

Efectos de la inmunoterapia sobre la hiperreactividad bronquial de pacientes con rinitis alérgica

Effects of immunotherapy on bronchial hyperreactivity of patients with allergic rhinitis

Nelly Barrera, Paola Ferrero, Juan Carlos Copioli
Sanatorio Allende. Córdoba, Rep. Argentina

ARCHIVOS DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2012;43(1):15-20

Introducción

Definición: la rinitis alérgica (RA) se define como un desorden inflamatorio de la mucosa nasal, mediado por inmunoglobulina E (IgE) y causado por la exposición a una gran variedad de alérgenos.¹⁻³

La RA presenta alta prevalencia, estimada entre el 5-15% de la población general, además de una morbilidad infravalorada, que se traduce en un marcado deterioro en la calidad de vida de los individuos que la padecen, además de constituir un riesgo aumentado para padecer complicaciones más serias, como asma, sinusitis, otitis.⁴⁻⁶

La aparición conjunta de rinitis y asma es muy frecuente: aproximadamente el 50-80% de los pacientes con asma presentan rinitis, y en el 20-50% de las rinitis coexiste asma.⁷

La rinitis a menudo precede clínicamente al asma en adolescentes y adultos, y es un factor de riesgo tanto para la incidencia como la gravedad del asma alérgica.^{8,9}

El tratamiento actual de la RA propuesto por la ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*)³ consiste en:

- Medidas de control y reducción del alérgeno.
- Tratamiento farmacológico.
- Tratamiento con inmunoterapia específica (ITE); es el único al que se le reconoce capacidad para cambiar el curso de la enfermedad alérgica junto a las medidas de control ambiental [3,14-16].

Objetivos

1. Evaluar los efectos de la inmunoterapia sobre la hiperreactividad bronquial (HRB) de pacientes con rinitis alérgica luego de un año de tratamiento.
2. Conocer los cambios inmunológicos inducidos por la inmunoterapia mediante el análisis de variables antes y después del tratamiento.
3. Valorar la respuesta al tratamiento, mediante las variables, escala de síntomas y consumo de medicación.

4. Determinar dosis alérgicas mínimas, seguras y eficaces para el control de síntomas en pacientes con rinitis alérgica.

Material y métodos

Pacientes

Previo obtención del consentimiento informado oral y escrito, se incluyeron en este estudio 43 pacientes de ambos sexos entre 20 años y 55 años que concurren a la consulta por presentar síntomas nasales compatibles con rinitis alérgica.

Criterios de inclusión

- a. Antecedentes personales y/o familiares de enfermedades alérgicas.
- b. Historia clínica con franca relación causa-efecto.
- c. Test cutáneos positivos para algunos de los siguientes alérgenos ambientales: *Dermatophagoides pteronissimus*, *Dermatophagoides farinae*, *Alternaria cladosporium* y/o gramíneas.
- d. Test de provocación bronquial positivo para metacolina (respuesta igual o menor a 16 m/ml (límite umbral determinado en algunos estudios) [11,17,18].
- e. Test de función pulmonar normal.

Criterios de exclusión

- a. Pacientes que estuvieran recibiendo inmunoterapia.
- b. Enfermedad respiratoria crónica.
- c. Embarazo.
- d. Pacientes fumadores.
- e. Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) menor del 70% del valor predicho (Tabla Knudson).

Diseño

El diseño del estudio fue prospectivo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, y fue aprobado por el comité de ética del nosocomio.

Tests cutáneos

Todos los pacientes fueron testificados con una batería estándar de aeroalérgenos glicerizados (Lab. Alergo Pharma) mediante el método de *prick-test* con *prick lance-ter*. Como control negativo se utilizó solución fisiológica y como control positivo, solución de histamina. Se consideró una reacción positiva a la presencia de una pápula igual o mayor a 3 mm de diámetro comparada con el control negativo o igual al control positivo, con lectura a los quince minutos y siempre por el mismo lector.¹⁹

Tratamiento con inmunoterapia

La inmunoterapia se realizó por vía subcutánea, con la pauta convencional, y fue monoantigénica con *Dermatophagoides* mezcla o gramíneas (Lab. Alergo Pharma) debido a que fueron los antígenos (Ag) dominantes en el grupo estudiado (resultados de los *prick-test*) definidos como aquellos que presentaron mayor positividad en las pruebas cutáneas y estrecha relación con clínica alergológica.

La dosificación se realizó de manera creciente desde 10 PNU, y en sus diluciones correspondientes hasta llegar a la dosis de 1000 PNU o el máximo tolerado por el paciente, ya sea por reacción local (pápula y eritema igual o mayor de 5 cm de diámetro) o general (exacerbación de síntomas nasales, aparición de síntomas bronquiales y/o cutáneos).²⁰

Variables estudiadas

La valoración clínica e inmunológica se realizó al inicio y al año de tratamiento.

Variables clínicas

- **Determinación de la HRB** inespecífica (antes y al año de la ITE).
- **Registro de síntomas** (al ingreso y mensualmente durante el año).
- **Registro mensual de consumo de medicación** (desde el inicio de la ITE).

Determinación de la HRB. Los test de provocación bronquial se realizaron con bromuro de metacolina (A 2126; Sigma Chemical Co) utilizando el método de aerosolización continua, en concentraciones dobles crecientes entre 0,5 mg/ml y 16 mg/ml.

Como parámetro funcional de respuesta se consideró el valor del VEF1, el cual fue medido según protocolo, con espirómetro computarizado (Spirobank II).

Registro de escala de síntomas y consumo de la medicación. A todos los pacientes se les realizó al ingreso un registro de síntomas y consumo de medicación, que era actualizado cada 30 días.

La única medicación que se les permitió emplear a los pacientes para el control de los síntomas fue antihistamínicos (anti-H1, loratadina en comprimidos).

Se estableció en forma arbitraria: rinitis grado leve, hasta 6 puntos, y grado moderado-severo, entre 7 a 12 puntos, extrapolando esta escala a la clasificación propuesta por ARIA (calidad de vida).

Variables inmunológicas

Los estudios de serología y citología se realizaron a ciegos por el mismo operador, al inicio y a los 12 meses de iniciada la ITE, tanto en el grupo experimental como el placebo.

Determinaciones serológicas

Dosaje IgA secretora. El dosaje de IgA secretora se realizó por inmunodifusión radial simple (Biocientífica S.A., Buenos Aires, Argentina).

Dosaje de IgE total. La determinación de IgE total se realizó por *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) utilizando equipo comercial (RADIM S.p.A, Roma, Italia).

Dosaje de IgE antígeno-específica. La determinación de IgE específica para el alérgeno con el cual estaban siendo tratados los pacientes, ya sea *Dermatophagoides* (*pteronisimus*, *farinae*) o gramíneas, se realizó por ensayo de captura con alérgeno líquido de RADIM (C.A.R.L.A: *Capture Assay Radim Liquid Allergen*) RADIM S.p.A, Roma, Italia.

Determinaciones citológicas

Recuento de eosinófilos en secreción nasal. Extracción del material y tinción con la técnica de May-Grünwald Giemsa.

Población estudiada y análisis estadístico. Durante el período de estudio ingresaron 43 pacientes, de los cuales 20 completaron el año de tratamiento. Al descubrirse el doble ciego, la población en estudio (20 pacientes) estaba conformada de la siguiente manera:

- 12 pacientes (9: M; 3: F) recibieron ITE durante un año, de los cuales 10 fueron tratados con Ag de *Dermatophagoides* mezcla y 2 con Ag de gramíneas.
- 8 pacientes (4: F; 4: M) recibieron placebo.

Los pacientes fueron clasificados en dos grupos, A (placebo) y B (ITE), con la finalidad de realizar el análisis estadístico.

Se utilizó la estadística descriptiva de ambos grupos para observar el comportamiento de las variables.

Se empleó el análisis de varianza, prueba T y prueba de Wilcoxon para cada variable. Se trabajó con un nivel de significación de 0,05.

Los datos fueron procesados con el programa InfoStat 2009

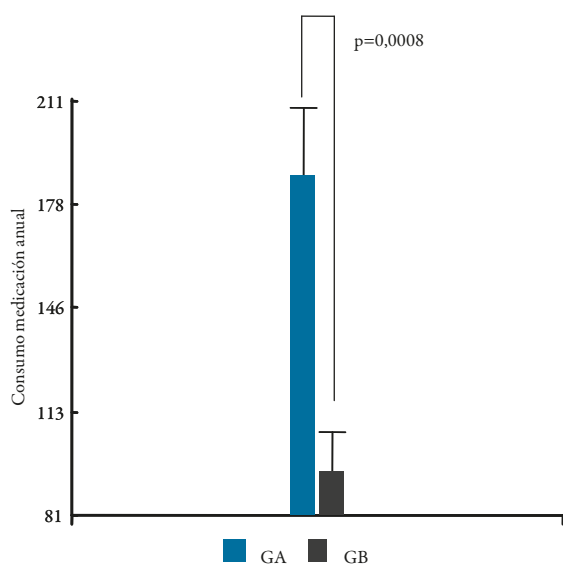


Figura 1. Consumo de medicación anual del grupo placebo (A) y del grupo que recibió ITE (B); $p=0,0008$.

Resultados

En primer lugar se realizó el análisis descriptivo con los valores de las variables en todos los pacientes ($n=20$); observándose un comportamiento adecuado de las mismas con características homogéneas.

Análisis de la varianza

La aplicación del análisis de la varianza en las variables edad, diámetro de púpula, VEF1% del predicho, IgA secretora inicial, eosinófilos inicial y PC20 inicial no mostró diferencia significativa entre los grupos. Por consiguiente, los resultados de las variables, tanto clínicas como inmunológicas, obtenidas luego de un año de tratamiento, que se presentan a continuación y son objeto de estudio, no pueden atribuirse a diferencias de las mismas entre los grupos.

El análisis de los valores medios de las variables IgA secretora, IgE sérica total, IgE antígeno específica y recuento de eosinófilos nasales no mostró diferencias estadísticamente significativa al año de tratamiento, tanto en el grupo placebo (grupo A) como en el experimental (grupo B).

La variable consumo de medicación (comprimido anual) de los grupos A y B mostró una diferencia significativa, con un valor de $p=0,0008$ como se observa en la **Tabla 1** y la **Figura 1**.

Tabla 1. Valores medios de cantidad anual de comprimidos consumidos (unidades).

Grupos	Medias	n	
GB	94,58	12	A
GA	187,25	8	B

GB: grupo tratado con antígeno. **GA:** grupo tratado con placebo. **n:** número de pacientes. **A-B:** p significativa.

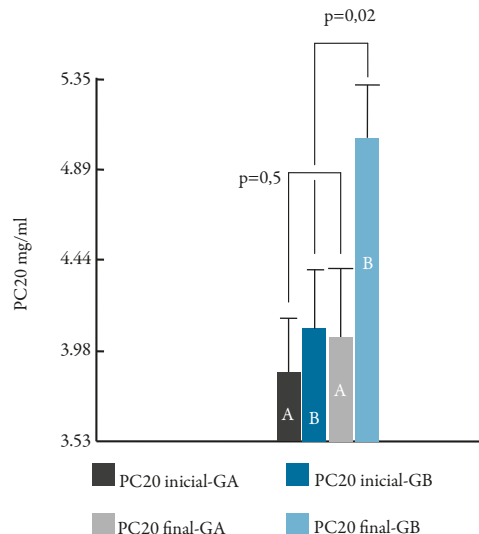


Figura 2. Valores medios de PC20 entre grupo placebo (A) y el grupo con ITE (B), antes y después de un año de ITE ($p=0,02$).

El análisis de la variable PC20 entre ambos grupos al año de tratamiento también mostró una diferencia significativa, con un valor de $p=0,0296$, como ilustra la **Tabla 2** y la **Figura 2**.

Tabla 2. Valores medios de PC20 entre grupos al año de tratamiento (mg/ml).

Grupos	Medias	n	
GA	4,05	8	A
GB	5,06	12	B

GA: grupo tratado con placebo. **GB:** grupo tratado con antígeno. **n:** número de pacientes. **A-B:** p significativa.

En el análisis del puntaje de síntomas de cada grupo, antes y después de la ITE, se observó una disminución de los valores medios, con un porcentaje de cambio mayor en el grupo B con un valor de $p=0,0005$ (**Tabla 3**, **Figura 3**).

Tabla 3. Valores medios de escala de síntomas de cada grupo antes y después del tratamiento (puntos).

Grupos	Antes de ITE (medias)	Después de ITE (medias)	% de cambio	Valor p
GA	10,5	7,3	-33%	0,03
GB	9	2,9	-68%	0,0005

GA: grupo tratado con placebo. **GB:** grupo tratado con antígeno.

Al inicio del tratamiento, el 40% de los pacientes presentó 9 puntos, el 35% presentó 12 puntos, 10% de los pacientes tenía 6 puntos, otro 10% presentó 7 puntos y el 5% restante, 10 puntos; de esta manera, el 90% se clasificaba como portadores de rinitis grado moderado-severo (los que presentaban entre 7 y 12 puntos) (**Figura 4**).

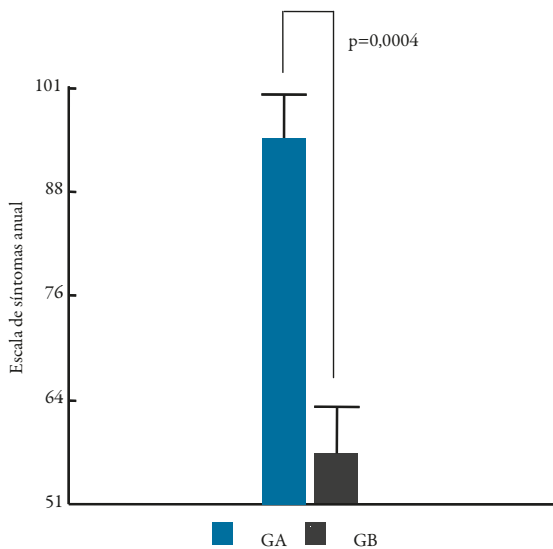


Figura 3. Puntaje anual de síntomas en el grupo placebo (GA) y el grupo que recibió ITE (GB); $p=0,0004$.

Tolerabilidad de la inmunoterapia específica

Durante el período de estudio, la administración de la inmunoterapia por vía subcutánea en el grupo B, que recibía antígeno, fue bien tolerada excepto en dos pacientes que presentaron reacción sistémica tardía grado II, según la clasificación de la Academia Europea de Alergia e Inmunología clínica (EAACI).²¹

Discusión

En nuestro estudio hemos observado que el tratamiento con ITE es capaz de modificar la HRB, lo que se evidencia por un aumento de la PC20 (descenso de la HBR) del 19,33% en el grupo B (ITE) comparada con el grupo A (placebo). Sin embargo, no podemos aseverar un efecto preventivo de la inmunoterapia para presentar asma, puesto que no se realizó el seguimiento de la evolución de estos pacientes luego de finalizado el año de tratamiento.

En las variables inmunológicas estudiadas, no se encontraron diferencias, posiblemente porque estas se evidencian más allá del año de ITE.

Cevit y cols., en un estudio del comportamiento de los marcadores luego de un año de tratamiento con ITE, observaron una disminución de síntomas y consumo de medicación sin disminución de IgE Ag-específica para *Dermatophagoides pteronissimus* o *farinae*, lo cual coincide con nuestros resultados, pero sí observó una disminución de óxido nítrico, proteína catiónica del eosinófilo (PCE) y proteína quimiotáctica para monocitos 1 (MPC1); ello sugiere que los cambios en estos marcadores se manifiestan más precozmente y podrían ser los responsables de la mejoría clínica observada.²²

Asimismo, otros autores observaron cambios inmunológicos, pero dosaron otros marcadores como IFN- γ , IL-2, IL-12 e IL-10.²³⁻²⁶

El registro de síntomas y medicación es uno de los métodos clínicos más utilizado y considerado como básico para monitorizar la respuesta al tratamiento en todo ensayo clínico. Estos datos deben ser recogidos por escrito y en paralelo, debido a la influencia mutua que presentan.

Al comienzo del tratamiento, los pacientes de ambos grupos A y B presentaron un valor medio de 9,60 puntos, siendo clasificados portadores de rinitis grado moderado-severo.

Al año de tratamiento, el grupo B (antígeno) presentó una disminución de sus síntomas en un 68%, clasificándose ahora como portadores de rinitis grado “leve”, mientras que el grupo A (placebo) presentó también una disminución de sus síntomas en un 33%, pero que aún a expensas de un mayor consumo de medicación, permanece clasificado como portador de rinitis grado “moderado-severo” (Tabla 3).

En la variable consumo de medicación, los pacientes del grupo B presentaron un menor consumo de medicación antihistamínica de rescate en relación con el grupo A.

Si bien el artículo de opinión de la OMS sobre ITE³ sugiere una duración mínima de 3 años, son varios los estudios que encuentran mejoría clínica en tiempos de tratamiento más breves. A este respecto Kumar²⁷ y Fell²⁸ observan una mejoría en la calidad de vida de los pacientes con rinitis, que ya es evidente de los 4 a 6 meses de iniciada la ITE. Otro estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, más reciente,²⁹ también encuentra mejoría estadísticamente significativa y clínicamente relevante al año de ITE.

Nuestros resultados fueron contundentes en cuanto a la mejoría de síntomas, disminución en el consumo de medicación al año de tratamiento y similares a los obtenidos en otros estudios.²⁸⁻³⁴

El 4to objetivo fue determinar una dosis segura y con la cual la mayoría de los pacientes refirieran mejoría en el monitoreo mensual de síntomas.

De los 12 pacientes que recibieron ITE, 2 de ellos presentaron reacción sistémica G² según clasificación de la EAACI.²¹ Debido a estos sucesos y considerando que el 90% de los pacientes realizaban la ITE en centros de salud cercanos a su domicilio, donde no teníamos control directo de la inoculación, se decidió primando la seguridad de los pacientes, trabajar con dosis máximas de 600 PNU, la cual ofreció buena tolerabilidad, con ausencia de síntomas sistémicos.

Olaguibel y cols., en un estudio de dosis máxima tolerada para el alérgeno mayoritario de *Dermatophagoides pteronissimus* (Der P), recomienda una dosis de 3,2 μ g como dosis de mantenimiento.³⁵

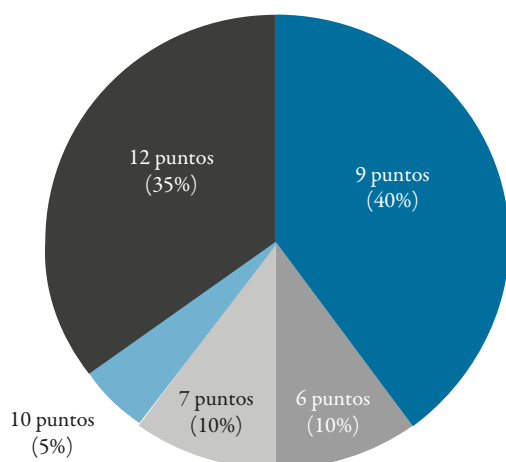


Figura 4: Porcentaje de pacientes que presentaron diferentes puntaje en la escala de síntomas al inicio de tratamiento.

Otros estudios de alérgenos mayoritarios que conjugan la máxima eficacia clínica con efectos secundarios mínimos consideran que para la mayoría de las vacunas subcutáneas son óptimas las dosis entre 5 y 20 μg del alérgeno mayoritario.^{14,36}

En el presente estudio hemos utilizado antígenos del laboratorio Alergo Pharma; según su estandarización, 600 PNU corresponde una dosis de 6,7 μg de antígeno mayoritario, ubicado dentro del rango sugerido por la OMS. [14]

Conclusión

De acuerdo con los hallazgos de este estudio, concluimos que:

1. El tratamiento con ITE monoantigénica al año de tratamiento disminuye la hiperreactividad bronquial en pacientes con rinitis alérgica.
2. Los pacientes que recibieron ITE disminuyeron su sintomatología en un 68% al año de tratamiento, progresando de portadores de rinitis grado moderada-severa a rinitis grado leve.
3. El grupo tratado con ITE presentó una significativa disminución en el consumo de medicación comparado con el grupo placebo, mejorando así su calidad de vida.
4. Dosis de mantenimientos de 600 PNU resultaron ser eficaces para el control de síntomas, y con buena tolerabilidad.
5. La ITE constituye, singular y efectivamente, el tratamiento etiológico de las enfermedades alérgicas. Por tanto no debería ser relegada como última opción terapéutica, sino, por el contrario, implementarse en las fases tempranas de la enfermedad, evitando así la asociación de enfermedades comórbidas y de nuevas sensibilizaciones.

Bibliografía

1. Hagan MB, Grammer LC, Patterson R, Rhinitis. *Ann of Allergy* 1994;72:293-302.
2. Lund VJ, et al. International Consensus Report on the diagnosis and management of rhinitis. International Rhinitis Management Working Group. *Allergy* 1994;49 (19 Suppl):1-34.
3. Bousquet J, Van Cauwenberg P, Khaltaev N, Aria Workshop Group, World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108 (5 Suppl):S147-S334.
4. Prieto L, Bertó JM, Gutierrez V. Airway responsiveness to methacholine and risk of asthma in patients with allergic rhinitis. *Ann Allergy* 1994;72:534-539.
5. Prieto L. Fisiopatología de la relación entre la rinitis y el asma. *Allergol Clin Immunol* 2005;20(ext2):35-37.
6. Grossman J. One airway, one disease. *Chest* 1997;111:S11-S16.
7. Leynaert B, Neukirch F, Demoli P, Bousquet J. Epidemiologic evidence for asthma and rhinitis comorbidity. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:S201-S205.
8. Bousquet J, Vignola AM, Demoli P. Links between rhinitis and asthma. *Allergy* 2003;58:691-706.
9. Hall IP. Genetic factors in asthma severity. *Clin Exp allergy* 1998;28 Suppl 5:16-20.
10. Salmún N, Cerqueiro C, Kohan M, Neffen H, et al. Rhinitis incidence and risk factors in argentine children. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99(1 Pt 2):S139.
11. Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, Hargreave FE. Asymptomatic bronchial hyperresponsiveness in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1985;75:573-577.
12. Braman S, Barrows A, De Cotis B, Settupane G, Corrao W. Airways hyperresponsiveness in allergic rhinitis. A risk factor for asthma. *Chest* 1987;91(5):671-674.
13. Towley RG, Ryo UY, Kolotkin BM, Kang B. Bronchial sensitivity to methacholine in current and former asthmatic and allergic rhinitis patients and control subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1975;56:429-442.
14. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ, Alvarez Cuesta E, Canonica GW, et al. Allergen immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic diseases. WHO/World Health Organization. *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology* 1998;81(5 Pt 1):401-405.
15. Bousquet J, Demoli P, Michel FB. Specific immunotherapy in rhinitis and asthma. *Ann Allergy, Asthma Immunol* 2001;87(1 Suppl):38-42.
16. Grembale R D, Camporota L, Natty S, Tranfa C M, Djukanovic R, Marsico S A. Effects of immunotherapy in allergic rhinitic individuals with bronchial hyperresponsiveness. *Am J Resp Crit Care Med* 2000;162(6):2048-2052.
17. Barrera N, Lucena G, Sánchez E. Hiperreactividad bronquial en adultos asmáticos y riniticos. Estudio comparativo. *Archivos de Alergia e Inmunología Clínica*.1995;26(4):266.
18. Saranz RJ, Hiperreactividad bronquial en rinitis alérgica. *Alergia (SAIC) XIII* 1996 (3-4):74-78.
19. Dykewicz MS, Fireman S. Executive Summary of Joint Task Force Practice parameters on Diagnosis and Management of Rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:463-468.
20. Brasó JV, Jorro G. Inmunoterapia para la enfermedad por aeroalérgenos. En: *Manual de Alergia Clínica*. Madrid: Masson; 2003 pp. 205-219
21. Malling HJ. Minimizing the risks of allergen-specific injection immunotherapy. *Drug Saf* 2003;23:323-332.
22. Cevit O, Kendirli SG, Yilmaz M, Altintas DU, Karakoc GB. Specific allergen immunotherapy: effect on immunologic markers and clinical parameters in asthmatic children. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007;17(5):286-291.

23. Varney VA, Hamid QA, Gaga M, Ying S, Jacobson M, Frew AJ, et al. Influence of grass pollen immunotherapy on cellular infiltration and cytokine mRNA expression during allergen-induced late phase cutaneous responses. *J Clin Invest* 1993;92:644-651.
24. Varga EM, Wacholz P, Nouri-Aria KT, Verhoef A, Corrigan CJ, Till SJ, et al. T cells from human allergen induced late asthmatic responses express IL12 receptor beta 2 subunit mRNA and respond to IL12 in vitro. *J Immunol* 2000;165:2877-2885.
25. Norman PS. Immunotherapy: 1994-2004. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(6):1013-1023.
26. Bellinghausen I, Knoop J, Saloga J. The role of interleukin 10 in the regulation of allergic immune responses. *Int Arch Allergy Immunol* 2001;126:97-101.
27. Kumar P, Kamboj S, Rao P, Cai X, et al. The cost of care and quality of life in patients with allergic rhinitis on allergen immunotherapy. *ACI Int*. 1997;9:133-135.
28. Fell WR, Mabry RL, Mabry CS. Quality of life analysis of patients undergoing immunotherapy for allergic rhinitis. *Ear Nose Throat J* 1997;76:528-532.
29. Jutel M, Jaeger L, Suck R, Meyer H, et al. Allergen-specific immunotherapy with recombinant grass pollen allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:608.
30. Corrigan CJ, Kettner J, Doemer C, et al. Efficacy and safety of pre-seasonal-specific immunotherapy with an aluminium-adsorbed six grass pollen allergoid. *Allergy* 2005;60:801-807.
31. Amela A, Vega-Chicote JM, Fernández S, et al. Double-blind and placebo-controlled study to assess efficacy and safety of a modified allergen extract of *Dermatophagoides pteronyssimus* in allergic asthma. *Allergy* 2005;60:1178-1183.
32. Klimek L, Dormann D, Jarman ER, et al. 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.
33. Balda BR, Wolf H, Baugarten C, et al. Tree pollen allergy is efficiently treated by short-term immunotherapy (STI) with seven pre-seasonal injections of molecular standardized allergens. *Allergy* 1998;53:740-748.
34. Bousquet J, Calvayrac P, Guerin B, et al. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssimus* extract. In vivo and in vitro parameters after of short course of treatment. *J Allergy Clin Immunol* 1985;76:734-744.
35. Olaguibel JM, Tabar AL, García Figueroa BE, Cortes C. Immunotherapy with standardized extract of *Dermatophagoides pteronyssimus* in bronchial asthma: a dose-titration study. *Allergy* 1997;52:168-178.
36. Nelson HS. The use of standardized extract in allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:41-45.