es la generación de células Th CD4+ alérgico-específicas. Una vez generadas, las células efectoras Th2 producen IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13 y median varias funciones reguladoras y efectoras. Esas citocinas inducen la producción de IgE alérgico-específica por células B, desarrollo y reclutamiento de eosinófilos, producción de moco y contracción del músculo liso. Las células Th1 podrían también contribuir en la fase efectora de las enfermedades alérgicas o disminuir la inflamación alérgica, dependiendo del modelo de enfermedad específico y del estadio de la inflamación.

Un nuevo subtipo de células T con función inmunosupresora y perfiles de citocinas distintas a Th1 y Th2 es denominado células T reguladoras-supresoras (T reg). (70)

MECANISMOS RECONOCIDOS DE ACTUACIÓN DE LA INMUNOTERAPIA



Las T reg son capaces de inhibir el desarrollo de respuesta alérgica Th2 y juegan un papel importante en la inmunoterapia alérgico-específica. (72)

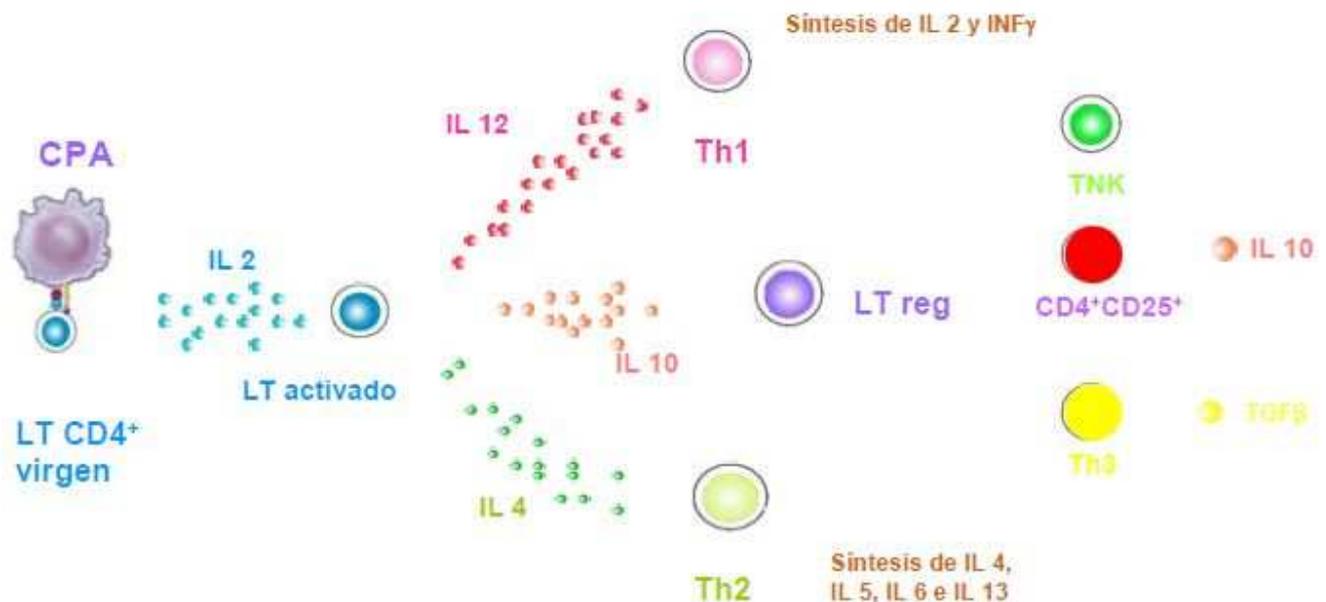
Existen dos poblaciones de Treg, las naturales, es decir, las naturalmente seleccionadas por timo con fenotipo CD4⁺ CD25⁺ y las células Treg inducibles tipo 1 (Tr1), con fenotipo T CD4⁺ CD25⁺ FoxP3, éstas últimas están definidas en base a su perfil de citoquinas:

- las Tr1 las cuales secretan grandes cantidades de IL-10

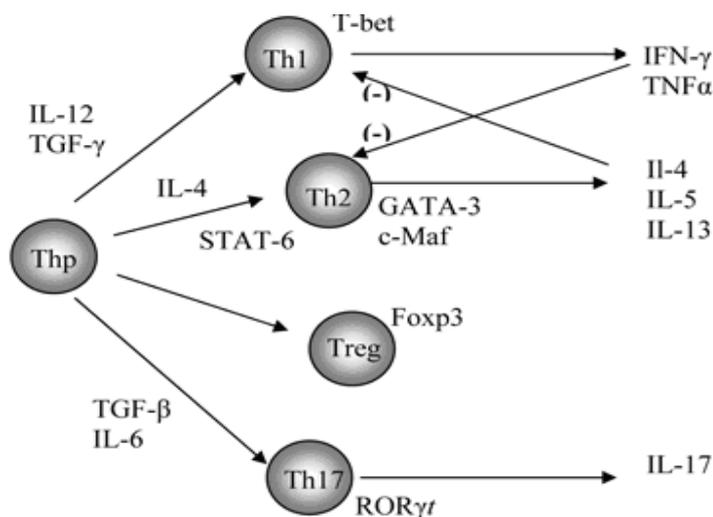
- las Th3 caracterizadas por la secreción de TGF- β , citoquinas a través de las cuales ejercen su mecanismo de acción, a diferencia de las Treg naturales.

Se desconocen los mecanismos por los cuales las células Treg son generadas en la periferia, sin embargo hay evidencias que del mismo modo que la respuesta Th1/Th2 está polarizada según el estímulo antigénico, ligado a la concentración antigénica y a la fuerza de interacción, bajas dosis de un antígeno que forme uniones débiles generará más células Treg. (71)

MECANISMOS RECONOCIDOS DE ACTUACIÓN DE LA INMUNOTERAPIA



Células T helper precursoras (Thp) pueden derivar en distintas poblaciones de células regulatorias mutuamente excluyentes, Th1, Th2, Th17 y células Treg según las citoquinas predominantes. La presencia de IL-12 promueve el desarrollo hacia la población Th1 a través de la producción de transductores de señales de activación denominado STAT-4, las células Th1 son caracterizadas por la expresión de T-bet y producen IFN gama y TNF alfa. La IL-4 favorece la evolución a células Th2 vía STAT-6. Esta población está caracterizada por la expresión de GATA-3. Por último el desarrollo de células Th17 o Treg requieren de la presencia de factor de transformación celular β (TGF- β), pero la presencia de IL-6 favorece el desarrollo del fenotipo Th17. Las células Treg están caracterizadas (en ratones) por la expresión de Foxp3. (69)(73).



El balance entre las células T reguladoras alérgeno específicas (Treg) y las células Th2 aparenta ser decisivo en el desarrollo de respuestas inmunes tanto sanas como alérgicas frente a los alérgenos.(72)

Estudios sobre los mecanismos por los cuales la respuesta inmune a antígenos ambientales no patogénicos permiten, ya sea inmunidad no dañina o de tipo alérgico, han demostrado que si una respuesta inmune es montada, las células Tr1 específicas para alérgenos ambientales comunes, representan de manera consistente el grupo dominante en individuos sanos. Ellas utilizan múltiples mecanismos supresores, IL-10 y TGF-β como citocinas secretadas, y linfocitos citotóxicos con antígeno 4 y muerte programada 1, como moléculas de superficie. En contraste hay una gran frecuencia de células alérgeno-específicas Th2 en pacientes con alergia. La inducción de un estado tolerante en las célula (tTperif) periféricas representa un paso esencial en la SIT.

Además de estos fenómenos en la tolerancia periférica el receptor de histamina 2 juega un papel clave. La histamina participa activamente en la función y activación de los precursores de células dendríticas, así como en sus formas inmaduras y maduras. En el proceso de diferenciación de células dendríticas, el receptor de la histamina 1 (HR1), HR3, y HR4 actúan como un estímulo positivo que incrementa la capacidad de presentación de antígenos, la producción de citocinas proinflamatorias, y la actividad Th1. En contraste, el HR2 actúa como una molécula supresora de la capacidad de la presentación de antígenos, suprime la producción de IL-12, aumenta la producción de IL-10 e induce las células T productoras de IL-10. Las células Th1 muestran predominantemente, pero no exclusivamente, expresión de HR1, mientras las Th2 muestran incremento en la expresión de HR2. El HR2 es altamente expresado sobre células Th2 y regula negativamente la proliferación de células T y la producción de IL-4 e IL-13. Las células T son más eficientemente suprimidas por TGF-β en presencia de histamina a través de HR2. El receptor HR1 sobre las células Th1 aumenta el IFN-gama y el daño a los tejidos. (73) En el cuadro siguiente se resumen las funciones principales de las distintas células T reguladoras que actúan en la IT.

MECANISMOS RECONOCIDOS DE ACTUACIÓN DE LA INMUNOTERAPIA



Célula reguladora	Citocinas producidas	Comentarios
Th1	INF-gamma, IL 2, CSF-M	Inhibe desarrollo de Th2, pero no la función de la célula Th2 madura efectora.
Th2	IL 4, IL 5, IL9, IL13, CCL-2, CCL-5	Respuesta humoral alérgica y frente a parásitos. Inhibe la diferenciación hacia Th1. Aumenta en asmáticos (alérgicos o no) y en sujetos sanos provocados por alérgenos.
Th3	TGF-beta	Se presenta durante el desarrollo de la tolerancia oral.
T _{RI}	IL 10	Se desarrollan en presencia de IL 10 y producen esta misma citocina. Las T _{RI} han demostrado inhibir la creación de colitis experimental y la respuesta Th2.
T _R	IL 10	Se desarrollan durante el cultivo con DCs produciendo IL 10 e interviene posiblemente en la tolerancia inmune del aparato respiratorio. T _R ha demostrado inhibir el desarrollo de HRB.
CD25 ⁺	IL 10, TGF-beta	Aparecen de forma natural como células reguladoras y están involucradas en la prevención de enfermedades autoinmunes. Estas CD25 ⁺ han demostrado inhibir la respuesta Th2 pero no la HRB.
NKT	IL4, IL13, gamma-IFN, TCR con repertorio restringido	En su forma natural producen grandes cantidades de citocinas. Regulan el desarrollo de enfermedades autoinmunes y parece exacerbar el desarrollo de asma en modelos animales.

Aparentemente, las células Treg contribuyen al control de la respuesta inmune alérgeno específica en 5 maneras principales:

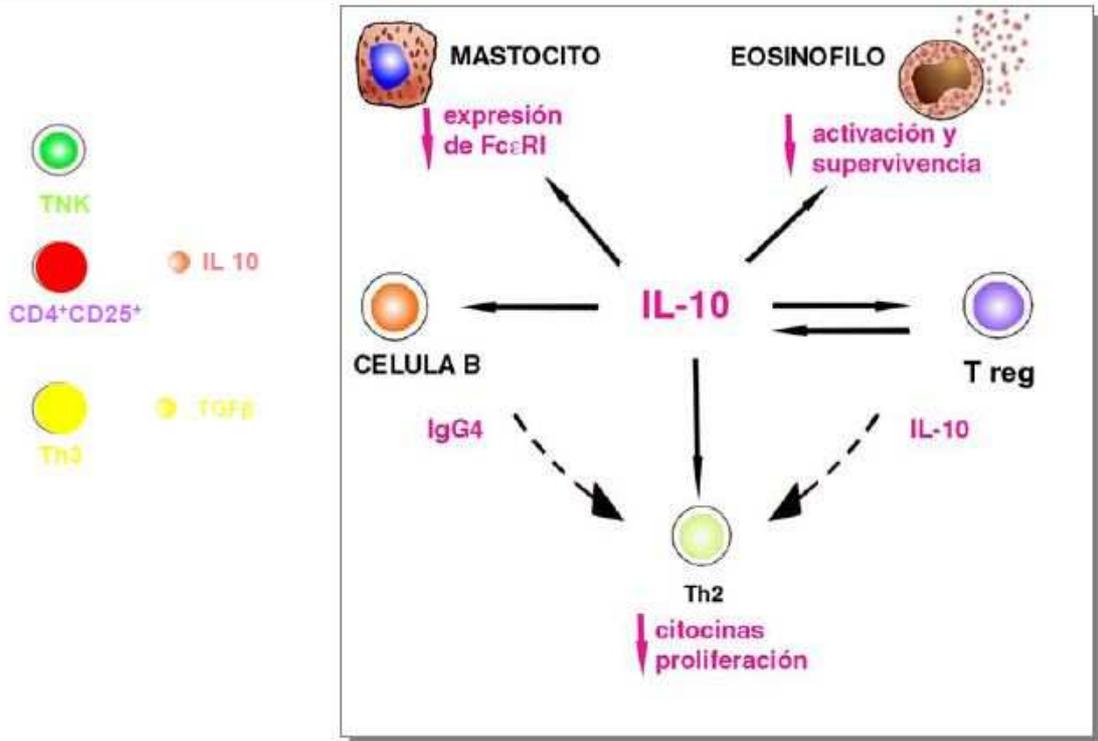
-supresión de las células presentadoras de antígenos, que apoya la generación de efectores TH2 y de células TH1, Tras la puesta en marcha de respuesta inmunológica a la estimulación antigénica, las células dendríticas no solamente controlan la inmunidad, también mantienen la tolerancia periférica. Las células dendríticas inmaduras controlan la tolerancia periférica por inducción de la diferenciación de células TR1-like. La presentación de antígenos en la vía aérea por células dendríticas que expresan IL-10 induce la formación de TR1-like, las cuales inhiben respuestas inflamatorias subsecuentes. (75)(76)

-supresión de células TH1 y TH2. En la tTperif la generación de células Treg alérgeno-específicas, suprimen la proliferación y respuesta a citocinas contra los alérgenos mayores, por acción autócrina aumentada de la IL10 y TGF-β. La supresión por estas células puede ser parcialmente bloqueada mediante el uso de anticuerpos neutralizantes contra la IL10 y TGF-β secretados o ligados a membrana. Sin embargo, esas células expresan CD4 y CD25, lo que da lugar a la pregunta si esas son células Tr1 inducibles que se han regulado a CD25 o si ocurren de manera natural células T reguladoras CD4+ CD25+ que producen citocinas supresoras. Además, se ha demostrado que las células Treg CD4+ CD25+ de donadores

atópicos tienen una capacidad reducida de suprimir la proliferación de CD4+ Cd25-. Sin embargo, se ha sugerido que la regulación de células Treg CD4+ CD25+ juega un rol importante en la SIT, y que la generación de células TReg alérgeno-específicas y el incremento en la producción de citocinas supresoras como IL-10 y TGF-β son eventos tempranos esenciales en la IT alérgeno específica.(77)

-supresión de IgE alérgeno-específica e inducción de IgG4 y/o IgA. La tolerancia de las células T periféricas está caracterizada no solo por la generación de células Treg que llevan hacia la supresión de la proliferación de las células T, y la respuesta a las citocinas Th1 y Th2 inducidas por los alérgenos, sino también por un incremento significativo en la IgG4 alérgeno-específica, así como en la IgG1 e IgA y una disminución en la IgE en la etapa tardía de la enfermedad. En la inmunoterapia (IT) alérgeno-específica el incremento de anticuerpos IgG4 supuestamente bloquea la presentación de alérgenos facilitada por IgE. (78) (79).

MECANISMOS RECONOCIDOS DE ACTUACIÓN DE LA INMUNOTERAPIA



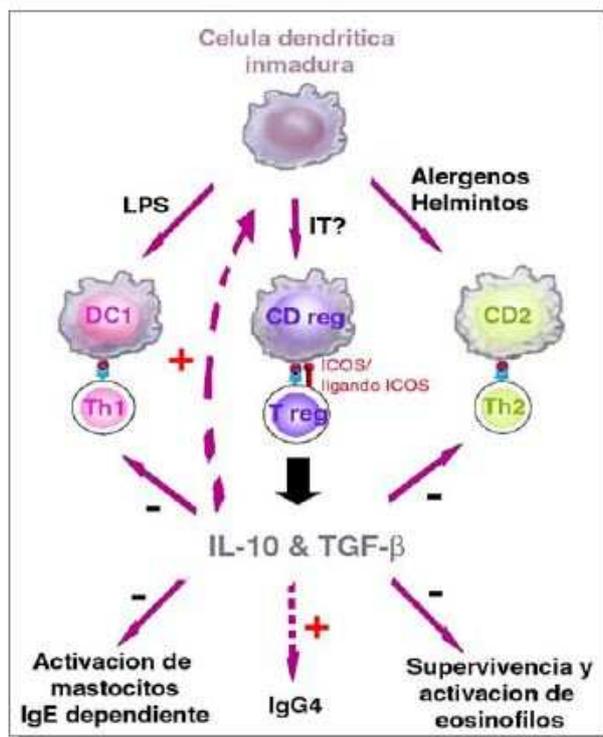
-supresión de mastocitos, basófilos y eosinófilos e interacción con células residentes de los tejidos. Como consecuencia de la regulación de la respuesta inmune alérgeno específica hay disminución de la infiltración de los tejidos por los mastocitos y eosinófilos, así como la liberación de sus mediadores incluso los basófilos circulantes. Las células T Reg generadas por la IT específica pueden modular eficientemente el umbral de activación de mastocitos y basófilos, así como disminuir la liberación de histamina mediada por IgE. La IL-10 reduce la liberación de citocinas proinflamatorias por mastocitos, regula negativamente la función y actividad de los eosinófilos, y suprime la producción de IL-5 por las células Th0 y Th2 restantes. Una reducción en el número de mastocitos y

eosinófilos incluyendo la liberación de mediadores se asocia con el éxito de la IT.
(80)(81)(82)

- remodelación. La remodelación en asma es la consecuencia de un proceso excesivo de reparación después de un daño repetido a la vía aérea. Consecuentemente, la pared de las vías aéreas en asma se caracteriza usualmente por engrosamiento y disminución marcada y permanente del calibre de la vía aérea. Una citocina TReg principal, el TGF- β , es un potente regulador de la función del fibroblasto y miofibroblasto y controla la producción de varias proteínas de la matriz extracelular, incluyendo colágeno y proteoglicanos. Otros tipos celulares involucrados en la inflamación alérgica como fuentes potenciales de TGF- β incluyen eosinófilos, macrófagos, mastocitos, neutrófilos, células endoteliales y epiteliales, células del músculo liso y fibroblastos. El engrosamiento subepitelial de la lamina reticularis en asma bronquial ha sido relacionado a un incremento en los fibroblastos en correlación con la expresión de TGF- β . El incremento del engrosamiento subepitelial de la lámina reticularis y la producción de IgA en mucosas contra los alérgenos podrían estar relacionados con las células TReg, en un intento de disminuir la exposición a alérgenos y juega un papel en la ignorancia inmunológica.

El TGF- β juega un doble papel en la enfermedad alérgica: suprime las células T alérgico-específicas y participa en la remodelación de los tejidos. Aún permanece sin ser dilucidado en la inflamación alérgica si la remodelación y los roles supresores del TGF- β muestran un desbalance que agrava la enfermedad en vez de controlar la respuesta inmune. Estas líneas de investigación están siendo desarrolladas en función de avanzar en probables recursos terapéuticos aplicables a las patologías alérgicas. (72).

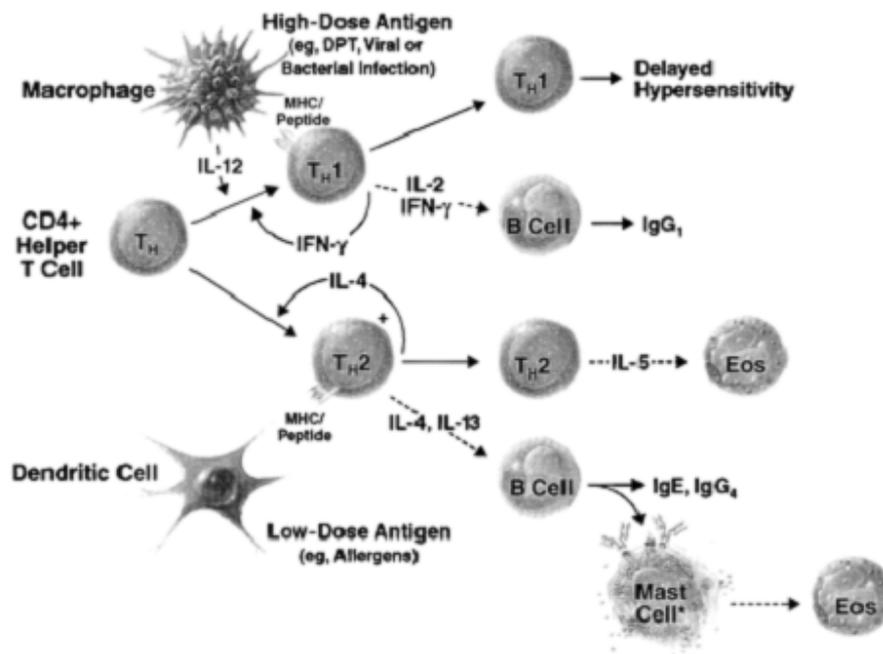
MECANISMOS RECONOCIDOS DE ACTUACIÓN DE LA INMUNOTERAPIA



De acuerdo con esto, la regulación activa surge como un mecanismo esencial para la inducción y mantenimiento de la tolerancia periférica a alérgenos. Las células T alérgeno-específicas constituyen menos del 0.1% del repertorio total de células T CD4+. El IFN- γ , IL-4 y la IL-10 producidos por células T CD4+ alérgeno-específicas muestran características de Th1, Th2 e IL-10 secretadas por células TR1-like, respectivamente. Así como en individuos sanos las células TR1 específicas representan el subgrupo dominante contra alérgenos ambientales comunes en individuos alérgicos predomina la alta cantidad de IL-4 alérgeno-específica secretada por células T. La proporción entre células TR1 y Th2 determina el desarrollo de respuesta inmune saludable o alérgica. Aunque en una baja frecuencia, se comprobó la existencia de células TR1 alérgeno-específicas potencialmente supresoras también en individuos alérgicos. Tanto en individuos sanos y alérgicos se exhiben los 3 grupos alérgeno-específicos –TH1, Th2 y Tr1- en diferentes proporciones, acorde a esto, un cambio en el grupo dominante y el balance entre células TH2 y Treg podrían permitir el desarrollo de alergia o recuperación. (72)

RESPUESTA DE LINFOCITOS B EN LA IT ALERGENO ESPECÍFICA.

Los niveles séricos de IgE e IgG4 delimitan una respuesta inmune alérgica o normal a un alérgeno. La IL-10 es inducida y secretada en aumento por la IT alérgeno específica. La IL-10 es un potente supresor de la IgE total y alérgeno-específica y simultáneamente incrementa la producción de IgG4. La IL-10 genera tolerancia en las células T. En individuos sanos la respuesta de anticuerpos al Der p 1 se caracteriza por la secreción de IgA específica e IgG4, pequeñas cantidades de IgG1 y niveles de IgE casi indetectables. El incremento de los niveles de IgA e IgG4 específicas coincide con incrementos en niveles de TGF- β e IL-10, respectivamente. (83)



La IgE específica en suero y en la superficie de los mastocitos y basófilos ligadas al FcεRI en pacientes con alergia es una marca de la enfermedad atópica. A pesar de que la tolerancia de las células T periféricas es inducida rápidamente durante la SIT, no hay evidencia de tolerancia en las células B al inicio del tratamiento. La exposición natural a alérgenos relevantes a menudo está asociada con un incremento en la síntesis de IgE. De manera similar, la SIT frecuentemente incrementa de manera transitoria la IgE específica en suero, seguida por un descenso gradual en un período de meses o años de tratamiento. En pacientes sensibles al polen, la desensibilización previene la elevación de IgE específica durante las épocas de polinización. Sin embargo, los cambios en los niveles de IgE no pueden explicar la disminución en la respuesta a alérgenos específicos como resultado de la SIT, debido a que la disminución en la IgE sérica es tardía y no se correlaciona con la mejoría clínica después de la SIT. (78)

La respuesta de anticuerpos inducida durante la SIT es funcionalmente heterogénea, por lo que resulta conflictivo interpretar los datos en relación con los efectos protectores de IgG. Las subclases de los anticuerpos IgG, en especial la subclase IgG4, se piensa que se unen al alérgeno antes de que se unan a la IgE y por consiguiente previene la activación de mastocitos y basófilos. Sin embargo, la relación entre la eficacia de la SIT y la inducción de subgrupos de IgG alérgeno-específicos, permanece como un asunto controversial, ya que algunos estudios correlacionan la mejoría clínica con los niveles de IgG alérgeno-específica y otros no. La IgG alérgeno-específica puede ser dirigida contra los mismos epítopes que la IgE, lo que resulta en competición directa y unión a los alérgenos para tener un efecto bloqueador. En contraste, la inducción de IgG específica para otros epítopes puede resultar en falla de la respuesta de la IgG para competir con la IgE incluso si la IgG está presente en grandes cantidades. El concepto de anticuerpos bloqueadores se ha reevaluado de manera reciente. Análisis de los subtipos de IgG inducidos por SIT ha mostrado incrementos específicos de IgG1 y particularmente IgG4, con niveles que se incrementan de 10 a 100 veces. Recientemente, un nuevo análisis que detecta la unión IgE-alérgeno con citometría de flujo, se ha usado para detectar cambios inducidos por SIT en la actividad de los anticuerpos IgG(78)(79)(80)(72).

Los resultados sugieren que una SIT exitosa se asocia con un incremento en la actividad bloqueadora de la IgG, que no depende solamente de la cantidad de anticuerpos. Esto parece ser importante para medir la capacidad bloqueadora de la IgG alérgeno-específica o de los subgrupos de IgG, particularmente G4 y G1 en vez de los niveles totales en suero. En este contexto el rol del tratamiento anti-IgE en la fase de inducción de SIT, en seguridad y eficacia ha sido cuestionado. El pre-tratamiento con mAb anti-IgE (anticuerpo monoclonal anti IgE) incrementa la seguridad del tratamiento de SIT en rinitis alérgica y puede ser una estrategia efectiva para permitir el uso de dosis de inmunoterapia altas más rápido. Su función a largo plazo está aún en investigación. (78)

El rol anti-inflamatorio de la IgG4 puede crecer debido a que su región en bisagra tiene características estructurales únicas que resultan en baja afinidad por ciertos receptores Fc y la capacidad de separarse y reparar, lo que lleva a anticuerpos biespecíficos que son funcionalmente monoméricos. Además la IgG4 no fija complemento y es capaz de inhibir la formación de complejos inmunes por otros isotipos, y eso da a este isotipo características antiinflamatorias. Mediante el uso de mezclas de alérgenos recombinantes bien definidos, todos los sujetos tratados desarrollan IgG4 alérgeno-específica e incremento en la respuesta de anticuerpos IgG1. Algunos pacientes que inicialmente no fueron sensibilizados a Phl p 5 desarrollaron IgG4 altamente específica, pero no respuestas a alérgeno de tipo IgE. Esto

demuestra que las medidas de anticuerpos basadas en los extractos pueden proveer información incorrecta y que los estudios en los mecanismos de la SIT deben ser desarrollados con alérgenos simples. No obstante los anticuerpos IgG4 pueden ser vistos como marcador de la dosis de alérgeno introducido, así como tienen la habilidad de modular la respuesta inmune al alérgeno y por consiguiente la capacidad de influenciar la respuesta clínica. Además la afinidad de los recientemente producidos anticuerpos IgG4 y la disminución de IgE hacia alérgenos aun no han sido estudiadas intensivamente y pueden tener un rol decisivo. Sin embargo, la afinidad en cuanto a maduración de anticuerpos específicos en la SIT y los cambios pre-estacionales y post-estacionales en su afinidad aún continúan sin ser dilucidados.(69)(80)(84)

La inducción y aumento en la secreción de IL-10 por la SIT aparentemente contra-regula la IgE alérgeno-específica y esto, simultáneamente, incrementa la producción de IgG4. Por consiguiente, la IL-10 no sólo genera tolerancia en las células T, sino que regula la formación de isotipos específicos y sesga la respuesta específica IgE-dominante hacia un fenotipo IgG4. La respuesta inmune saludable hacia Der p 1 demostró incremento en la IgG4 e IgA específicas, pequeñas cantidades de IgG1, y niveles casi indetectables de IgE en suero. SIT contra alérgenos intramuros no cambió de manera significativa los niveles de IgE específica tras 70 días de tratamiento; sin embargo, un incremento significativo se observó en IgA, IgG1 e IgG4 específicas en suero. El incremento de IgG4 y de IgA coincidió con niveles elevados de IL-10 y TNF- β , respectivamente. Esto puede ser tomado en cuenta para el rol de la IgA y TGF- β , así como IgG4 y de IL-10 en la respuesta inmune de la mucosa periférica hacia alérgenos en individuos sanos. Es más probable que la disminución de la relación IgE/IgG4 durante la SIT sea una característica de sesgo de la respuesta alérgeno-específica TH2 a predominancia de células T reguladoras.

Sin embargo, a pesar de que la generación de células T reguladoras ocurre en días, sólo ocurre disminución significativa de la relación IgE/IgG4 después de años. La razón por el prolongado período entre el cambio de subgrupos de células T, pero no de la relación IgE/IgG4, no es fácilmente explicable por la vida media de estos anticuerpos. En este contexto el rol de las células plasmáticas de vida prolongada productoras de IgE en médula ósea aún debe de ser investigado.(69)

La SIT a largo plazo está asociada no solamente con la disminución de la respuesta inmediata en la provocación con alérgeno, sino también a la reacción de fase tardía (LPR) en la mucosa nasal o bronquial y en la piel. El mecanismo de la LPR es diferente de la reacción inmediata mediada por mastocitos e incluye el reclutamiento, activación y persistencia de los eosinófilos y células T activadas a los sitios de exposición a alérgenos. Una SIT exitosa resulta no solamente en el incremento de la concentración necesaria de alérgeno para inducir una respuesta inmediata o LPR en el tejido blanco, sino también en la disminución de la respuesta a estímulos no específicos. La hiperreactividad nasal, bronquial y conjuntival hacia estímulos no específicos, los cuales reflejan inflamación mucosa subyacente, disminuye después de SIT y se correlaciona con mejoría clínica. (85).

Durante la SIT con polen de abedul, la reducción de los niveles plasmáticos de proteína catiónica eosinofílica, (un marcador de activación eosinofílica), así como factor quimiotáctico para eosinófilos y neutrófilos, se correlaciona con una disminución de la hiperreactividad bronquial y mejoría clínica. Se ha demostrado también la inhibición del incremento estacional de eosinófilos durante el uso de SIT en biopsias tomadas durante SIT con polen de pasto, la disminución en infiltración eosinófilos y mastocitos en la mucosa nasal y bronquial después de SIT se correlacionó con los efectos antiinflamatorios.(86)(87)

MODIFICACIONES DE PARÁMETROS INMUNOLÓGICOS DURANTE LA INMUNOTERAPIA ESPECÍFICA

Parámetros	Alérgenos usados	Comentarios
Anticuerpos específicos alergénicos (IgEs, IgGs)	Venenos, aeroalérgenos	Aumento inicial y disminución de las IgEs específicas. Aumento de IgG ₁ y IgG ₄ con actividad bloqueante a la presentación de IgE específicos.
Células proinflamatorias (basófilos, mastocitos, eosinófilos)	Pólenes, ácaros, <i>Alternaria</i>	ITE reduce el reclutamiento de estas células en los órganos diana e inhibe la activación celular y la liberación de mediadores proinflamatorios.
Mediadores solubles (histamina, proteasas, quininas, PGD ₂)	Pólenes, ácaros	Disminuye la liberación de histamina (por los basófilos y mastocitos), las proteasas y la producción de PGD ₂ (por los mastocitos).
Respuesta de las Células T	Pólenes, venenos, ácaros	Disminución de células específicas de alérgenos Th2; estimulación de los linfocitos Th1 y T Reg (CD4 ⁺ , CD25 ⁺). Disminución de las citocinas Th2 (IL-4, IL-5, IL-13), aumento de las citocinas Th1 (IFN-γ, IL-12) y citocinas reguladoras (IL-10, TGF-β).

Estandarización, almacenamiento y mezcla de vacunas alergénicas

“Extracto alergénico” es una mezcla de elementos antigénicos obtenidos mediante extracción de los constituyentes activos de sustancias animales o vegetales en un medio adecuado y que se conoce, puede variar considerablemente en su composición de acuerdo al momento y al lugar donde se recolecta.

“Producto alergénico” significa un producto biológico, incluyendo extractos alergénicos y otros, que es administrado al hombre para el diagnóstico, prevención y tratamiento de la alergia y de las enfermedades alergénicas. (8)

Los componentes alergénicos son, en su mayoría, de naturaleza proteica. (9)

El comité que se reunió en Ginebra decidió el uso del término “vacuna alergénica” más que extracto alergénico para indicar que las vacunas (extractos alergénicos) modifican o regulan la respuesta inmune de las enfermedades alérgicas y forman parte de la amplia categoría de tratamientos que se están desarrollando y utilizando en el momento actual para el tratamiento de otras enfermedades inmunológicas e infecciosas.

El éxito de la inmunoterapia depende del uso de vacunas alérgicas de alta calidad, estandarizadas de forma adecuada, y que puedan ser fabricadas de forma homogénea. (30) (31)

Extracto alérgico ideal

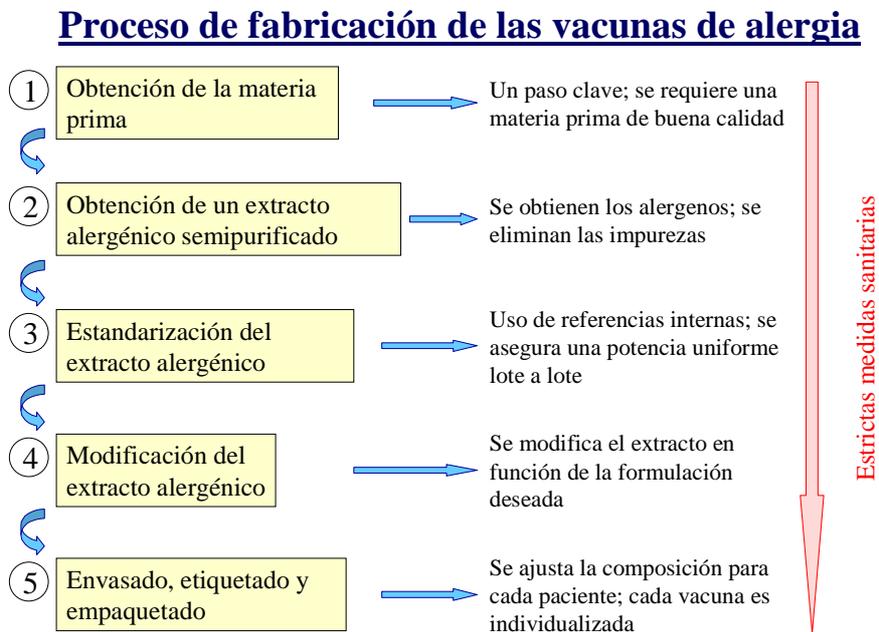
Debería cumplir con los siguientes requisitos:

- Incluir todos los potenciales alérgenos en su forma adecuada.
- Contener a los alérgenos mayores en una relación correcta.
- Mostrar una actividad de fijación de Ig E predeterminada.
- Carecer de todo material irrelevante.

Los artículos de opinión tanto europeos como de EE.UU. recomiendan que todas las vacunas alérgicas sean estandarizadas de acuerdo a la potencia total del alérgeno, la actividad biológica y las mediciones del alérgeno mayoritario en unidades de masa.

Estandarización de alérgenos

Las vacunas más comúnmente usadas en la práctica de la alergología clínica están disponibles ahora como productos estandarizados o pendientes de estandarización. Se propone que los fabricantes de alérgenos introduzcan vacunas en las que se haya probado su homogeneidad de acuerdo a un estándar de referencia interna. (16) Este método está diseñado para asegurar un nivel aceptable de estandarización y control de calidad.



Materia prima

La materia prima debería ser adecuada a partir de un material de alta calidad. (10)
(11). Siempre idéntica y de igual calidad, sin sustancias extrañas evitables y por personal altamente entrenado.

Proceso de extracción

- No desnaturalizar las proteínas.
- No alterar la composición.
- No alterar la relación entre los componentes individuales.
- A bajas temperaturas.
- Con sustancias inhibidoras del crecimiento de B⁻ Y H⁻.
- Eliminar las LMW (menor de 5000 Da) por diálisis o ultracentrifugación.
- Control de toxinas, partículas virales, bacterias, histamina, etc.
- Almacenar adecuadamente para reducir el riesgo de degradación.

Métodos de estandarización

Un elemento claro en este proceso es el mantenimiento de los estándares de referencia que contienen una cantidad conocida de los alérgenos relevantes.

Algunos de estos estándares por ej. La ambrosía, ácaros y perro contienen cantidades conocidas de los alérgenos mayoritarios. (12) (13)

En el futuro, es probable que los alérgenos recombinantes proporcionen estándares primarios para el análisis de alérgenos y una base para el desarrollo de nuevos productos para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades alérgicas. (14) (15)

Métodos actuales de estandarización.

La estandarización se basa principalmente en la detección in vivo e in vitro de los anticuerpos Ig E frente a los alérgenos. Las pruebas cutáneas hacen posible definir una vacuna alérgica en unidades biológicas.

Para ello se utiliza la inhibición de la capacidad de unión de los anticuerpos Ig E. Los resultados reflejan la medida de la potencia alérgica total. (16) La precisión de estos métodos depende de la disponibilidad de un suero humano adecuado, de la composición del pool de sueros y de la vacuna alérgica utilizada como estándar de referencia. Sin embargo existe cierta variabilidad con estas pruebas in vivo e in vitro, por lo que puede ser difícil comparar la potencia alérgica total de las vacunas cuando estas son producidas por distintos fabricantes.

La estandarización y la estabilidad del antígeno, es ideal y esencial para obtener resultados diagnósticos reproducibles y efectos terapéuticos previsible.

Es difícil aún con los más purificados extractos elaborados con metodología adecuada y estandarizados, obtener en diferentes momentos extractos idénticos. Se modifican según quien los prepare, aun el mismo laboratorio nos dará diferencia de lote a lote, y el extracto será modificado por el tiempo, por el cuidado y por la manipulación. El alergista conoce estos inconvenientes y ha aprendido a adaptar el progreso de sus tratamientos no solo a la tolerancia de cada paciente sino también a estas variaciones de potencia biológica de los extractos alergénicos.

Estos avances en la estandarización de alérgenos han permitido caracterizar por técnicas in vivo e in vitro a numerosas e importantes sustancias alergénicas. El camino ha sido arduo pero sucesivos logros nos permiten actualmente contar con extractos alergénicos puros con potencialidad y efecto conocido. El estandarizado debe ser bien caracterizado para poder calibrar la potencia de otros extractos del mismo alérgeno.

Ventajas de la estandarización

- Estabilidad de la potencia en los extractos de los diferentes fabricantes y de cada uno de los lotes elaborados.
- Unificación del extracto usado en la testificación y en el tratamiento.
- Facilita el tratamiento del paciente, dado que puede ser seguido por cualquier especialista.

Nuevas tecnologías

El rápido desarrollo de nuevas tecnologías tanto para el análisis del ADN como de las proteínas ofrece oportunidades para métodos mejorados para la estandarización de vacunas alergénicas.

Unidades

Las vacunas alergénicas se han estandarizado de diferentes formas. Solamente se deberían usar para el diagnóstico alergológico e inmunoterapia aquellas en las que se especifica la potencia total y la concentración de cada alérgeno individualmente. Un problema crítico es que las unidades son arbitrarias, por lo tanto no se pueden comparar con precisión las vacunas alergénicas.

Alérgenos no estandarizados biológicamente:

Relación peso / volumen: está dado por la relación entre el peso seco de la materia empleada y el volumen de líquido de extracción utilizado en su elaboración.

El concentrado es 1/10.

Iniciar con 1/100000.

La unidad de Nitrógeno Proteico (PNU):

Se define como la cantidad de extracto que contiene 10 mg de nitrógeno de origen proteico, precipitado con ácido fosfotungstico y valorado aplicando el método de Kjeldahl.

El concentrado es 10000 PNU.
Iniciar con 10 PNU.

Alergenos estandarizados biológicamente :

La potencia deberá determinarse mediante inmunoensayos in vitro tales como ensayos de inhibición de Ig E, RAST, Elisa o inmunofluorescencia, ensayo de liberación de histamina por leucocitos aislados de pacientes sensibilizados y/o skin prick test expresadas en unidades de activación biológica (BAU, UBE, BU, AU).

El concentrado es de 10000 AU.
Iniciar con 10 AU.

Unidades de tratamiento:

Alergenos de diferente procedencia con igual potencia biológica, pueden mostrar diferentes patrones de seguridad y eficacia.

Por ello se han introducido unidades de tratamiento que indican la cantidad óptima de un extracto para obtener un máximo de eficacia terapéutico con un mínimo de riesgo.

Están basadas en conceptos de tolerancia y eficacia no sólo de la potencia biológica.

No hay un consenso internacional respecto de estas unidades, y cada laboratorio suele utilizar unidades, y cada laboratorio suele utilizar unidades propias (los nórdicos emplea SQU, Abelló STU, Merck UT, Stallergenes IR, Aristegui e IPI UBE, Diater UB, AU y ANMAT UET).

La potencia biológica de un extracto variara según el alérgeno.

Existen nombres de unidades de fantasía para el uso en producción como las Standard Treatment Unit (STU) sin valoración biológica todavía o unidades usadas para incluir mezclas de BU con PNU o UBT llamadas Unidades Estándar de Tratamiento (UET), Unidades de masa (UM) expresadas en mcg para derivados proteicos purificados y asociados o polimerizados de glutaraldehído.

Recomendaciones:

Se deben etiquetar los viales de acuerdo a los requerimientos de cada autoridad legislativa. El etiquetado incluye una indicación de las unidades relevantes obtenidas con un método aprobado y deben figurar la estabilidad o fecha de caducidad.

Para los alergenos estandarizados, el prospecto debe especificar las concentraciones de cada uno de los alergenos de forma independiente (proteínas marcadoras) en unidades biológicas o absolutas y/o su potencia en unidades biológicas o absolutas determinadas por pruebas cutáneas cuantitativas. También debería incluir las pautas de tratamiento recomendadas. Cumplir estas recomendaciones es necesario para que el medico pueda comparar vacunas de distintos orígenes farmacéuticos. Los prospectos deben incluir también los métodos adecuados de almacenamiento para mantener la estabilidad del producto.

Vacunas alergénicas para la inmunoterapia

Los productos alergénicos para inmunoterapia pueden ser tanto vacunas no modificadas como vacunas modificadas químicamente y /o por absorción en distintos vehículos. (9)

Vacunas acuosas

Inclusión y absorción de alérgenos en: aluminio, fosfato cálcico, tirosina y liposomas.

La mayoría de las vacunas acuosas utilizadas en inmunoterapia son mezclas heterogéneas de alérgenos y materiales no alérgicos.

El extracto alérgico va diluido en una solución acuosa. Estos extractos son los primeros que se empezaron a usar, y hoy están en desuso ya que requieren una mayor frecuencia de administración de las dosis.

Vacunas depot y modificadas.

Se han desarrollado vacunas alergénicas depot y modificadas, intentando hacer una inmunoterapia más eficaz y disminuir los efectos secundarios. El principio de la preparación de vacunas modificadas es reducir o eliminar la alergenidad. Al mismo tiempo es deseable conservar o aumentar la inmunogenicidad o la capacidad de modular el sistema inmune y mantener la eficacia clínica.

Tipos de modificación

Modificación física incluye la absorción o inclusión de alérgenos como vacunas depot, utilizándose para ello sustancias como el aluminio, fosfato cálcico, tirosina (21) (22) y los liposomas. (23) (24) Esto modifica la disponibilidad del alérgeno retardando su liberación, lo que permite aumentar el intervalo de administración de las dosis, y también son más seguras.

Modificación química se refiere a los denominados alérgoides, tales como las vacunas modificadas con formaldehído, glutaraldehído y alginato.

La preparación de vacunas alergénicas modificadas debería incluir:

- La estandarización de las vacunas alergénicas antes de su modificación.
- La reproducibilidad de su proceso de modificación, de forma que sea posible determinar los epítopes alérgicos que queden en el producto final.
- Un producto consistente y reproducible con las mismas propiedades.

Diluyente, se usa solución salina con fenol al 4 por mil.

Mezclas de vacunas alérgicas

Cuando un paciente presenta múltiples sensibilidades debido a alérgenos relacionados y no relacionados, se puede prescribir una vacuna que contenga la mezcla de todos ellos. Estas mezclas pueden acarrear dos problemas; en primer lugar una dilución excesiva de múltiples alérgenos puede dar lugar a una dosis subóptima de cada alérgeno por separado, y en segundo lugar, la potencia de cada uno de los alérgenos puede deteriorarse con más rapidez cuando se diluyen (25) o cuando se mezclan con otras vacunas alérgicas, (26) lo cual sucede porque algunos alérgenos poseen una actividad enzimática (proteólisis) que altera la composición de otros alérgenos.(27)

Alta actividad de proteasas (pueden mezclarse juntos) ácaros, hongos, cucarachas.

Baja actividad de proteasas: pólenes de pastos, árboles y malezas y epitelios de gato y perro.

La utilización de glicerol como conservante, no así la de albúmina sérica, puede prevenir en cierto modo la degradación por proteasas. (26)

Los alérgenos relacionados pueden tener epítopes comunes, dando lugar a reactividad cruzada.

Vías de Administración

La inmunoterapia específica (ITE) administrada por vía subcutánea, con la que se tiene mayor experiencia por ser la que se emplea desde el inicio de esta modalidad terapéutica, se basa en la administración subcutánea de un extracto alérgico a dosis crecientes y progresivas, con la finalidad de modificar la respuesta inmune del paciente frente a un alérgeno e inducir su tolerancia y la desaparición de la respuesta clínica sintomática por la exposición al mismo.

En la última década, nuevas y cada vez más numerosas evidencias aseguran que la vía mucosa puede ser empleada para la forma de administración sublingual; tal proceder ha ganado interés y amplia difusión, principalmente en Europa, lo cual abre un espacio a una forma de aplicación de alérgenos más confortable y segura. Esta vía aprovecha las características tolerogénicas de la mucosa oral; la inmunoterapia oral, sublingual-deglutida, sublingual-escupida, nasal y bronquial. El propósito global de las formas de inmunoterapia no inyectable es disminuir el riesgo de efectos adversos y proporcionar un tratamiento aceptable y bien tolerado por los pacientes.

Régimen de administración

Pauta perenne:

Tras un periodo inicial de subida progresiva de las dosis (período de iniciación) se mantiene una dosis fija de vacuna en intervalos fijos de tiempo (fase de mantenimiento). Esta fase de mantenimiento se prolonga hasta la decisión de interrumpir el tratamiento. Es importante no dejar pasar un tiempo excesivo (más de dos meses) entre las dosis puesto que ello podría motivar el tener que recomenzar el tratamiento desde la fase de iniciación. Los intervalos de administración de la dosis suelen ser de un mes con las vacunas inyectadas depot, mientras que con las vacunas locales se suele administrar la dosis tres veces por semana.

ESQUEMA (solo como orientación)

1º	Iny: concentrado 100 PNU/ml	aplicar	0.1	=	10 PNU
2º	“		0.3	=	30 “
3º	“		0.5	=	50 “
4			0.6	=	60 “
5ª			0.8	=	80 “
6ª	concentrado 1000 PNU/ml	aplicar	0.1	=	100 “
7º			0.2	=	200 “
(los escalones pueden ser de 50)					
8ª			0.3	=	300
9ª			0.4	=	400
10ª			0.5	=	500
11ª	concentrado 2000 PNU / ml		0.3	=	600 PNU
12ª			0.4	=	800
13ª			0.5	=	1000
14º	concentrado 5000 PNU / ml	,0.2 es igual a 1000	0.25	=	1250 PNU
15			0.3	=	1500

Pauta pre estacional:

Esta pauta se utiliza prácticamente solo con las vacunas de pólenes. Se realiza una vacuna de iniciación antes del periodo de polinización. Dependiendo del tipo de vacunas (depot o polimerizada) estas pautas pueden durar más o menos tiempo. La subida de dosis suele ser semanal con vacunas inyectadas, y diaria con las vacunas locales. Las vacunas de pólenes también se pueden administrar en pauta perenne.

Indicaciones, Contraindicaciones, Eficacia y Seguridad.

Selección del paciente

La selección del paciente a tratar es el primero y más importante de los pasos a seguir. La decisión se basa en la afección que padece.

La inmunoterapia con alérgenos inhalados disminuye los síntomas y/o necesidades de medicación en pacientes con asma y/o rinoconjuntivitis alérgica.

La valoración de la importancia que la exposición al alérgeno puede tener, no solo como agente causal, sino también como factor desencadenante antes de iniciar la inmunoterapia se valorará si la evitación de la exposición es suficiente para el control de los síntomas.

La valoración de la severidad potencial de la enfermedad a tratar sobre la base de síntomas subjetivos, parámetros objetivos (ausentismo escolar, hospitalizaciones, visitas a urgencias), funcionalismo pulmonar. No se debe iniciar inmunoterapia en pacientes con deterioro irreversible de la función pulmonar y se debe evaluar la calidad de vida del paciente y la eficacia de otras modalidades terapéuticas disponibles.

También valorar la calidad de las vacunas alérgicas utilizadas en el tratamiento. Esto constituye un factor crucial para conseguir la máxima eficacia posible a partir de esta forma de tratamiento. Siempre que sea posible se debe utilizar alérgenos estandarizados y tanto el costo y duración de cada forma de tratamiento constituye una cuestión importante a tener en cuenta .

Finalmente se debe evaluar el riesgo derivado de la enfermedad alérgica y de las distintas modalidades terapéuticas

“El tratamiento de las enfermedades alérgicas se basa en el control ambiental, la farmacoterapia, la inmunoterapia y la educación del paciente, y que la inmunoterapia, cuando está indicada, debe ser utilizada en combinación con todos los otros tratamientos con el objetivo de que el paciente se vea tan libre de síntomas como médicamente sea posible”. (29) Resulta por tanto falaz la disyuntiva “inmunoterapia vs farmacoterapia” que en ocasiones se plantea. Ambas son formas de tratamiento complementarias y no mutuamente excluyentes.

Indicaciones de la inmunoterapia

La OMS considera la Enfermedad Alérgica respiratoria como una entidad nosológica única que afecta diferentes partes del mismo aparato respiratorio, en consecuencia, la OMS establece claramente las indicaciones de la inmunoterapia en función del ALÉRGENO causal, y no en función de una enfermedad concreta (asma, rinitis, conjuntivitis). Así pues las indicaciones de inmunoterapia en la Enfermedad Alérgica Respiratoria se establecerán tras la oportuna comprobación de que la enfermedad es un problema mediado por Ig E, mediante tests cutáneos y/o determinación de anticuerpos específicos en suero del paciente. Las indicaciones terapéuticas de las vacunas alérgicas son las siguientes:

Síntomas inducidos por la exposición natural a alérgenos no evitables y evidencia demostrable de Ig E alérgeno-específica.

Existencia de sensibilidad a pólenes que se prolongan en la estacionalidad.

Pacientes no propensos al uso prolongado de medicamentos o que experimenten efectos secundarios indeseables.

Intención de reducir el tratamiento farmacológico a largo plazo y sus costos.

Cuando los síntomas son producidos por un limitado número de alérgenos.

Coexistencia de rinitis y asma de origen alérgicos. (Tabla 2)

En rinitis alérgica: formas intermitente (moderada y grave) y persistente (leve, moderada y grave)

Asma persistente leve y moderada mediada por Ig E, en asma grave o no controlada solo debiera usarse inmunoterapia con estabilidad clínica y VEF1 Mayor de 70 % del valor predictivo.

Posibilidad de prevención del desarrollo de asma en niños con rinitis alérgica.

En los últimos tiempos son frecuentes las invocaciones al establecimiento de un tratamiento precoz. La inmunoterapia no es una excepción en este sentido: debe ser indicada lo más precozmente posible, con el fin de contribuir a controlar el proceso inflamatorio, antes de que produzca lesiones estructurales irreversibles de la vía aérea.

En este sentido, debe recordarse nuevamente que el único tratamiento capaz de alterar el curso natural de la Enfermedad Alérgica es la inmunoterapia.

Tabla 2. Indicaciones de la inmunoterapia específica.

RINITIS ALÉRGICA	ASMA ALÉRGICO
<ul style="list-style-type: none"> • Cuando el tratamiento farmacológico es insuficiente para controlar los síntomas. • Cuando los pacientes no desean realizar un tratamiento farmacológico. • Cuando los pacientes no desean recibir un tratamiento farmacológico a largo plazo. • Cuando el tratamiento médico provoque efectos adversos no deseados. • Cuando se desea modificar el curso natural de la enfermedad alérgica con progresión hacia asma bronquial. 	<ul style="list-style-type: none"> • Cuando los pacientes no presenten una forma grave de enfermedad: los valores del volumen espiratorio máximo expulsado en 1 seg (VEMS) deberían ser mayores del 70% del valor esperado después de un tratamiento farmacológico adecuado. • Cuando los síntomas no se controlen de una manera adecuada mediante la evitación del alérgeno y el tratamiento farmacológico. • Cuando los pacientes presenten tanto síntomas nasales como bronquiales. • Cuando los pacientes no desean someterse a un tratamiento farmacológico a largo plazo. • Cuando el tratamiento farmacológico provoque efectos adversos no deseados.

Indicaciones de la Inmunoterapia con Alérgenos en Rinitis y Asma



Alergia al pólen

La inmunoterapia estará indicada en casos de enfermedades alérgicas inducidas por el polen, dependiendo de su severidad y duración. Se acepta en general que está indicada si la estación polínica es prolongada, o en los pacientes polisensibilizados expuestos a varias estaciones polínicas seguidas.

(Como por Ej. casos de sensibilidad a árboles y gramíneas). Dado que la rinoconjuntivitis se presenta en la inmensa mayoría de los pacientes con alergia al polen (sino en todos), y que el asma se presenta en algunos de los casos más severos, es irreal proponer unas indicaciones para la inmunoterapia sin tener en cuenta esta circunstancia. La inmunoterapia siempre está indicada cuando la rinoconjuntivitis se complica con asma durante la estación polínica. Recientes estudios recomiendan igualmente su empleo precoz para prevenir la progresión descendente de la Enfermedad Alérgica Respiratoria.

Inmunoterapia con ácaros

La sensibilidad a ácaros tiene una estacionalidad más prolongada que los pólenes y se caracteriza por ser una alergia de puertas adentro de la casa, los signos y síntomas de rinitis recrudecen por lo tanto en otoño e invierno; estos pacientes pueden presentar concomitantemente asma y tienden a iniciar su afección en edad más temprana que los polínicos. La inmunoterapia con extracto de ácaros estandarizados es eficaz en la rinitis. (33) (34) (35)

Inmunoterapia con alergenios de epitelios de animales

La evitación es el tratamiento de elección en las enfermedades alérgicas inducidas por epitelios de animales. Sin embargo, la evitación completa es a menudo imposible.

Inmunoterapia con hongos

La evitación de los alergenios de hongos de interior es el tratamiento de elección, siempre que ésta sea posible. Ciertos estudios han demostrado una mejoría clínica cuando se utilizan vacunas bien caracterizadas de *Cladosporium* o *Alternaria* para tratar la alergia inducida por hongos.

Evitación del alérgeno. Prevención

El control ambiental es una medida preventiva de tipo general, que se transforma en específica cuando identificamos el alérgeno agresor. En la actualidad, no se concibe una terapéutica específica de una afección alérgica como el asma o la rinitis, si no se ha realizado previamente una minuciosa individualización del agente o agentes desencadenantes. Estos son los que inducen el proceso inflamatorio en la vía aérea, con la obstrucción bronquial como resultado final. (91)(92)

Se debe aprender a identificar cada uno de los agresores; alergenios, agentes físicos, frío, factores emocionales, etc, por nombrar los más importantes y frecuentes. Para evaluar su importancia en distintos momentos de la enfermedad, recordando que pueden actuar individualmente o asociados.(91)(92)

Una vez logrado el reconocimiento del agente causal, se deben tomar todas las medidas disponibles para lograr su evitación y eliminación , si es posible pero pese a esta tarea

exhaustiva no obtenemos beneficios, y el agresor es un alérgeno, está indicado sumarle la inmunoterapia específica.

El buen control ambiental, tarea extremadamente dificultosa, lleva con el tiempo a un mejoramiento de la hiperreactividad respiratoria con la consiguiente disminución del empleo de fármacos.

Control ambiental.

El hábitat donde se pasa mayor tiempo es en la vivienda y en ella encontramos los principales elementos que ocasionan la sensibilización alérgica, además de otros irritantes inespecíficos. Condiciones propias de la construcción, decoración y confort son los orígenes de diversas sustancias nocivas para la salud, especialmente para la vía respiratoria. Resultan de importancia la humedad, la mala ventilación, el material laboral (textil, plástico, látex, papel, cuero, cosmético, etc), cortinados, empapelados, humo de cigarrillo, sahumeros, aerosoles, insecticidas, gases de combustión, polvillo ambiental, etc.

El alérgeno de mayor importancia en el interior de las viviendas es el ácaro (*Dermatophagoides Pteronyssinus*), habitante del polvillo doméstico. Suele alimentarse de las escamas de piel humana y de otras sustancias, así como también de sus propios excrementos. Son alérgenos su materia fecal y el cuerpo. Su eliminación favorece enormemente al alérgico .

La caspa, pelo, saliva, orina de animales como perro, gato, pequeños roedores, etc. sensibilizan también con facilidad, suprimirlos no significa la desaparición inmediata del alérgeno, pues permanecen residuos en el ambiente durante meses .(93)

Se debe recordar la presencia de otros alérgenos que suelen contaminar desde el exterior, como son los pólenes y hongos aerógenos . También debe intentarse su evitación, y eventualmente indicar inmunoterapia .

La vivienda para los alérgicos, es aquella que tenga el menor grado de contaminantes alérgicos específicos. Paredes libres de humedad o manchas con hongos que si existen, deben lavarse con lavandina en forma frecuente. Pisos de fácil limpieza sin alfombras. En los dormitorios paredes lisas sin adornos, ni bibliotecas, ni juguetes especialmente los de peluche con el fin de evitar el acumulo de polvillo. No permitir la entrada de mascotas, en la habitación, tampoco ubicar plantas ni peceras en los dormitorios. Es importante conservar el aire limpio, por lo tanto no fumar, no usar insecticidas o perfumes en aerosol, sahumeros, etc. Cuando se decida pintar o barnizar, tomar la precaución de evitar que el paciente alérgico permanezca en la vivienda hasta pasados por lo menos 2 días del trabajo, con el fin de prevenir la aspiración de olores emanados del material empleado, los cuales son irritantes de la vía respiratoria.

Edad

Se aconseja la iniciación de la inmunoterapia en forma temprana considerando:

La inmunoterapia evita frecuentemente que la rinitis alérgica devenga en asma.(31)

- Porque la menor sensibilización disminuye las reacciones adversas.
- Numerosos trabajos indican que las nuevas sensibilizaciones son menores.(38)
- Prevenimos el agravamiento de la afección y obtenemos una mejor acción sobre la inflamación.

- Evitaríamos la modificación de los tejidos y los cambios funcionales fijos.(39)

Debemos considerar que, aceptar que la inflamación se prolongue durante años, lleva a un deterioro irreversible de la función pulmonar, que condicionará el resto de la vida del paciente.(39) Desde luego la indicación de inmunoterapia en edades tempranas, surgirá como consecuencia.

La inmunoterapia con alérgenos es más eficaz en niños, adolescentes y adultos jóvenes. En general, la inmunoterapia subcutánea es bien tolerada por los niños. Tradicionalmente, se ha sugerido una eficacia superior en niños mayores de 5 años. No obstante, las ventajas de su utilización por debajo de esa edad deben ser cuidadosamente sopesadas por el especialista actuante, teniendo en cuenta la forma de inmunoterapia utilizada, la gravedad clínica de la enfermedad y la magnitud de la sensibilidad alérgica del paciente convenientemente individualizado.

El prejuicio de no usar inmunoterapia debajo de los 5 años por la mayor posibilidad de efectos adversos surge de una recomendación de expertos y no tiene demasiados fundamentos científicos, dado que reacciones indeseables se han observado con formas aceleradas de inmunoterapia subcutánea que, en la actualidad, son de elección excepcional para uso clínico.

El buen perfil de seguridad de la inmunoterapia sublingual hace promisorio su uso antes de los 5 años, con la posibilidad de lograr cambios precoces en los procesos inmunológicos de sensibilización que ocurren críticamente en los primeros años de la vida.(89)

La inmunoterapia clásica progresiva es preferible en niños. El límite de edad no es tan importante cuando la indicación y realización de la inmunoterapia está en manos de un profesional con experiencia en la misma y avezado en el tratamiento de reacciones sistémicas. La incorporación de inmunoterapia por vía oral, sublingual o nasal facilita el tratamiento pediátrico y aleja las reacciones indeseables.

Demostración de la sensibilidad mediada por Ig E

Pruebas cutáneas.

Los desafíos con alérgenos in vivo han sido y son el método clásico de demostrar las reacciones alérgicas inmediatas, mediadas por Ig E. Las pruebas cutáneas refleja la sensibilidad pero no siempre coinciden con los efectos de la exposición natural, sin embargo han sido de marcada importancia para reconocer las reacciones inmediatas y tardías donde esta involucrada la Ig E y los fenómenos inflamatorios que la acompañan. Estas pruebas son de utilización habitual en la práctica diaria del inmunoalergista, realizarlas con técnica adecuada y con extractos alérgicos confiables, la transforman en la mejor y más útil herramienta de diagnóstico etiológico en las afecciones alérgicas . El método es de fácil realización reproducible y más económico que los métodos de laboratorio.

La realización e interpretación de las pruebas cutáneas son distintas de un especialista a otro, esto crea cierta anarquía lo que ha llevado a distintos Comités a normatizar su realización e interpretación.(39) (40)

Se denomina reacción de hipersensibilidad tipo I a la respuesta Ig E específica a un alérgeno y se traducen como una reacción positiva inmediata o tardía; en piel observamos roncha, llamarada y prurito.

Hay factores que influyen en el resultado de las pruebas cutáneas estos son : la cantidad de alérgeno inyectado, número y grado de sensibilizaciones y reactividad de la piel a los mediadores liberados, especialmente la histamina y debemos recordar que algunos medicamentos de uso habitual en los alérgicos bloquean las pruebas cutáneas.

Contraindicaciones ABSOLUTAS

Enfermedades malignas, inmunopatológicas y/o inmunodeficiencias primarias o secundarias severas.

Pacientes recibiendo tratamiento con Beta bloqueantes (incluso tópicos), y en aquellos en los que esté contraindicado el uso de adrenalina (Ej.: enfermedades cardiovasculares)

Mal cumplimiento.

Contraindicaciones RELATIVAS

Asma severa que no se controla adecuadamente con farmacoterapia o pacientes con obstrucción irreversible de la vía aérea (VEF 1 menor 70 % del valor prescrito tras un tratamiento farmacológico adecuado).

Niños menores de 5 años. Los niños de 5 años presentan con frecuencia problemas respiratorios asociados a infecciones virales.

Así pues, a estas edades en ocasiones no está suficientemente clara la relevancia clínica de los alérgenos en el proceso que afecta al paciente. Algunos estudios parecen sugerir que en el lactante el componente bronco espástico de la respuesta obstructiva bronquial es menor, en relación con un menor desarrollo de la musculatura bronquial. Ello daría como consecuencia una menor y más lenta respuesta al tratamiento broncodilatador en caso de una reacción aguda.

Existe en todo caso una consideración adicional al respecto, en tanto los resultados de la inmunoterapia parecen tanto mejores cuanto menos evolucionada está la Enfermedad Alérgica Respiratoria, la edad no debe constituir una limitación cuando por lo demás, la inmunoterapia esté indicada en un paciente correcto.(Tabla 3)

Tabla 3. Contraindicaciones.

ABSOLUTAS	RELATIVAS
<ul style="list-style-type: none">• Enfermedades inmunopatológicas e inmunodeficiencias graves.• Enfermedades malignas.• Trastornos psicológicos intensos.	<ul style="list-style-type: none">• Tratamiento con β-Bloqueantes.• Mal cumplimiento.• Asma grave mal controlado.• Enfermedades cardiovasculares importantes que aumenten el riesgo de efectos adversos tras el uso de adrenalina.• Niños menores de 5 años.• Embarazo.

Eficacia de la inmunoterapia

La inmunoterapia se utiliza como tratamiento de las enfermedades alérgicas desde 1911. Este tratamiento se apoya en los conocimientos, la teoría y la práctica diaria de los especialistas.

A lo largo de los casi 90 años de uso de la inmunoterapia específica para el tratamiento etiológico de las enfermedades alérgicas, existe suficiente evidencia acumulada que demuestra la eficacia de esta forma de tratamiento.

La eficacia de la inmunoterapia está en directa relación con su indicación correcta y el uso de alérgenos de alta calidad y estandarización. Deberá siempre ser prescrita por especialistas en alergia e inmunología y supervisada por médicos adecuadamente entrenados en el tratamiento de reacciones anafilácticas u otros episodios adversos potencialmente graves.

La inmunoterapia subcutánea con alérgenos comienza a brindar un beneficio clínico entre las 8 y 12 semanas de su inicio, con acción sostenida por el tiempo de duración del tratamiento y efecto persistente demostrado hasta 7 años después de su suspensión.(89) (Figura 1)

Figura 1

ESPECTRO DE EFECTOS DE LA INMUNOTERAPIA ESPECÍFICA CON ALERGENOS (SIT)



Saranz RJ, Lozano A, Cáceres ME et al. Comité de Alergia, SAP. *Arch Argent Pediatr* 2010;108(3):258-265

Tabla 1 Grados de evidencia y fuerza de recomendación de la inmunoterapia con alérgenos subcutánea (SCIT) y sublingual (SLIT).

Efecto	SCIT		SLIT	
	Grado de evidencia	Fuerza de recomendación	Grado de evidencia	Fuerza de recomendación
Eficacia clínica en asma alérgica en niños	Ia	A	Ia	A
Eficacia clínica en rinitis alérgica en niños	Ib	A	Ia	A
Efecto sostenido a largo plazo	Ib	A	IIa	B
Prevención de nuevas sensibilizaciones alérgicas	Ib	A	Ib	A
Efecto preventivo del desarrollo de asma en niños con rinitis alérgica	Ib	A	Ib	A

* Evidencia Ia. Evidencia obtenida de metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados con control.

Evidencia Ib. Evidencia obtenida de al menos un ensayo clínico aleatorizado con control.

Evidencia IIa. Evidencia obtenida de al menos un estudio con control placebo sin aleatorización.

** Fuerza de recomendación A: Basada directamente en evidencia de categoría I.

Fuerza de recomendación B: Basada directamente en evidencia de categoría II o recomendación extrapolada de evidencia categoría I.

Medición de la eficacia

Los parámetros clínicos habitualmente empleados para evaluar la eficacia del tratamiento con alérgenos por vías subcutánea o sublingual son los síntomas y el consumo de medicamentos.

La valoración secuencial del puntaje de calidad de vida específica de la enfermedad, las pruebas de función pulmonar y de hiperreactividad bronquial pueden ser de ayuda adicional. El control mediante los niveles séricos totales de Ig E o las pruebas cutáneas con alérgenos no se recomiendan para el monitoreo de los efectos de la inmunoterapia.(89)

Inmunoterapia como tratamiento curativo

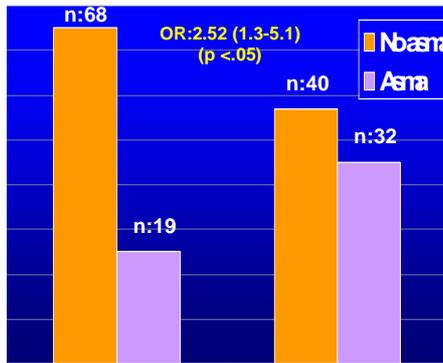
El tratamiento de las enfermedades alérgicas combina el tratamiento farmacológico e inmunológico. En muchos pacientes, los fármacos pueden aliviar los síntomas alérgicos sin provocar efectos adversos; las diferencias entre los tratamientos farmacológicos e inmunológicos de las enfermedades alérgicas no se limitan a la seguridad y eficacia. Los fármacos proporcionan un tratamiento sintomático, mientras que la evitación del alérgeno y la inmunoterapia son las únicas modalidades terapéuticas que tiene la posibilidad de modificar el curso de la enfermedad.

La inmunoterapia puede ser más rápidamente eficaz en los pacientes que son alérgicos a alérgenos estacionales, que en los alérgicos a alérgenos perennes que presentan una enfermedad persistente. Los objetivos principales en el tratamiento de la inmunoterapia son, a corto plazo, reducir las respuestas a los desencadenantes alérgicos que precipitan los síntomas, disminuir la respuesta inflamatoria e impedir el desarrollo de una enfermedad persistente.

Inmunoterapia como tratamiento preventivo.

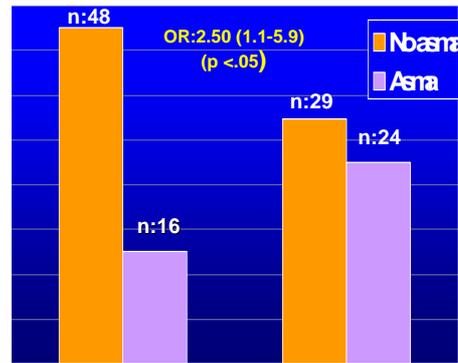
Hasta el momento, la evitación del alérgeno y la inmunoterapia son los únicos tratamientos que modifican el curso de una enfermedad alérgica, ya sea previniendo el desarrollo de nuevas sensibilizaciones o alterando la historia natural de la enfermedad o su progresión. La inmunoterapia, cuando se introduce al inicio o durante la fase inicial de la enfermedad, puede modificar la historia natural de la enfermedad alérgica. La inmunoterapia adquiere especial relevancia durante la edad pediátrica, puesto que su eficacia será inversamente proporcional al tiempo de evolución de la enfermedad alérgica y a la severidad de la misma.

Desarrollo de Asma en Niños con Rinitis Estacional luego de 3 Años de SCIT Estudio PAT



3 años

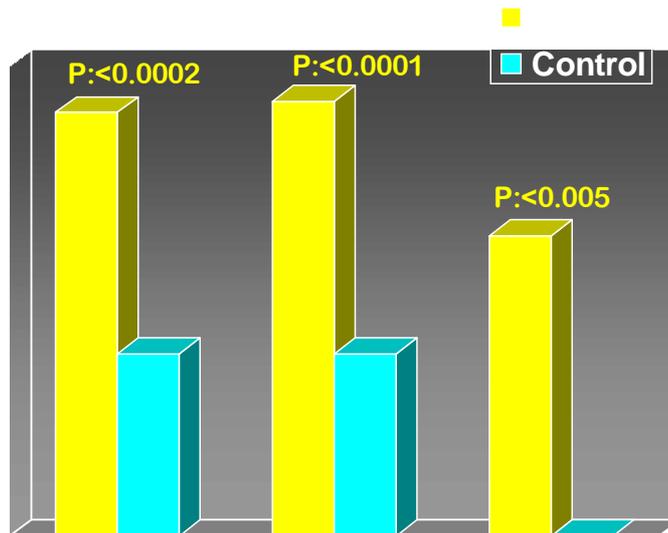
Moller C. et al. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:251-6



10 años

Jacobsen L. et al. *Allergy* 2007; 62: 943-8

Inmunoterapia Específica (SCIT) como Preventiva de Nuevas Sensibilizaciones



Duración del tratamiento

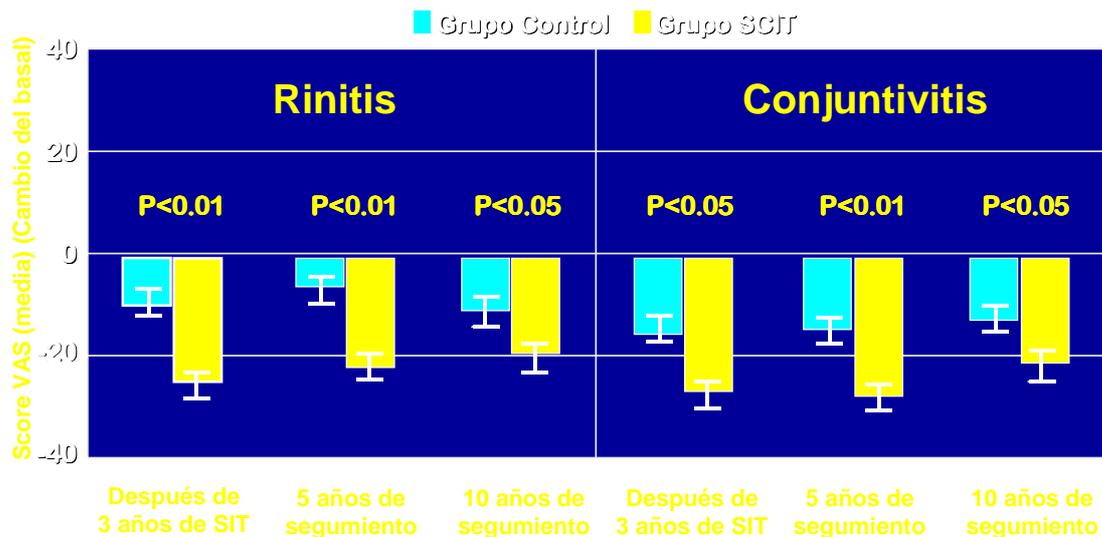
No existe un período de tiempo definido para mantener el tratamiento, aunque suele recomendarse como tiempo óptimo de 3 a 5 años para asegurarse la obtención de los máximos beneficios. (36) Una duración inferior a los 3 años se asocia a un mayor índice de recaídas. Antes del primer año de tratamiento ya pueden observarse los efectos positivos de la inmunoterapia.

Siempre debe valorarse la suspensión del tratamiento en los siguientes casos:

- Resultado clínico positivo: enfermo asintomático o con reducción importante de las manifestaciones clínicas durante 2 años consecutivos.
- Resultado clínico negativo: enfermo que no responde o sin beneficio tras 1-2 años de tratamiento.
- Paciente no colaborador: incumplimiento o mal seguimiento, no justificado.
- Contraindicaciones: si aparece alguna, debe evaluarse la suspensión de la inmunoterapia.
- Reacciones anafilácticas graves.(90)

Persistencia del Efecto de SCIT en Rinitis y Conjuntivitis Alérgica

Estudio PAT



La determinación de interrumpir su uso debe ser valorada para cada caso individual, considerando la relación riesgo-beneficio de la decisión basada en la gravedad de la enfermedad, los beneficios obtenidos y la conveniencia de su continuidad en el contexto terapéutico integral.(89)

Fundamentos de la interrupción de la inmunoterapia

- Resultado clínico exitoso.
- Tiempo de tratamiento cumplido.
- Falta de respuesta.
- Reacciones anafilácticas.
- Cooperación escasa.
- Desarrollo de contraindicaciones.
- Efectos adversos.

Objetivos de la inmunoterapia

El objetivo de la inmunoterapia es lograr un estado de tolerancia inmunológica por el cual la respuesta clínica del paciente a la subsiguiente exposición natural al alérgeno este disminuida o ausente.

La inmunoterapia controla los síntomas de las enfermedades alérgicas.

Corto plazo

Reducir la capacidad de los estímulos alérgicos para provocar síntomas.

Largo plazo

Reducir o prevenir el desarrollo de la inflamación crónica, antes que la injuria tisular resulte irreversible.

Prevención secundaria del desarrollo de nuevas sensibilizaciones, HRB y asma.

Tabla 4. Fracaso de la inmunoterapia.

-
- Falta de aplicación de las medidas de control ambiental por parte del paciente.
 - Inadecuada selección de los alérgenos incluidos en la IT, bien por un diagnóstico incorrecto, por la falta de un alérgeno relevante o por un número excesivo de alérgenos en pacientes polisensibilizados.
 - Desarrollo de sensibilización a nuevos alérgenos durante el curso de la IT.
 - Potencia insuficiente del extracto.
 - Error en la aplicación de la dosis.
 - Abandono por parte del paciente ante la ausencia de mejoría clínica en periodos iniciales del tratamiento.
 - Discordancia entre el periodo de administración y la visita al alergólogo como consecuencia de las listas de espera, sobre todo para pautas preestacionales.
 - Refractoriedad al tratamiento.
-

Beneficios de la inmunoterapia

Disminución de los síntomas.

Remisión clínica sostenida y prolongada.

Mejoría de la calidad de vida.

Reducción del uso de medicación controladora.

Reducción del costo del tratamiento.

Efecto preventivo del desarrollo de asma, HRB y nuevas sensibilizaciones.

Factores Asociados con Reacciones Adversas a la Inmunoterapia Subcutánea (SCIT) con Alergenos

Factores relacionados al paciente	Factores relacionados a la SCIT
<ul style="list-style-type: none">• Asma inestable, grave o con función pulmonar alterada• Alta sensibilidad alérgica• Exacerbación estacional de la enfermedad alérgica• Falta de control después de la administración del antígeno	<ul style="list-style-type: none">• Alta dosis de alergenos y uso de antígenos no estandarizados• Esquemas de dosis aceleradas• Inicio de nuevos viales o cambios en la concentración• Errores de dosificación

Saranz R.J, Lozano A, Cáceres ME et al. Comité de Alergia, SAP. *Arch Argent Pediatr* 2010;108(3):258-265

La inmunoterapia debe ser prescrita por especialistas y administrada por médicos suficientemente adiestrados en el tratamiento de reacciones anafilácticas.

Hay varios tipos de reacciones, tanto sistémicas como locales que pueden ocurrir con la inmunoterapia con alergenos. Las reacciones locales ocurren en la zona de inyección se pueden dividir en: reacciones que ocurren entre los 20-30 minutos y las que ocurren pasados los 30 minutos tras la administración de la inyección. Las reacciones locales pueden provocar cierto malestar en el paciente, por lo que será necesario ajustar la dosis de la vacuna cuando tengan lugar tales reacciones. Los nódulos subcutáneos que aparecen en la zona de inyección son más comunes con las vacunas adsorbidas en aluminio. Pueden persistir, pero normalmente desaparecen y no necesitan de un ajuste de la dosis. Las reacciones sistémicas son reacciones que se caracterizan por signos y/o síntomas (no necesariamente severos, por ejemplo cefalea, estornudos...) que ocurren lejos de la zona de inyección. Tales reacciones generalmente comienzan a los pocos minutos después de la inyección, y más raramente después de los 30 minutos.

Reacciones sistémicas inmediatas

- Reacciones no específicas: no mediadas por Ig E.
- Reacciones sistémicas leves: rinitis y/o asma leves.
- Reacciones sistémicas moderadas: urticaria, angioedema o asma severa.
- Shock anafiláctico.

Los principales factores de riesgo de reacciones sistémicas por inmunoterapia incluyen:

- Errores en la dosis.
- Presencia de asma sintomática.
- Alto grado de hipersensibilidad
- Uso de Beta bloqueantes
- Inyecciones de nuevos lotes.
- Inyecciones administradas durante la estación de exacerbación de los síntomas.

Signos de alarma

- Inflamación en el sitio de aplicación.
- Tos.
- Prurito palmar o plantar.
- Urticaria
- Edema laríngeo.
- Disnea
- Hipotensión.

Reducir la dosis cuando:

- Existan reacciones locales o sistémicas inmediatas o retardadas.
- Se cambie de lote de un extracto no estandarizado.
- Interrupción del tratamiento

No aumentar la dosis:

- Con reacción local inmediata importante, adulto habon mayor de 5 cm, niño menor de 12 años habon mayor de 3 cm.
- Con reacción retardada habon mayor de 8 cm.
- Cuando el área de reacción aumente con las sucesivas dosis.

Posponer una dosis:

- Por haber presentados infección respiratoria en la semana especialmente si presento reacciones de tipo sistémica.
- Disnea , PEF menor de 20 % del valor de referencia.
- Exacerbación de dermatitis atópica.
- Tratamiento con Beta bloqueantes.
- Otras vacunas (virus vivos)

Actitud a seguir en caso de retraso en la administración de la inmunoterapia. Se considera retraso desde la fecha teórica en la que cor respondería la administración ,

- Durante el periodo de Iniciación:
 - Retraso de hasta 4 semanas:.....Repetir la última dosis tolerada.
 - Retraso de 5 semanas:.....Repetir la penúltima dosis tolerada.
- Durante el periodo de Mantenimiento:
 - Retraso de 6 – 8 semanas:.....Repetir la última dosis tolerada.

Inmunoterapia en situaciones clínicas especiales

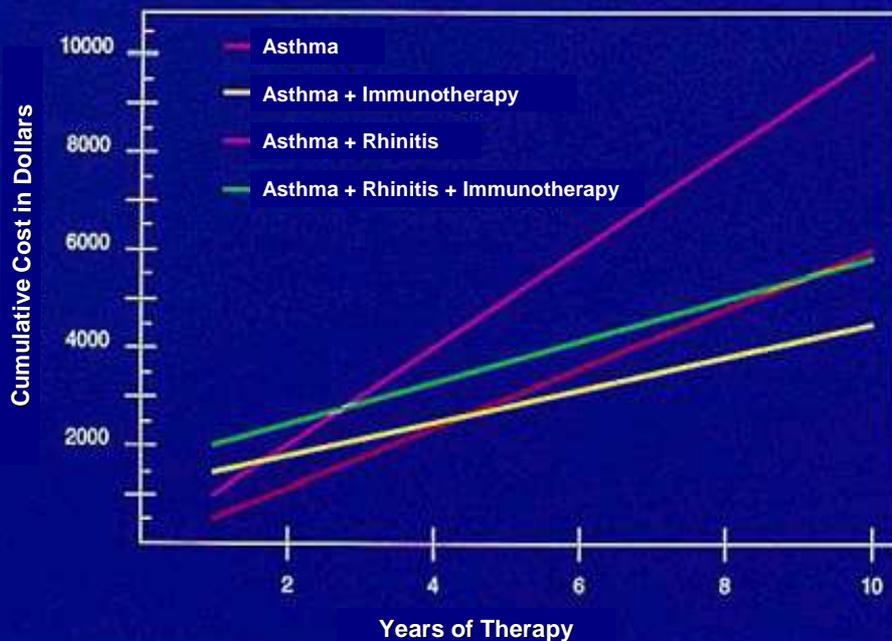
Por lo general, la inmunoterapia puede continuarse durante el embarazo, con la precaución de no incrementar dosis o concentraciones, pero su inicio debiera evitarse en esa situación. En la gravidez debieran extremarse las medidas preventivas de eventuales reacciones adversas sistémicas , como aborto espontáneo, hipoxia fetal o parto prematuro. No existen contraindicaciones para su uso durante la lactancia materna.

La utilización de inmunoterapia en niños con enfermedades autoinmunitarias e inmunodeficiencias celulares o humorales leves o moderadas debiera ser cuidadosamente individualizada.(89)

Relación coste-eficacia

Existe evidencia de que la utilización racional de la inmunoterapia subcutánea con alergen es coste-eficaz. Existe información más limitada para la inmunoterapia sublingual. Por lo común el gasto en inmunoterapia a largo plazo es menor que el ocasionado por consumo de medicamentos y, más aún, puede contribuir a su ahorro. La indicación de inmunoterapia subcutánea en paciente con rinitis y asma coexistentes contribuye a disminuir los costos en fármacos así como de otros gastos, directos e indirectos, ocasionados por estas enfermedades. Esta es una de las principales razones por las cuales este Comité sostiene el uso conjunto de la inmunoterapia con alergen, con las otras estrategias de tratamiento de las enfermedades alérgicas.(89)

Economic Impact of Immunotherapy for Asthma and Allergic Rhinitis



(Sullivan TJ. ACAAI Meeting, Dallas 1995.)

Formas futuras

La inmunoterapia sublingual en comprimidos ha sido aprobada en la Unión Europea, pero no por la FDA y no está disponible aún en nuestro medio. La inyección de extracto de ácaros combinado con un oligodesoxinucleótido inmunoestimulador de tipo A, en cortos cursos ha producido un rápido efecto clínico con mejor tolerancia que la inmunoterapia subcutánea convencional. Un tipo B está en estudio, en seres humanos con alergia a la ambrosía, con similares resultados. En la actualidad se están realizando ensayos con alérgenos recombinantes, únicos o múltiples, con promisorios resultados y mínimos efectos adversos. La desensibilización con inyecciones intradérmicas de secuencias de péptidos y la inmunoterapia intralinfática requieren aún mayor desarrollo e investigación para aconsejar su aplicación futura en la práctica clínica.(89)

Novel Immunomodulatory Approaches for Allergen Specific Immunotherapy (I)

Type	Allergen	Probable advantages	Reference
Type A ISS ODN	Mite extract	Short course, rapid action, persisting and increased activity	Senti G. et al. <i>Clin Exp Allergy</i> 2009;39: 562
Type B ISS ODN	<i>Amb A1</i> for ragweed allergy	Short course, persisting activity and reduced adverse reactions	Creticos PS et al. <i>N Engl J Med</i> 2006;355: 1445
Intralymphatic injection	Grass pollen extract	Short course, persisting activity and reduced adverse reactions, increased patient uptake	Senti G et al. <i>Proc Natl Acad Sci USA</i> 2008;18: 17908
Intradermal peptides	<i>Fel d 1</i> peptides for cat allergy	Short course and decreased local adverse reactions	Alexander C et al. <i>Allergy</i> 2005;60:1269
Recombinant allergens	<i>Bet V 1</i>	Standardized; decrease or abolishes IgE binding but preserves T-cell reactivity	Kahlert H et al. <i>Int Arch Allergy Immunol</i> 2008; 145:193

Novel Immunomodulatory Approaches for Allergen Specific Immunotherapy (II)

Type	Allergen	Probable advantages	Reference
Allergen coupled to virus like particles	<i>Der p 1</i>	Rapid induction of high specific IgG specific ab titres	Kundig TM et al. <i>JACI</i> 2006;117:1470
Mixture of several major recombinant allergens	Group 1,2,5A,5b and 6 Timothy grass allergens	Standardized, no induction of IgE to new specificities	Jutel M et al. <i>JACI</i> 2005; 116:608
Monophosphoryl Lipid A adjuvant (MPL)	Tyrosine absorbed glutaraldehyde treated grass extract	Short course, rapid improvement, elevated allergen-specific IgG	McCormack PL. <i>Drugs</i> 2006;66:931
BCG	Mite extract	Increased efficacy for SLIT and SCIT	Cohon A et al. <i>JACI</i> 2007;120:210
Chimeric allergens	<i>Api m1, Api m2 and Api m3</i>	Fragments of major allergens are fused and expressed as a single protein. IgE binding(♥)	Karamloo F et al. <i>Eur J Immunol</i> 2005; 35:3268
Combination of conventional allergen-SIT with anti-IgE	Ragweed, cat, dog and house dust mite allergy	Anti IgE mAb pre-treatment enhances the safety of allergen-SIT for AR / asthma	Casale TB et al. <i>JACI</i> 2006;117:134 Massanari M et al. <i>JACI</i> 2010;125:383

Presente y Futuro de la inmunoterapia

En los últimos años se han producido importantes avances en el campo de la Alergología experimental. Estos adelantos pueden ser divididos en dos campos amplios como son la introducción de nuevas formas de tratamiento de las afecciones alérgicas, y los avances en el conocimiento de los desencadenantes de estas patologías (alergenos) y de los mecanismos implicados en las respuestas alérgicas. Igualmente se ha avanzado en otras áreas afines como al Aerobiología clásica, la cuantificación inmunoquímica de aeroalergenos, el establecimiento de niveles que sensibilizan o inducen síntomas en personas alérgicas y en técnicas de control ambiental encaminadas a controlar y reducir la exposición a alergenos.

Igualmente han surgido numerosas hipótesis, que intentan explicar las posibles razones responsables del incremento que se está observando en la prevalencia de enfermedades alérgicas. Como causas destacadas se barajan las hipótesis de la higiene (menor contacto con gérmenes), cambios en la flora intestinal, nuevo contacto con endotoxinas en el ambiente a edades tempranas, falta de ejercicio, dieta baja en pescado, urbanización de las poblaciones, contacto con mayores concentraciones de alergenos, la introducción de nuevos

alergenos alimentarios, especialmente frutas exóticas, y también las mejoras en las posibilidades diagnósticas por parte de los alergólogos.

Se ha demostrado que la exposición a altos niveles de alérgenos (especialmente a ácaros) durante la infancia, y una predisposición genética familiar a padecer enfermedades alérgicas son factores de riesgo importante para la sensibilización y el desarrollo posterior de sintomatología alérgica, respiratoria o cutánea.

Todo parece indicar que en el futuro de la Alergología, un componente muy importante a tener en cuenta será el diagnóstico y la intervención precoz (a partir de los dos años). Este aspecto es muy importante desde varios puntos de vista porque se asegura el diagnóstico etiológico de los síntomas y se evita la evolución de la enfermedad por medio de la administración del tratamiento necesario, evitándose el uso excesivo de fármacos sintomáticos.

La falta de diagnóstico específico precoz es muy importante desde el punto de vista del éxito de un tratamiento como la inmunoterapia, ya que con el paso del tiempo el paciente puede ir adquiriendo nuevas sensibilizaciones, lo cual complica enormemente la selección de los alérgenos en la vacuna y puede reducir las posibilidades de éxito de la misma.

Conclusión

Estamos entrando en nueva era de la medicina donde la biología molecular y sus disciplinas afines son herramientas imprescindibles en este avance. Esta revolución tecnológica está siendo aplicada en numerosos campos de la medicina y la alergología no permanece ajena a ella. En los próximos años asistiremos a importantes avances en el diagnóstico y tratamiento e incluso en la prevención de las enfermedades y quizás, en muchos aspectos cambiaremos la manera actual de entender este grupo de enfermedades. La biología molecular junto con la biología celular y la genética han sido de gran ayuda para encontrar qué factores son esenciales en el desarrollo de la alergia. Este cuerpo de conocimiento facilita, y facilitará aun más en el futuro, el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de estas patologías. La inmunoterapia con alérgenos específicos, nativos o modificados, y el control ambiental son las dos únicas formas actuales de tratamiento etiológico de estas enfermedades. Un diagnóstico y un tratamiento precoz son indispensables para evitar un deterioro progresivo de la enfermedad.

Bibliografía

- (1) Dr. Ojeda, Clínica de Asma y Alergia, marzo 2009.
- (2) Noon L. Prophylactic inoculation Against hay fever. Lancet 1911 1572-3.
- (3) Freeman y Futter observations on the treatment of hay fever by hypodermic inoculation of pollen vaccine. Lancet 1911: 814-7.
- (4) Besredka A. Steinhart E of anaphylaxis, antianaphylaxis against horse serum, and the mechanism of antianaphylaxis Ann Institute Pasteur 1907; 21: 384.
- (5) Cooke RA . Hay fever and asthma, the uses and limitations of desensitization N. H. Med J. 1918 : 107: 577-83.
- (6) E Fernandez Caldas. Allergol Inmunol Clin 2001: 16 (Extraordinario num. 1) 6-12.
- (7) F. Muñoz Lopez C. Pedemonte Marco, Inmunoterapia; mecanismos de acción, indicaciones y beneficios.
- (8) Biological Products. Allergenic extracts. Implementation of efficacy review. Federal Register, Food and Drug Administration 1985: 21 CFR Parts 600.610 and 680 (Docket n ° 81 N 0096.
- (9) Allergen products (Producta allergenica) European Pharmacopeia 1997 ; 1063-8.
- (10). Lowenstein H. Report on behalf of the International Union of Immunological Societies (I.U.I.S.) Allergen Standardization Subcommittee. Arb Paul Ehrlich Inst Georg Speyer Haus Ferdinand Blum Inst Frankf A M 1983;78:41-8.
- (11) Nordic Council on Medicines. Registration of allergen preparations. 2nd edition, Nordiska Läkemedelsnämnden. NLN Publication No 23, Uppsala 1989.
- (12) Platts-Mills TA, Chapman M D allergen standardization J. Allergy Clin Immunol 1991; 87: 621-5
- (13) Norman PS. WHO IUIS International Standards: advantages of these extracts Arb Paul Ehrlich Inst Bunde Sant Sera Impfstoffe Frank FAM 1994 : 87:59-64.
- (14) Mohapatra SS. Recombinant allergens and allergen standardization J. Allergy Clin Immunol 1992; 89:921-2.
- (15) Bousquet J. Clinical use of recombinant allergens and epitopes. Arb Paul Ehrlich Inst Bundensant sera Imstoffe Frank FAM 1994 : 87:257-62.

- (16) Maasch HJ, Wihl JA, Schultze-Werninghaus G, Geissler W, Wahl M. Manufacturer's criteria for in house reference preparations for RAT inhibition. *Ann Allergy* 1987 ; 59: 29-33.
- (17) Bousquet J, Guerin B, Michel FB. Unit of Allergen extracts. *Clinical . Arb Paul Ehrlich Inst Bundesant sera Imstoffe Frank FAM* 1992 ; 85 : 105-16.
- (18). Norman PS. International units. *Arb Paul Ehrlich Inst Bunde Sant Sera Impfstoffe Frank AM* 1988; 82 : 45-9.
- (19) Kordash TR, Amend MJ, Freshwater JJ, Baker RE. In vivo and in vitro characterization of Allpyral grass pollen extracts. *Ann Allergy* 1994 ; 73 : 127-33.
- (20). Warner JO, Price JF, Soothill JF, Hey EN. Controlled trial of hyposensitization to *Dermatophagoides pteronyssinus* in children with asthma. *Lancet* 1978;2:912-5.
- (21). Blainey A, Phillips M, Ollier S, Davies R. Hyposensitization with a tyrosine adsorbed extract of *Dermatophagoides pteronyssinus* in adults with perennial allergic rhinitis. *Allergy* 1984;39:521-8.
- (22.) Genin I, Barratt G, Tran XT, Delattre J, Puisieux F. Optimization and characterization of freeze-dried multilamellar liposomes incorporating different standardized allergen extracts. *Allergy* 1994;49:645-52.
- (23). Walls AF. Liposomes for allergy immunotherapy? *Clin Exp Allergy* 1992;22:1-2.
- (24) Nelson HS. Effect of preservatives and conditions storage on the potency of allergy extracts. *J Allergy Clin Immunol* 1996 ; 98 : 382-8.
- (25) Nelson HS, Ikle D, Buchmeier A. Studies of Allergen extract Stability. The effects of dilution and mixing. *J. Allergy Clin Immunol* 1996 ; 98 : 382-8.
- (26) Esch RE. Role of proteases on the Stability of allergenic extracts. *Arb Paul Ehrlich Inst Bundesant sera Imstoffe Frank AM* 1992 ; 171-7.
- (27) Des-Roches A, Paradis L, Menardo J-L, Bouges S, Daures J-P, Bousquet J. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:450-3.
- (28) Documento de Opinion de la OMS, Julio 2000.
- (29) Dreborg S, Frew A. Allergen Standardization and Skin tests . EAACI Position Paper. *Allergy* 1993; 48 suppl 14.
- (30) The use of Standardized allergen extracts. Position Statement American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI) *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99:583-6.

- (31) Bousquet J, Lockey R.F. and Mailling HJ. WOH Position Paper. Allergen immunotherapy : therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998; 53 (suppl 44) : 42. the current status of allergen immunotherapy (hyposensitisation) . Report of a WHO / TUIS working group. *Allergy* 1989 ; 44 :369-79.
- (32) Abramson M, Puy R and Weiner J Immunotherapy in Asthma ; an update systematic review . *Allergy* 1999,54, 1022-1041.
- (33) Corrado O J Pastorello E, Lillier S. et al A del blind study for study of hyposensitization with an alginate conjugated. Extract of D. Pteronysinus in patients with perennial rhinitis of Clinical Aspects . *Allergy* 1989 44:108-15.
- (36) Mc Hugh SM : Candle B. Kemeny DM et al A placebo- controlled trial of immunotherapy with two extracts of D Pteronysinus in allergy rhinitis, comparing clinical outcome changes in antigen- specific Ig E , Ig G and Ig G subclasses y *Allergy Clin Immunol* 1990: 86: 521-32.
- (37) Mosbech H Osterballe O Does the effect immunotherapy last after termination of treatment *Allergy* 1988, 43, 523-9.
- (38) Purello. D Ambrosio F Gangemi S Merendino A. et al Prevention of new sensitizations in monosensitized subjects submitted to specific immunotherapy or not. A retrospective study *Clin Experim Allergy* 2001,31 ; 1295-302.
- (39) Bousquet J. Hejjaoui A Michel FB . Specific immunotherapy in Asthma *J Allergy Clin Immunol* 1990: 86: 292-305.
- (40) Sanchez de la Vega W. Velásquez LA Azar S. Comité Científico para la normalización de las pruebas de antígenos in vivo de la Asociación Argentina de Alergia e Inmunología AAAeI *Arch Arg Alerg Inmunol. Clin* 1993: 24; (3) 112-5.
- (41) Dreborg S Editor A Skin test in home Y Allergy testing Position Paper 4 Sub-Committee on skin test of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology . *Allergy suppl* 10 1989 : 44.22.37.
- (42) Dreborg S EAACI Immunotherapy Subcommittee 1992. Position Paper 4 – Standardization of allergenic preparations by in vitro and in vivo methods p 63-9.
- (43) Reed CE Yunginger JW Quality assurance and standardization of Allergy extracts in allergenic practice . *J. Allergy Clin Immunol* 1989; 84 : 4-8.
- (44) Backman A Berlin L Dreborg R et al . Results of allergenic preparations *Allergy* 1991, 46,81-4. biological standardization with standardized allergen preparations *Allergy* 1987, 42 : 109-16.

- (45) Dreborg S, Belim L, Eriksson E et al. Results of biological standardization with standardized allergen preparations. *Allergy* 1987; 42 : 109-16.
- (46) Gleich G J, Larson B J, Jones RT, Baer H. Measurement of the potency of allergy extracts by their inhibitory capacities in the radioallergosorbent test. *J Allergy Clin Immunol* 1974; 53 : 158-169.
- (47) Leher SB, Sdraggio JE. Allergens : Standardization and Impact of Biotechnology. A Review. *Allergy Proc* 1990; 1159 : 197-208.
- (48) Norman PS. Editorials. Why Standardized extracts. *J : Allergy* 1993 ; 73 (3) : 330-3.
- (49) Mailland HJ de EAACI Immunotherapy Position Paper. *Allergy* 1998 : 43 (suppl 6)
- (50) Hanggard L, Dahl Jacobsen LA. A controlled dose response study of immunotherapy with standardized, partially purified extract of house dust mite : clinical efficacy and side effects. *J Allergy Clin Immunol* 1993 ; 91 (3) : 709-22.
- (51) Schoenwetter WF, Dupclay L Jr, Appajosyula S, Botteman MF, et al. Economic Impact and Quality of life burden of allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin* 2004 ; 29.
- (52) Kocabas CN, Civelek E, Sackesen C, Orphan F, et al. Burden of Rhinitis in children with Asthma. *Pediatr Pulmonol* 2005; 40 : 235-240.
- (53) Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GALEN and Allergen). *Allergy* 2008; 63 (suppl . 86) : 8 -160.
- (54) Passalacqua G, Durham SR. Allergic rhinitis and its impacts on asthma update : allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 881-991.
- (55) Cox L, Li JT, Nelson H, Lockey R. Allergen immunotherapy : a practice parameter second update. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: s25-s85.
- (56) Compalati E, Panagos M, Tarantini F, Passalacqua G, et al. Specific immunotherapy: state of the art according to current meta-analyses. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 102: 22-28.
- (57) Frew AJ. Sublingual immunotherapy. *N Engl J Med* 2008; 358:2259-64.
- (58) Passalacqua G, Pawankar R, Baena Cagnani CE, Canonica GW. Sublingual immunotherapy : where do we stand ? Present and Future. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 102:22-28.
- (59) Bozzola CM. Principios de la tolerancia oral. *Arch Alergia Immunol Clin* 2003; 34(1) :2-5.

- (60) Halken S, Lau S, Valovirta E. New visions in specific immunotherapy in children: i PAC summary and future trends. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19 (suppl.19) : 60-70.
- (61) Bacharier LB, Boner A Carlsen KH, Eigenmann PA, et al Diagnosis and Treatment of asthma in childhood : a PRACTALL consensus report. *Allergy* 2008 ; 63 : 5-34.
- (62) Bousquet J, Hejjaoui A, Drivert H, Clauzel AM, et al Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides Pteronysinus extract. III Systemic reactions during the rush protocol in patients suffering from Asthma *J Allergy Clin Immunol* 1989; 82: 797-802.
- (63) Di Rienzo VD, Minelli M, Musarra A, Sambugaro R et al. Post Marketing survey on the safety of sublingual immunotherapy in children below the age of 5 years. *Clin Exp Allergy* 2005; 35 : 560-564.
- (64) Campbell DM sublingual immunotherapy for children : are we there yet? Defining its role in clinical practice. *Ped Respir Rev* 2009; 10 : 69-74.
- (65) Bruggenjurgen B, Reinhold T, Brehler R, Laake E. et al Cost Effectiveness of subcutaneous immunotherapy in patients with allergic rhinitis and allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101: 316-324.
- (66) Ciprandi G, Agostinis F, Amoroso S, Ariano R, et al Economic Evaluation of sublingual immunotherapy : an analysis of literature. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2007; 39:21-26.
- (67) Thomas WR. Innovation in immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2009; 39 : 450-454.
- (68) Akdis M, Akdis CA Therapeutic manipulation of immune tolerance in allergic diseases. *Nature Rev (Drug Discovery)* 2009; 8: 645-660.
- (69) Mubecel Akdis MD PhD, Cezmi A Akdis Mecanismos de la inmunoterapia alérgico-específica. *Md. JACI* 2007; 119:780-9
- (70) 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.
- (71) Daeron M, Malbec O, Latour S, Arock M, Fridman WH. Regulation of high-affinity IgE receptor-mediated mast cell activation by low-affinity IgG receptors. *J Clin Invest*. 1995;95:577-585.
- (72) Robinson DS, Larche M, Durham SR. Tregs and allergic disease. *J Clin Invest*. 2004;114:1389-1397.
- (73) Mubecel Akdis, Kurt Blaser and Cezmi Akdis. Nuevos conceptos en la patogénesis, prevención y tratamiento de enfermedades alérgicas *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:961-8.

- (74) Ling EM, Smith T, Nguyen XD, Pridgeon C, Dallman M, et al. Relation of CD4₊CD25⁺ regulatory T-cell suppression of allergen-driven T-cell activation to atopic status and expression of allergic disease. *Lancet*. 2004;363:608–615.
- (75) Akbari O, DeKruyff RH, Umetsu DT. Pulmonary dendritic cells producing IL-10 mediate tolerance induced by respiratory exposure to antigen. *Nat Immunol*. 2001;2:725–731.
- (76) Wakkach A, Fournier N, Brun V, Breittmayer JP, Cottrez F, Groux H. Characterization of dendritic cells that induce tolerance and T regulatory 1 cell differentiation in vivo. *Immunity*. 2003;18:605–617.
- (77) Jutel M, Pichler WJ, Skrbic D, Urwyler A, Dahinden C, Müller UR. Bee venom immunotherapy results in decrease of IL-4 and IL-5 and increase of IFN-gamma secretion in specific allergen-stimulated T cell cultures. *J Immunol*. 1995;154:4187–4194.
- (78) Wachholz PA, Durham SR. Induction of ‘blocking’ IgG antibodies during immunotherapy. *Clin Exp Allergy*. 2003;33:1171–1174.
- (79) Shamji MH, Wilcock LK, Wachholz PA, Dearman RJ, Kimber I, et al. The IgE-facilitated allergen binding (FAB) assay: validation of a novel flow-cytometric based method for the detection of inhibitory antibody responses. *J Immunol Methods*. 2006;317:71–79.
- (80) Mothes N, Heinzkill M, Drachenberg KJ, Sperr WR, Krauth MT, et al. Allergen-specific immunotherapy with a monophosphoryl lipid A-adjuvanted vaccine: reduced seasonally boosted immunoglobulin E production and inhibition of basophil histamine release by therapy-induced blocking antibodies. *Clin Exp Allergy*. 2003;33:1198–1208.
- (81) Wilson DR, Irani AM, Walker SM, Jacobson MR, Mackay IS, et al. Grass pollen immunotherapy inhibits seasonal increases in basophils and eosinophils in the nasal epithelium. *Clin Exp Allergy*. 2001;31:1705–1713.
- (82) Furin MJ, Norman PS, Creticos PS, Proud D, Kagey-Sobotka A, et al. Immunotherapy decreases antigen-induced eosinophil cell migration into the nasal cavity. *J Allergy Clin Immunol*. 1991;88:27–32.
- (83) Nouri-Aria KT, Wachholz PA, Francis JN, Jacobson MR, Walker SM, Wilcock LK, et al. Grass pollen immunotherapy induces mucosal and peripheral IL-10 responses and blocking IgG activity. *J Immunol*. 2004;172:3252–3259.
- (84) Jutel M, Akdis M, Blaser K, Akdis CA. Mechanisms of allergen specific immunotherapy T-cell tolerance and more. *Allergy* 2006; 61: 796-807.
- (85) Bousquet J, Demoly P. Specific immunotherapy – an optimistic future (Editorial). *Allergy* 2006; 61: 1155-1158.

(86) Klimek L, Dormann D, Jarman ER, Cromwell O, Riechelmann H, Reske-Kunz AB. Short-term preseasonal birch pollen allergoid immunotherapy influences symptoms, specific nasal provocation and cytokine levels in nasal secretions, but not peripheral T-cell responses, in patients with allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 1999;29:1326–1335.

(87) Rak S, Lowhagen O, Venge P. The effect of immunotherapy on bronchial hyperresponsiveness and eosinophil cationic protein in pollen-allergic patients. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 470-480

(88) Novak N, Haberstock J, Bieber T, Allam J-P. The immune privilege of the oral mucosa. *Trends Mol Med*. 2008;14:191–19

(89) Saranz RJ, Lozano A, Cáceres ME et al. Comité de Alergia, SAP. *Arch Arg Pediatr* 2010; 108 (3) : 258-265.

(90) E. Lasa, S. Garrido, E Arroabarren, M. Awada, B. Ollo, A. I. Tabar, *Inmunoterapia local* Vol 26 supl 2,2003.

(91) Platts Mills T. Bruce Mitchell E. Nock P. Et al Reduction of bronchial hyperreactivity during prolonged allergen avoidance. *Lancet* 1982. 675-8.

(92) Platts Mills T. Chapman M. D. Dust mites: Immunology, allergic disease, and environmental control *J. Allergy Clin Immunol* 1987; 80: 755-75.

(93) Wood RA Chapman M. D. Adkinson NF Eggleston PA. The effect of cat removal on allergen content in household dust samples. *J. Allergy Clin Immunol* 1989;83:730-4.