

Tratamiento desensibilizante en el asma bronquial

F. Duce Gracia y J. Fraj Lázaro

Servicio de Alergia. Hospital Clínico Universitario. Zaragoza.

La inmunoterapia (IT) es un método terapéutico basado en la administración de cantidades crecientes de alérgeno hasta llegar a una dosis de mantenimiento, con el fin de mejorar la tolerancia del paciente a esa sustancia. Desde que en 1911 Noon publicara su informe "Inoculación profiláctica contra la fiebre del heno"¹, han aparecido numerosos trabajos sobre el tema. El papel de los cada vez más numerosos alérgenos inhalados ha sido claramente demostrado en la etiopatogenia del asma; a pesar de ello, la importancia de la IT en su tratamiento específico continúa siendo controvertida en 1996. Algunos de los motivos que justifican este debate son los que vamos a especificar a continuación. El asma es una enfermedad inflamatoria en la que, además de los desencadenantes inmunoalérgicos, existen otros factores causantes de inflamación bronquial, tales como infecciones virales, irritantes inespecíficos a altas concentraciones y agentes ocupacionales de bajo peso molecular. Las medidas de desalergenización, la educación del paciente y la farmacoterapia actual son efectivos y seguros en el tratamiento del asma. Por otro lado, la IT se ha mostrado menos segura en el tratamiento del asma que de la rinitis. De esta forma, no es sorprendente que la IT sea desaconsejada en países como el Reino Unido por la British Thoracic Society²; hecho precipitado por las muertes secundarias al tratamiento desensibilizante durante la década de 1980. Sin embargo, el International Consensus Report On Diagnosis and Management of Asthma de 1992³ y el Global Initiative for Asthma⁴ sugieren que la IT puede ser útil en dos circunstancias: cuando el control sintomático del asma sea inadecuado a pesar de un tratamiento farmacológico correcto y cuando la evitación alérgica no sea posible. En estos dos puntos básicos coincidieron también el Subcomité de Inmunoterapia de la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica (EAACI)⁵ en 1988 y la Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas (IUIS) en 1989⁶, las cuales añadían, además, la indicación de IT en el caso de que el tratamiento farmacológico produjera efectos secundarios. No obstante, el último artículo de opinión de 1993 del Subcomité de Inmunoterapia de la EAACI⁷ se hace más permeable al uso

de IT y la recomienda en pacientes que reúnan los tres siguientes criterios: pacientes con rinitis y/o asma causados por un alérgeno, para el cual se haya demostrado que la IT es clínicamente eficaz y segura, mediante estudios realizados a doble ciego y controlados con placebo, pacientes sensibles a alérgenos que no pueden ser eliminados de forma adecuada, y pacientes con necesidad de medicarse diariamente durante largos períodos de tiempo.

Sea como fuere, el hecho es que existen diferentes puntos de vista a la hora de prescribir IT, lo cual se ve reflejado en las amplias variaciones de su uso dependiendo del país que se trate. Así, prácticamente no se usa en el Reino Unido, sus indicaciones están muy restringidas en los países nórdicos y, por contra, goza de considerable aceptación en otros países europeos y en los EE.UU. En España es difícil obtener datos reales sobre el consumo y criterios utilizados en las indicaciones de la IT. En 1990, Cadórniga et al⁸ informan del incremento experimentado en la década de los años ochenta en la utilización de IT. Más del 60% de los envases consumidos no cumplían los mínimos criterios aconsejados para su administración, mezclas de muy diversos alérgenos, *Candida*, cuerpos de insectos, lana y plumas, destacando el enorme consumo de vacunas bacterianas, el 16,52% del conjunto. Durante el último trimestre de 1992, en el transcurso de 7 reuniones sobre asma, con programa interactivo que permitía respuestas anónimas a la pregunta sobre el uso de IT en el asma bronquial alérgica extrínseca se obtuvieron las respuestas que consignamos en la tabla I. Valoramos el enorme porcentaje de neumólogos que utilizan IT, un 65%, aunque el 45% lo haga de forma ocasional, con indicación precisa, en contraste con los alergólogos que utilizan IT (93%), y un 75% lo hacen frecuentemente. En la encuesta anterior se estudiaron actitudes de los neumólogos y los alergólogos en el uso de IT. En ese mismo año en el informe Alergológica 92 realizado por alergólogos de toda España⁹ prescribían IT al 61,7% de todos los asmáticos extrínsecos. También se consignaba en este documento que el 3,1% de todos los asmáticos del estudio recibían vacunas bacterianas.

La eficacia de la IT en el tratamiento del asma ha sido fuertemente debatida en los últimos años. Las críticas se basan frecuentemente en que es inferior al tratamiento farmacológico. Una cuestión que queda por resolver es saber si la combinación de un tratamiento farmacológico con IT es más efectivo que un tratamiento farmacológico exclusivamente, aunque está claro que esto encare-

Correspondencia: Dr. F. Duce Gracia,
Servicio de Alergia. Hospital Clínico Universitario,
Avda. San Juan Bosco, 15,
50009 Zaragoza.

Recibido: 23-1-96; aceptado para su publicación: 27-2-96.

Arch Bronconeumol 1996; 32: 414-420



TABLA I
Uso de la inmunoterapia en pacientes con asma extrínseca

Respuesta	Neumólogos		Alergólogos	
	n	Porcentaje	n	Porcentaje
1. Sistemático	6	2,2	11	7,8
2. Frecuentemente con indicación precisada	5	17,1	95	67,3
3. Ocasionalmente, con indicación precisada	120	45,8	26	18,4
4. Nunca, por falta de experiencia	31	11,8	2	1,4
5. Nunca, por temor a reacción adversa	7	2,6	0	0
6. Nunca, por considerarla inefectiva	53	20,2	7	4,9
	252	100	141	100

TABLA II
Extractos alérgicos actuales. Unidades

Método de estandarización	Unidad	Referencia bibliográfica
Estandarización biológica	HEP* BU AV	Aas ¹³ Brighton ¹⁴ Turkeltaub ¹⁵
Cuantificación alérgeno(s) mayoritario(s)	µg/ml Unidades masa	

*Potencia equivalente a la histamina a concentración 1 mg/ml. BU: biological units; AV: allergy units.

cería el tratamiento del paciente asmático. Los partidarios de la IT reprochan el hecho de que el tratamiento farmacológico es efectivo solamente cuando se está administrando y su interrupción conlleva la reaparición de los síntomas. Si la exposición alérgica es continuada, el tratamiento farmacológico debe durar toda la vida, mientras que, de acuerdo con la opinión más extendida, la IT tiene que ser administrada durante un período que oscila entre 3 y 5 años. Aun suponiendo que el paciente se controle con sus dosis periódicas de mantenimiento, una vez suspendida la IT, nadie ha logrado todavía contestar a esta pregunta: ¿el paciente volverá a tener síntomas en los próximos años? La duración de la IT en el tratamiento del asma sigue siendo una incógnita. No se dispone de ningún estudio controlado ni prospectivo por lo que no puede extraerse ninguna conclusión firme. Price et al¹⁰, en un estudio a doble ciego controlado con placebo, observaron que la mayoría de los niños sensibilizados a *Dermatophagoides pteromyssinus* que dejaron de recibir IT sufrieron recidiva del asma en el primer año después de finalizar el tratamiento.

La era de los extractos alérgicos estandarizados

La introducción en la década de 1980 de técnicas de estandarización biológica para extractos alérgicos (potencia biológica conocida), basada en la respuesta cutánea del extracto en grupos de sujetos alérgicos, supuso, indiscutiblemente, un gran avance en el diagnósti-

co de las enfermedades alérgicas y en su tratamiento inmunoterápico. Ya en la década de 1990, dado el gran avance que ha supuesto la utilización de anticuerpos monoclonales que reconocen específicamente epítomos de distintos alérgenos, algunos extractos alérgicos pueden ser cuantificados no sólo por su potencia total, sino también por la cantidad en µg/ml (tabla II) de cada uno de sus alérgenos mayoritarios. Se define como alérgeno mayoritario aquel frente al cual al menos el 50% de los sueros de sujetos alérgicos muestran IgE específica. Con este método se ha conseguido algo que hasta hace unos pocos años era impensable. Sabemos qué es lo que contiene ese extracto (alérgeno[s] mayoritario[s]) y qué concentración tiene en µg/ml. Algunos autores hablan ya de la década de las unidades de masa (UM)¹¹. Así, en la actualidad, disponemos de distintos extractos cuantificados en UM para polen de *Parietaria judaica* (Par j I), *Olea europaea* (Olea e I), *Artemisia vulgaris* (Art v I) y gramíneas (grupos I y V de alérgenos mayoritarios). Así mismo, contamos con extractos cuantificados en UM para ácaros (Der p I, Der p II, Der f I, Der f II y Lep d I), caspa de gato (Fel d I), caspa de perro (Can f I), caspa de caballo (Equ c I, Equ c II), caspa de vaca (Bos d I, Bos d II, Bos d III), caspa de rata (Rat n I), hongos del género *Alternaria* (Alt a I), *Cladosporium* (Cla h I) y *Aspergillus* (Asp f I) y *Cucaracha* (Bla g I, Bla g II, Per a I), algunos de los cuales están comercializados. Lógicamente, el uso de extractos alérgicos de gran calidad lleva aparejado un mayor riesgo de reacciones sistémicas, aunque no es menos cierto que el uso actual de extractos depot y de dosis apropiadas reduce esta posibilidad al mínimo. El número de anafilaxias, incluido shock, secundarias al uso/abuso de ciertos fármacos es muy superior que con la IT, con el agravante de que, en muchas ocasiones, ese fármaco está mal indicado.

Sin lugar a dudas, en los próximos años se irán identificando y cuantificando los alérgenos mayoritarios de otros muchos extractos alérgicos, ya sean neumo o trofoalérgenos, incluidos agentes ocupacionales, lo cual dará otra dimensión al diagnóstico de las enfermedades alérgicas y a su posible tratamiento inmunoterápico.

Una de las principales causas del fracaso de la IT hasta hace unos años fue, precisamente, el haber utilizado extractos alérgicos mal estandarizados en los que se desconocía la potencia biológica de los mismos y, por supuesto, no se sabía nada acerca del contenido en alérgenos mayoritarios. De esta forma, se utilizaron extractos en unidades de Noon, cuantificadas en peso/volumen y extractos en unidades PNU que cuantificaban el nitrógeno proteico¹²⁻¹⁵. De lo dicho podemos concluir que, en el caso de plantearse el uso de IT sólo deberán utilizarse aquellos extractos alérgicos con una potencia biológica conocida y/o una concentración individualizada de sus alérgenos mayoritarios, es decir, extractos correctamente estandarizados y de gran calidad¹⁶⁻¹⁸.

Indicaciones de la inmunoterapia

El objetivo de la IT es crear un estado de tolerancia hacia el alérgeno frente al que el paciente está sensibili-



TABLA III
Cambios inmunológicos en el transcurso del tratamiento con inmunoterapia

1. Modificaciones en el patrón de linfocinas: ↑ IL-2 e IFN-gamma ↓ IL-4 e IL-5
2. ↑ Niveles de IgG1 e IgG4, IgE específica
3. ↓ Sensibilidad mastocito y basófilo frente al antígeno
4. ↓ En el número de eosinófilos en el órgano de choque

zado, de forma que la exposición al mismo no desencadene síntomas o, al menos, que éstos sean de menor intensidad. La IT puede llegar a ser un tratamiento efectivo en el asma alérgica en pacientes altamente seleccionados y utilizando antígenos de gran calidad, tal y como han demostrado trabajos recientes a doble ciego controlados con placebo¹⁹. Es imprescindible, no obstante, reunir una serie de condiciones óptimas que, por desgracia, no siempre se tienen en cuenta y, en este caso, son causa de fracaso. Estas condiciones recomendadas son: *a)* utilizar extractos estandarizados en BU o cuantificados en µg/ml de alérgeno mayoritario, como ha quedado comentado anteriormente. Los extractos de polvo doméstico, bacterianos y no estandarizados deben ser abandonados definitivamente, tema no resuelto en la actualidad en nuestro país⁸; *b)* emplear la vía de administración parenteral, mediante inyecciones por vía subcutánea. Aunque la IT puede ser administrada por vía oral o sublingual, se ha mostrado ineficaz en los estudios a doble ciego controlados con placebo, tanto con epitelios de animales^{20,21} como con pólenes de gramíneas²²; *c)* demostrar que la sensibilización mediada por IgE al alérgeno desempeña un papel central en el grado de intensidad del asma y desarrollo de los síntomas. En el caso de existir otros factores no alérgicos agravantes del asma, tales como exposición mantenida a humos, gases, vapores irritantes inespecíficos, agentes ocupacionales de bajo peso molecular, tabaquismo, reflujo gastroesofágico, estado de ansiedad crónico, la IT no está indicada; *d)* sólo el alérgeno que causa los síntomas más importantes debería ser usado en IT. En pacientes polisensibilizados, en los que varios alérgenos son la causa de sintomatología, ésta no debe emplearse²³. Los sujetos asmáticos candidatos a recibir IT deben estar estabilizados previamente mediante un adecuado tratamiento farmacológico. El FEV₁ no debe ser inferior al 70% de su valor teórico⁷; *e)* se hace necesaria la utilización de la llamada dosis óptima que no hay que confundir con la dosis máxima tolerada. Definimos dosis óptima como aquella que reúne seguridad y eficacia terapéutica. Debería ser ajustada para cada alérgeno y enfermo concreto. Hasta la fecha, han sido realizados estudios sobre este parámetro con 2 alérgenos, *Ambrosía artemisifolia* (Amb a I) y *caspa de gato* (Fel d I). Con Amb a I se encuentra mejoría clínica y de la reactividad bronquial específica respecto a los sujetos controles empleando dosis de mantenimiento mensuales de 24,8 µg¹⁵. Con Fel d I se ha considerado recientemente como dosis óptima de mantenimiento la dosis mensual de 13,2 µg¹⁹, apareciendo mínimos efectos adversos y

buenha eficacia, mejoría en el control sintomático, menor necesidad de medicación sintomática y mejoría en la reactividad conjuntival y bronquial específica al alérgeno. En el resto de los alérgenos con los que está demostrada la eficacia clínica de la IT, convendría tener una estimación de esta dosis óptima valorando parámetros objetivos como la disminución de la reactividad cutánea o de las pruebas de provocación específica, y *f)* valorar seriamente la relación beneficio/riesgo, para lo cual es necesario establecer la intensidad del asma. La IT no está indicada en casos de asma intensas. Para disminuir los riesgos y mejorar la eficacia de la IT es necesario atender a los siguientes puntos³:

- La IT sólo debe ser prescrita y administrada por médicos especialistas siguiendo correctas pautas de administración, idealmente en servicios con unidades de IT en donde exista personal entrenado en el manejo de reacciones sistémicas.

- La IT se ha mostrado más eficaz en niños, adolescentes y adultos jóvenes que en personas de edad avanzada.

- Es fundamental que el paciente esté asintomático en el momento de administrar la inyección, ya que las reacciones intensas son mucho más comunes en períodos de reagudización.

- Hay que valorar de forma individual la relación coste/beneficio y la capacidad de cada paciente para seguir el tratamiento de forma adecuada, lo cual implica un compromiso por parte del mismo para la administración de la IT y el desplazamiento al lugar adecuado con la consecuente pérdida en horas laborales o escolares.

Mecanismos de acción de la inmunoterapia

Los mecanismos por los que la IT ejerce su acción son desconocidos. Se han demostrado, no obstante, diversos cambios inmunológicos en el transcurso del tratamiento, pero desconocemos su significado clínico y, generalmente, no nos sirven como marcadores de eficacia terapéutica (tabla III). Algunos trabajos¹⁸ demuestran que, tras IT, se observa un cambio significativo en el patrón de linfocinas producidas por los linfocitos T CD4+, disminuyendo IL-4 e IL-5 propias de sujetos atópicos, en favor de la producción de IL-2 e IFN-gamma, este último con acciones antagónicas a IL-4.

Durante los primeros meses de tratamiento se incrementan los niveles séricos de IgE específica²⁴ para, progresivamente, descender a niveles incluso inferiores a los pretratamiento. Sin embargo, estos cambios no suelen guardar un paralelismo con la evolución clínica. Igualmente se observa un aumento de la IgG específica. El incremento inicial se logra, básicamente, a costa de la subclase IgG1²⁵ para, posteriormente, ser IgG4 la que aumente lentamente. En ocasiones se objetiva una mejoría clínica paralela al aumento del título de IgG4²⁶, especulándose su acción como anticuerpo bloqueador. Sin embargo, existen estudios que demuestran un fracaso terapéutico a pesar de encontrar niveles elevados de IgG4²⁵.

Tras la IT se detecta una disminución en la sensibilidad de los mastocitos y basófilos al alérgeno. En este



sentido se ha demostrado un descenso en la concentración de ciertos mediadores (histamina, TAME-esterasa, quinina, PGD₂, NCF), derivados de mastocitos y basófilos en el líquido de exudado nasal tras provocación específica con el antígeno^{27,28}. Finalmente, tras la IT se observa un descenso en el número de eosinófilos y en los niveles de ECP en el líquido del lavado nasal²⁹ y BAL³⁰, lo cual podría reflejar, a nivel del órgano choque, una disminución en la sensibilidad específica⁹.

Seguridad de la inmunoterapia

Lógicamente, existe un riesgo potencial de inducir reacciones anafilácticas en un paciente al que se le administra una sustancia a la que es alérgico. Precisamente, este es uno de los puntos en que se apoyan los detractores de la IT. En 1986, el Committee on Safety of Medicine³¹ del Reino Unido tenía registradas 26 muertes atribuidas a la IT desde 1957. No obstante, es necesario tener en cuenta varios hechos en relación con este tema. Durante esos años, muchas prescripciones de desensibilización eran indicadas por médicos generales no especialistas en el manejo de antígenos. Los extractos utilizados eran, en muchas ocasiones, acuosos y no estaban estandarizados. No se seguían pautas serias de administración. En alguna ocasión existía una contraindicación formal en el uso de IT o, simplemente, no se respetaron unas mínimas condiciones básicas como, por ejemplo, uso de bloqueadores beta en pacientes hipertensos, práctica de ejercicio físico vigoroso inmediatamente después de la inyección y administración del extracto en asmáticos mal controlados.

Durante el período 1985-1989 la American Academy of Allergy and Immunology y el American College of Allergy and Immunology registran 17 muertes asociadas al uso de IT³², lo cual supone una muerte por cada 2 millones de dosis administradas. De éstas, el 76% correspondía a sujetos con asma, generalmente grave. La inmensa mayoría de reacciones sistémicas se iniciaron en los primeros 30 minutos.

En España se ha informado de 5 muertes relacionadas con la administración de IT durante la década de los años ochenta³³. En todos los casos ocurrieron en asmáticos inestables. Tabar et al³⁴ publican un estudio prospectivo sobre 419 pacientes, a los que se administraron 9.482 dosis, todos ellos diagnosticados de rinitis y/o asma por sensibilización a pólenes o ácaros. Utilizan extractos depot adsorbidos en hidróxido de aluminio, según pauta convencional, observando reacciones locales en el 10,5% de los enfermos y reacciones sistémicas en el 4,8, el 0,37% del total de dosis administradas. La mayoría de las reacciones sistémicas aparecieron en la fase de incremento de dosis y fueron más frecuentes en asmáticos (84%), siendo *Dermatophagoides pteronyssinus* el alérgeno implicado con mayor frecuencia (71%). Todas las reacciones sistémicas fueron leves en el momento de su detección y respondieron rápidamente al tratamiento adecuado. Estos autores administran los extractos alérgicos en su propia unidad de IT, dotada de personal entrenado, con medios necesarios para tratar reacciones anafilácticas y bajo supervisión de un médi-

co especialista. La conclusión a la que llegan es que la IT, cuando es manejada por personal experto, en un medio adecuado y bajo una serie de recomendaciones, resulta un tratamiento seguro.

Eficacia de la inmunoterapia en el asma

Pólenes

En estudios recientes controlados, utilizando extractos alérgicos apropiados y a dosis óptimas, se ha demostrado una mejoría significativa en la monitorización de síntomas de asma y rinitis, así como una menor necesidad de tratamiento sintomático, en el grupo de pacientes tratados con IT específica para polen de gramíneas, en comparación con el grupo tratado con placebo³⁵⁻³⁷. Igualmente se ha demostrado una disminución en los síntomas de asma, en los requerimientos de tratamiento antiasmático y en la generación de actividad quimiotáctica para neutrófilos y eosinófilos en enfermos tratados con IT para polen de abedul en comparación con pacientes controles no tratados^{38,39}. En lo que se refiere al polen de malezas, se demuestra una mejoría en los síntomas de rinitis y asma, así como en la sensibilidad específica del órgano choque, tras tratamiento con IT específico con polen de Ambrosía⁴⁰. Similares resultados comunica De La Hoz⁴¹ en su trabajo con IT específica con polen de Salsola kali. No hemos encontrado en la bibliografía revisada ningún estudio que haga referencia a pólenes tan comunes como *Parietaria*, *Olea*, *Artemisia*, *Chenopodium* o *Plantago*.

Ácaros

Los estudios que han determinado la eficacia de la IT en pacientes asmáticos sensibilizados a ácaros comunes han conducido a resultados conflictivos. Los trabajos más antiguos⁴²⁻⁴⁶ con extractos no estandarizados y de dudosa potencia son los que no encuentran ninguna mejoría. Estos extractos serían hoy rechazados de plano, tanto para diagnóstico como para tratamiento. Estudios más recientes a doble ciego, controlados con placebo, que han utilizado extractos antigénicos estandarizados, purificados y con un contenido conocido en alérgenos mayoritarios, han demostrado: una disminución significativa en la frecuencia e intensidad de los síntomas de asma⁴⁷, una disminución en los requerimientos de medicación sintomática para control de la enfermedad⁴⁸, y un incremento significativo en la dosis de provocación del alérgeno necesaria para producir una caída del 20% en el FEV₁ (PD-20 alérgeno) después de la provocación bronquial específica con el alérgeno⁴⁸⁻⁵⁰. Van Bever y Stevens⁵¹ evaluaron el efecto de la IT sobre la respuesta asmática tardía en niños asmáticos sensibilizados a ácaros comunes. Después de un año de tratamiento con un extracto estandarizado de *Dermatophagoides pteronyssinus*, en 18 de 19 pacientes se detectó una disminución significativa en la intensidad de la respuesta asmática tardía después de la provocación bronquial con extracto de este ácaro. Sin embargo, ninguno de estos trabajos



demuestra una mejoría en la hiperreactividad bronquial inespecífica (HBI) a la histamina o metacolina. Mención aparte merecen los trabajos realizados en nuestro país por García Ortega⁵² y Armentia et al⁵³. La primera autora estudió el efecto de una pauta intensiva de IT sobre el grado de HBI a metacolina en pacientes con asma alérgica por sensibilización a D. Pt. Después de 7 meses de inmunoterapia no encontró mejoría en la HBI, concluyendo que la IT no influye sobre la HBI provocada por la reiterada inflamación bronquial en enfermos expuestos continuamente al alérgeno. Armentia et al llevan a cabo un estudio a doble ciego controlado con placebo en 35 pacientes sensibilizados al ácaro de almacenamiento *Lepydoglyphus destructor*. Después de 12 meses de IT con un extracto estandarizado biológicamente encuentran una reducción en la HRB específica e inespecífica, en la sensibilidad cutánea al alérgeno y una mejoría en la monitorización de síntomas.

Como conclusión podemos decir que la IT con ácaros puede ser considerada en pacientes altamente seleccionados y utilizando extractos de gran calidad⁵⁴. Previamente se habrá intentado hacer una correcta desalergenización, muy difícil en ciertos ecosistemas, y haber administrado el tratamiento farmacológico convencional.

Proteínas de animales

Indudablemente, la evitación del animal al que se está sensibilizado es una medida mucho más eficaz y barata que la IT específica⁵⁵, pero hay situaciones en que no es posible, siendo la farmacoterapia, en estos casos, la segunda línea de tratamiento. No obstante, existen estudios que demuestran la efectividad de la IT con extractos estandarizados de caspa de gato y perro en pacientes asmáticos. En estos trabajos se consigue una mejoría en la intensidad/frecuencia de los síntomas y en la HRB específica al alérgeno sin modificación de la HRB inespecífica⁵⁵⁻⁵⁹. Sin embargo, no se ha demostrado que el asma pueda ser completamente controlada cuando el animal causante de los síntomas permanece en el medio ambiente del enfermo alérgico. De acuerdo con la normativa actual de la EAACI⁶ la IT con alérgenos de animales puede ser considerada en los siguientes casos: *a)* el paciente y/o la familia se niegan, por razones de afectividad, a retirar el animal del entorno; *b)* en sujetos hipersensibles, en los cuales la exposición indirecta, como es el contacto con personas que tienen animales domésticos, les desencadene crisis de asma, a pesar de evitar el animal en sus casas; *c)* cuando el alérgeno sea tan ubicuo, por ejemplo Fel d I del gato y el paciente esté tan sensibilizado que, ni las medidas de desalergenización, ni el tratamiento sintomático convencional resulten totalmente eficaces en controlar la clínica del paciente, y *d)* en el asma ocupacional que afecte a profesionales como veterinarios, granjeros, técnicos de laboratorio, etc. Sin embargo, en este punto conviene recordar que, actualmente, sólo los extractos alérgicos de gato y perro se encuentran comercialmente estandarizados. El resto no se encuentran estandarizados y, por lo tanto, no son aptos para inmunoterapia, tales como los epitelios y caspas de rata, ratón, caballo, vaca, etc.

Esporas de hongos

Son alérgenos importantes como causa de asma pero, con frecuencia, inducen polisensibilización y sólo recientemente hemos dispuesto en el mercado de extractos estandarizados biológicamente para *Alternaria* y *Cladosporium*. No obstante, estudios recientes a doble ciego controlados con placebo han demostrado que algunos extractos de alta calidad pero no comercializados se han mostrado efectivos en el tratamiento del asma por hongos^{60,61}. Hasta tanto no tengamos más y mejores extractos estandarizados en el mercado, la IT con hongos, en el momento actual, sólo se debería llevar a cabo en ensayos clínicos controlados⁵.

Contraindicaciones al uso de la inmunoterapia

Contraindicaciones absolutas

Existencia de enfermedades concomitantes graves. Aunque muchos estudios han demostrado que no existe una mayor incidencia de enfermedades del colágeno, autoinmunes o linfoproliferativas en pacientes tratados con IT⁶², esta modalidad terapéutica lleva consigo una manipulación del sistema inmunológico y, por tanto, está contraindicada en tales circunstancias. También está contraindicada en casos oncológicos y psiquiátricos¹⁸. Dado que la adrenalina es el fármaco más efectivo en el tratamiento del choque anafiláctico⁶³, en aquellas situaciones en que esté contraindicada, la IT no debe utilizarse, como en cardiopatía isquémica, hipertiroidismo o hipertensión arterial intensa. Ante un cuadro de anafilaxia grave, el uso de bloqueadores beta hace que la adrenalina sea poco o nada efectiva en su tratamiento⁶⁴, poniendo en grave riesgo la vida del paciente. Recordemos que los bloqueadores beta están contraindicados en el asma. Por último, la falta de colaboración por parte del enfermo supone obviamente otra contraindicación absoluta.

Contraindicaciones relativas

Los niños menores de 5 años tienen una reserva funcional menor y, en caso de reacción sistémica, es posible que el broncospasmo sea más intenso. Por otro lado, el tratamiento de la anafilaxia puede ser más complicado. Como consecuencia no se recomienda administrar IT en niños de esta edad. Durante el embarazo, por el riesgo de sufrimiento fetal, ante una hipotética reacción anafiláctica en la madre⁶⁵, no se debería comenzar un tratamiento hiposensibilizante. En el caso de que la mujer esté recibiendo ya sus dosis de mantenimiento, y sea bien tolerada, se recomienda continuar con él aunque quede embarazada. No se ha demostrado efecto teratogénico de la IT. En pacientes con dermatitis atópica se debería tratar la enfermedad de forma efectiva antes de comenzar el tratamiento hiposensibilizante ya que se han descrito brotes agudos tras la administración del extracto alérgico.

Si existen factores no alérgicos agravantes del asma tales como sinusitis crónica, poliposis nasosinusal, idiosincrasia a sulfitos, idiosincrasia a AAS, estado de an-



siedad crónica u otras sensibilizaciones simultáneas a otros neuroalérgenos ambientales u ocupacionales, la IT está contraindicada. En pacientes con asma mal controlada no está indicada por cuanto se ha demostrado que experimentan significativamente más reacciones sistémicas⁶⁶, incluido broncospasmo intenso. Un FEV₁ persistente inferior al 70% de su valor teórico, a pesar de un tratamiento farmacológico correcto, implica que la IT va a tener un pobre efecto y además pueden producirse graves efectos secundarios.

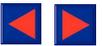
Comentarios finales

La IT específica sigue siendo, para muchos autores, un tratamiento controvertido en el asma alérgica. En estudios a doble ciego controlados con placebo se ha encontrado un efecto beneficioso para el asma polínica. Sin embargo, la eficacia de la IT en sujetos asmáticos sensibilizados a ácaros, epitelios de animales y hongos es incierta. Son necesarios más ensayos clínicos bien diseñados y estudios comparativos con el tratamiento convencional⁶⁷ para llegar a conclusiones más sólidas. La IT específica se debería plantear como tratamiento de tercera línea en el asma alérgica, siempre que la evitación alérgica y la farmacoterapia no sean capaces de controlar adecuadamente al paciente. En tal caso, el médico tiene que tener en mente 4 puntos fundamentales: a) los pacientes polisensibilizados o expuestos a factores agravantes de su enfermedad asmática no obtendrán ningún beneficio de la IT; b) la IT se ha mostrado más eficaz en niños, adolescentes y adultos jóvenes que en personas de edad avanzada; c) es fundamental, por razones de seguridad, que el sujeto esté asintomático en el momento de recibir la inyección. Las reacciones más graves, incluso mortales, han afectado básicamente a pacientes asmáticos mal controlados, y d) el FEV₁ tras un tratamiento farmacológico correcto debería ser superior al 70% de su valor teórico, por razones de seguridad y eficacia. De este punto se deduce que la IT sólo es aplicable a enfermos con asma leve o moderada, estando contraindicada en el asma intensa.

BIBLIOGRAFÍA

- Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911; 1: 1.572.
- British Thoracic Society, Research Unit of the Royal College of Physicians of London, King's Fund Centre. National Asthma Campaign. Guidelines for the management of asthma in adults. *Br Med J* 1990; 301: 651-653.
- NIH International Consensus Report. Report on diagnosis and treatment of asthma. US Department of Health and Human Services, National Institute of Health, 1992, Bethesda, EE.UU.
- National Institutes of Health. Global Strategy for asthma management and prevention: NHLBI/WHO Workshop Report. Eds. NIH Publication N.º 95-3659, 1995; 76-77, Bethesda, EE.UU.
- Malling HG, editor. EAACI immunotherapy position paper. *Allergy* 1988; 43 (Supl 6): 9-35.
- Thompson RA. The current status of allergen immunotherapy (hyposensitisation). Report of WHO/IUIS working group. *Allergy* 1989; 44: 369-379.
- Malling HJ, Weeke B. Position paper: immunotherapy. *Allergy* 1993; 14: 7-49.
- Cardóniga L, Marino G, Sandoval MA, Martín N. Consumo de

- extractos hiposensibilizantes y vacunas bacterianas. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud 1990; 14: 333-347.
- Alergológica 92. Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. Alergia e Inmunología Abello S.A. (eds.), Sevilla 1993; 58-59.
- Price JF, Warner JOP, Hey EN, Turner MW, Soothil JF. A controlled trial of hyposensitization with adsorbed tyrosine *Dermaphagoides pteronyssinus* antigen in childhood asthma: In vivo aspects. *Clin Allergy* 1984; 14: 209-220.
- Álvarez Cuesta E, Beristain A. Inmunoterapia y desensibilización. En: SEAC, editores. Inmunoterapia general. Tratado de alergología e inmunología clínica (Tomo II). Madrid: Luzan S.A. de ediciones, 1995; 515-580.
- Cooke RA. The preparation and standardization of pollen extracts for the treatment of hay fever. *J Allergy* 1933; 4: 87.
- Aas K, Backman A, Belin L, Weeke B. Standardization of allergen extracts with appropriate methods. The combined use of skin prick testing and radioallergosorbent test. *Allergy* 1978; 33: 130-137.
- Brighton WD, Topping MD, Henocq E. Activity units for allergen extracts. *Clin Allergy* 1979; 9: 591-596.
- Turkeltaub PC, Rastogi SC, Baer H, Anderson MC, Norman PS. A standardized quantitative skin-test array of allergen potency and stability: studies on the allergen dose response curve and effect of wheal, erythema and patient selection on assay results. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 70: 343-352.
- Nordin Council on Medicines. Registration of allergenic preparations, nordic guidelines (2.ª ed.). Uppsala: NLN Publications, 1989; 23: 1-34.
- Duce F. Inmunoterapia en el asma bronquial. *Arch Bronconeumol* 1990; 26: 137-139.
- Van Metre TE, Adkinson NE. Immunotherapy for aeroallergen disease. En: Middleton E, Reed CE, Ellis F, editores. *Allergy. Principles and practice* (vol. 2). St. Louis, MO: Cv Mosby, 1993; 1.489-1.509.
- Álvarez Cuesta E, Cuesta J, Puyana J, Herranz C, Blanco Quirós A. Monoclonal antibody-standardized cat extract immunotherapy: risk benefit effects from a double-blind placebo study. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 556-566.
- Bousquet J, Michel FB. Specific immunotherapy: past, present and future. *Allergologie* 1989; 12: 193-197.
- Oppenheimer J, Areson JG, Nelson HS. Safety and efficacy of oral immunotherapy with standardized cat extract. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 61-67.
- Mosbech H, Dreborg S, Madsen F, Ohlsson H, Stahl Skov P, Taudorf E et al. High dose grass pollen tablets used for hyposensitization in hay fever patients. A one-year placebo controlled study. *Allergy* 1987; 42: 451-455.
- Varney VA, Gaga M, Frew AJ, Aber VR, Kay AB, Durham SR. Usefulness of immunotherapy in patients with severe summer hay fever uncontrolled by anti-allergy drugs. *Brit M J* 1991; 302: 265-269.
- Hedlin G, Silber G, Nacleiro RM, Proud D, Lamas AM, Egleston P. Comparison of the in vivo and in vitro response to radweed immunotherapy in children and adults with radweed-induced rhinitis. *Clin Exp Allergy* 1990; 20: 491-500.
- Djurup R, Malling HJ. High IgG4 antibody level is associated with failure of immunotherapy with inhalant allergens. *Clin Allergy* 1987; 17: 459-468.
- McHugh SM, Lavelle M, Kemeny DM, Patel S, Ewan PW. A placebo-controlled trial of immunotherapy with two extracts of *D. pteronyssinus* in allergy rhinitis, comparing clinical outcome with changes in antigen-specific IgE, IgG and IgG subclasses. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 521-532.
- Iliopoulos O, Proud D, Atkinson NF. Effects of immunotherapy on the early, late an rechallenge nasal reaction to provocation with allergen: changes in inflammatory mediators and cells. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 855-866.
- Mc Hugh SM, Ewan PW. Reduction of increase serum neutrophil chemotactic activity following effective hyposensitization in house dust mite allergy. *Clin Exp Allergy* 1989; 19: 327-334.
- Furin MJ, Norman PS, Creticos PS, Proud D, Kagey-Sobotka A. Immunotherapy decreases antigen-induced eosinophil cell migration into the nasal cavity. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 27-32.
- Rak S, Löwhagen O, Venge P. The effect of immunotherapy on



- bronchial hyperresponsiveness and eosinophil protein in pollen-allergy patients. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 480-490.
31. Committee on Safety on Medicines. Desensitizing vaccines. *Br M J* 1986; 293: 948-952.
 32. Reid MJ, Lockey RF, Turkeltaub PC, Platts-Mills AE. Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy 1985-1989. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 6-15.
 33. Quirce S, Álvarez Cuesta E, Cuesta J. Seguridad en la inmunoterapia. *Rev Alergol Inmunol Clin* 1991; 6: 42-48.
 34. Tabar AI, García BE, Rodríguez A, Olaguibel JM, Muro MD, Quirce S. A prospective safety-monitoring study of immunotherapy with biologically standardized extracts. *Allergy* 1993; 48: 450-453.
 35. Bousquet J, Maasch JH, Martinot B, Hejjaoui A, Waihl R, Michel FB et al. Double-blind, placebo-controlled immunotherapy with mixed grass-pollen allergoids. III. Efficacy and safety of unfractionated and high-molecular-weight preparations in rhinoconjunctivitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 546-556.
 36. Bousquet J, Hejjaoui A, Soussana M, Michel FB. Double-blind, placebo controlled immunotherapy with mixed grass-pollen allergoid. IV. Comparison fo the safety and efficacy of two dosages of a high-molecular-weight allergoid. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 490-497.
 37. Armentia A, Blanco A, Martín JM, Álvarez E, Moneo I, Carreira J. Rush immunotherapy with a standardized Bermuda grass pollen extract. *Ann Allergy* 1989; 63: 127-135.
 38. Rak S, Lowhagen O, Venge P. The effect of immunotherapy on bronchial hyperresponsiveness and eosinophylic cationic protein in pollen-allergy patients. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 470-476.
 39. Rak S, Hakanson L, Venge P. Immunotherapy abrogates the generations of eosinophil and neutrophil chemotactic activity during pollen season. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 706-712.
 40. Creticos P. Immunotherapy of allergy rhinitis and asthma. *Allergy* 1993; 48: 60-65.
 41. De la Hoz B. Rinicoconjuntivitis-asma por sensibilidad al polen de *Salsola kali* (*Chenopodiaceae*). Aspectos clínicos e inmunológicos y valoración de la inmunoterapia [tesis doctoral]. Madrid: Universidad Autónoma, 1994.
 42. Forgacs P, Swan AD. Treatment of house dust allergy: a report from the Research Committee of British Tuberculosis Association. *Br Med J* 1968; 3: 774.
 43. Smith AP. Hyposensitization with *Dermatophagoides pteronyssinus* antigen. Trial in asthma by house dust. *Br Med J* 1971; 4: 204.
 44. Gaddie J, Skinner C, Palmer KNV. Hyposensitization with house dust mite vaccine in bronchial asthma. *Br Med J* 1976; 2: 561-562.
 45. Newton DAG, Maberly DJ, Wilson R. House dust mite hyposensitization. *Br J Dis Chest* 1978; 72: 21-28.
 46. Pauli G, Bessot J, Bigot H. Clinical and immunological evaluation of tyrosine adsorbed. *D. pteronyssinus* extract: a double-blind placebo controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74: 524-535.
 47. Bousquet J, Hejjaoui A, Clauzel A. Specific immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. II. Prediction of efficacy of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 971-977.
 48. Bousquet J, Calvayrac P, Guerin B. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extracts. I. In vivo and in vitro parameters after a short course of treatment. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 76: 734-744.
 49. Wahn U, Schweter G, Lind P, Lowenstein H. Prospective study on immunologic changes induced by two different *Dermatophagoides pteronyssinus* extracts prepared from whole mite culture and mite bodies. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 360-370.
 50. Lanner A, Dreborg S, Einarsson R. Immunotherapy response with a highly purified, standardized mite *D. farinae* preparation [resumen]. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73: 141.
 51. Van Bever H, Stevens W. Evolution of the late asthmatic reaction during immunotherapy and after stopping immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 141-146.
 52. García Ortega P. Decrease of skin and bronchial sensitization following sorb intensive mite allergic asthma. *Chest* 1993; 103: 183-187.
 53. Armentia A, Tapias JA, Martín JF, Ventas P, Fernández A. Immunotherapy with the storage mit *Lepidoglyphus destructor*. *Allergol Immunopathol* 1995; 23: 211-223.
 54. Bousquet J, Michel FB. Specific immunotherapy in asthma. *Allergy Clin Immunol News* 1992; 4: 106-109.
 55. Van Metre TE, Marsh DG, Adkinson NF. Immunotherapy for cat asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 1.055-1.068.
 56. Álvarez Cuesta E, Cuesta J, Carrillo T. Las pruebas de exposición en el seguimiento de la eficacia de la inmunoterapia con neumolalergenos. En: *Rev Esp Alergol Inmunol Clin*, editores. Madrid: Libro de ponencias, 1988: 81-90.
 57. Sundin B, Lilja G, Graff-Lonnerig. Immunotherapy with partially purified and standardized animal dander extracts. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 478-487.
 58. Bertelsen A, Andersen JB, Christensen J. Immunotherapy with dog and cat extracts in children. *Allergy* 1989; 44: 330-335.
 59. Bucur J, Dreborg S, Einarsson R. Immunotherapy with dog and cat allergens preparations in dog-sensitive and cat-sensitive asthmatics. *Ann Allergy* 1989; 62: 355-361.
 60. Horst M, Hejjaoui A, Horst V. Double-blind, placebo-controlled rush immunotherapy with a standardized *Alternaria* extract. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 460-472.
 61. Malling HJ, Dreborg S, Weeke B. Diagnosis and immunotherapy of mould allergy. Clinical efficacy and side effects of immunotherapy with *Cladosporium herbarum*. *Allergy* 1986; 41: 507-519.
 62. Schaeffer M, Claysisk L. Allergenic extracts: a review of their safety and efficacy. *Ann Allergy* 1984; 52: 2-11.
 63. Lockey RF, Benedict LM, Turkeltaub PC, Bukantz SC. Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST). *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79: 660-677.
 64. Hepner MJ, Ownby DR, Anderson JA. Risk of systemic reactions in patients taking beta-blocker drugs receiving allergen immunotherapy injections. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 407-411.
 65. Metzger WJ, Turner E, Patterson R. The safety of immunotherapy during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 1978; 61: 268-273.
 66. Bousquet J, Hejjaoui A, Dhivert H, Clauzel AM, Michel FB. Specific immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. Systemic reactions during the rush protocol in patients from asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 797-802.
 67. Kay AB, Holgate ST, editores. Position paper on allergen immunotherapy. Report of a BSACI working party. Indications and efficacy of allergen immunotherapy in asthma. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 7-10.