



Inocuidad y eficacia de la inmunoterapia sublingual específica en pacientes con asma y alergia a *Dermatophagoides pteronyssinus*

J Gómez Vera,* G Flores Sandoval,** M Orea Solano,**† J López Tiro,** N Jiménez Saab**

RESUMEN

Antecedentes: en 1980 se publicaron los primeros reportes del uso de la inmunoterapia sublingual.

Objetivo: establecer la eficacia e inocuidad de la inmunoterapia sublingual al compararla con el uso de placebo en pacientes con asma leve persistente y moderado.

Material y métodos: en un estudio clínico controlado al azar, ciego simple, se incluyeron pacientes asmáticos de origen alérgico a *Dermatophagoides pteronyssinus*, confirmado por pruebas cutáneas (método de Prick test) que manifestaron, además, elevación de inmunoglobulina E de más de 200 UI. El grado de severidad del asma fue leve persistente y moderado según criterios de GINA, con espirometría en la que existió diferencia de 14% o más en el FEV1 después de suministrar salbutamol. La espirometría se repitió a los tres y seis meses del tratamiento. Los pacientes se dividieron en dos grupos al azar. Al primero se le dio tratamiento convencional e inmunoterapia sublingual con alérgenos estandarizados *Dep p* (IPI-ASAC, México): se alcanzó una dosis total a los seis meses de 10,469 UBE. Al segundo grupo se le suministró tratamiento médico farmacológico y placebo en la misma presentación con idéntico sabor. En ambos se realizó el seguimiento durante seis meses y se evaluó la mejoría clínica y los parámetros espirométricos.

Resultados: se incluyeron 64 pacientes asmáticos, de los cuales se excluyeron cuatro por el uso de esteroides sistémicos: quedaron 30 en cada grupo sin diferencias significativas en los datos basales. Después de seis meses de seguimiento, el grupo de inmunoterapia sublingual tuvo menos exacerbaciones: 61 contra 123 del grupo placebo (T 2.61 $p < 0.001$, IC 1.8-7.2); el FEV1 mejoró al final del estudio en 25% de los valores iniciales contra 9% del grupo placebo (Z=0.66 $P=0.03$), y disminuyó el uso de salbutamol al 50% de la dosis basal contra 21% en el grupo placebo (Z=1.4 $P=0.03$ IC=1.39-1.49).

Conclusión: la inmunoterapia sublingual favorece al mejoramiento de los síntomas y las pruebas de funcionamiento pulmonar, además de disminuir las exacerbaciones del asma y la utilización de salbutamol, por lo que mejora la calidad de vida de los pacientes con asma.

Palabras clave: inmunoterapia sublingual, asma, alergia, *Dermatophagoides pteronyssinus*.

ABSTRACT

Background: First reports on sublingual immunotherapy were published in 1980.

Objective: To compare safety and effectiveness of sublingual immunotherapy, as compared with placebo, in asthmatic patients.

Materials: In a blinded randomized controlled trial asthmatic patients with positive skin prick tests to *Dermatophagoides pteronyssinus*, and with serum IgE at least 200 UI were included. According to GINA, asthma severity was mild persistent and moderate. All patients improved their baseline FEV1 at least by 14% after inhaled albuterol. Spirometry was performed again after three and six months after initiating treatment. Patients were randomized to receive for six months either sublingual immunotherapy with *Der p 1* standardized allergens (IPI-ASAC, México) at a total dose of 10,469 UBE or identically looking and tasting placebo. Both groups received conventional pharmacological therapy.

Results: Sixty four patients enter the study; four were excluded because of systemic oral steroid therapy. Sixty patients underwent randomization. Both groups (30 patients in each one) were similar in their baseline characteristics. After six months, patients that received sublingual immunotherapy had less exacerbations than those in the control group (61 vs 123, T 2.61, $p < 0.001$, IC 1.8-7.2), better FEV1 as compared with baseline values (25% vs 9%, Z=0.66, $p=0.03$), and less need of albuterol (50% of initial dose, vs 21% (Z=1.4, $p=0.03$, IC 1.39-1.49).

Conclusion: Sublingual immunotherapy improves patient symptoms and pulmonary functional tests, makes exacerbations less frequent, and reduces albuterol needs. It may improve asthma related quality of life.

Key word: sublingual immunotherapy, asthma, allergy.

* Jefe de servicio.

** Médico adscrito.
Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital Adolfo López Mateos, ISSSTE.

Correspondencia: Dr. Javier Gómez Vera. Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos. Av. Universidad 1321, col. Florida, CP 01030, México, DF. E mail: jgomezvera@yahoo.com.mx
Recibido: agosto, 2005. Aceptado: octubre, 2005.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicas.com.mx

El asma afecta a millones de personas en todo el mundo. Su prevalencia se ha incrementado en las últimas tres décadas. Las tasas de morbilidad y mortalidad más elevadas se reportan en México y Uruguay. En nuestro país, la prevalencia se calcula en 12%.¹ El tratamiento para el asma es polifarmacológico y a la inmunoterapia se le considera capaz de modificar el curso de la enfermedad y disminuir progresivamente el uso de otros fármacos.

La inmunoterapia consiste en suministrar gradualmente, a un sujeto con hipersensibilidad tipo I, cantidades crecientes de alérgeno dirigidas a disminuir los síntomas secundarios a la sensibilización alérgica. En 1911, Noon publicó el primer artículo acerca de la inmunoterapia por vía parenteral como tratamiento de la polinosis o rinitis alérgica. Desde entonces, esta técnica terapéutica está ampliamente acreditada.

En 1997, la OMS publicó un artículo que trata de la inmunoterapia, donde se afirma que: "es el único tratamiento que puede modificar el curso de la enfermedad". Destaca su efecto antiinflamatorio, además de que tanto en el asma como en la rinitis hay alivio de los síntomas y reducción del uso de medicamentos.^{2,3}

En 1980, se publicó su uso sublingual con resultados similares a los de la inmunoterapia parenteral. Scandling y Brostoff en 1986 realizaron un estudio doble ciego con dosis bajas de alérgeno en rinitis perenne por ácaros con mejoría del 72% de los pacientes. Desde entonces, esta vía está plenamente acreditada.^{4,5-11}

Se sugirió su uso con extractos 100 veces más potentes a los suministrados por vía parenteral. En la literatura médica se encuentran dos formas de prescripción de la inmunoterapia oral; la más eficaz y la única aceptada es la que consiste en retener el extracto dos minutos bajo la lengua y deglutirlo.¹²

OBJETIVO

Determinar la inocuidad y eficacia clínica y espirométrica de la inmunoterapia sublingual en pacientes con asma leve persistente y moderada, alérgicos a *Dermatophagoides pteronyssinus*.

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio se realizó en el servicio de alergia e inmunología de la clínica del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos, ISSSTE. Los criterios de inclusión fueron: 1) pacientes con asma leve persistente y moderada según parámetros clínicos y espirométricos (GINA); 2) espirometría pre y post salbutamol con diferencia de 14% o más del VEF1; 3) edad entre 13 y 45 años; 4) Prick test e intradermoreacción positiva a *Dermatophagoides pteronyssinus* realizadas con alérgenos estandarizados (IPI-ASAC, México), y 5) con medición de inmunoglobulina E total mayor a 200 UI.

Se excluyeron pacientes que no cumplieran con los criterios antes establecidos o que en sus exámenes de laboratorio o gabinete (rayos X de tórax, senos paranasales y serie esófago gastroduodenal) se corroborara otra enfermedad que pudiera alterar los resultados. También se excluyó a los pacientes que sufrieran exacerbación y ameritaran el uso de esteroides sistémicos (asma severa). El estudio fue aprobado por el comité de ética del hospital.

En todos los pacientes se realizó espirometría pre y postsalbutamol al inicio y al tercero y sexto mes del estudio. Con autorización y firma de consentimiento informado se inició la división al azar de los pacientes en dos grupos. En ambos, el tratamiento farmacológico consistió en salbutamol de rescate y antihistamínicos. Se excluyeron esteroides inhalados en los pacientes con asma leve persistente; en los que padecían asma moderada se incluyó el uso de esteroides inhalados a las dosis recomendadas por GINA. Al primer grupo se le suministró diariamente inmunoterapia sublingual con alérgenos estandarizados de *Der p* (IPI-ASAC, México) de acuerdo con las siguientes concentraciones y esquema de administración: 1.13 UBE/mL durante 24 días; 22 días con 5.24 UBE/mL; 22 días con vial de concentración de 28.4 UBE/mL; vial tres con una dilución de 142 UBE/mL durante 22 días y se alcanzó una dosis acumulada de 710 UBE, y los siguientes 22 días se suministró vial cuatro en concentración 710 UBE/mL y se alcanzó concentración de 3,350 UBE. La fase de inicio se completó en 112 días con una dosis acumulada de 4,436 UBE. La dosis de mantenimiento se inició con vial cuatro con 710 UBE/

mL tres veces por semana durante 68 días (fecha de término del seguimiento). Hasta entonces se tenían 6,033 UBE de dosis acumulada. En total, durante los seis meses entre la dosis de inicio y mantenimiento se alcanzó una dosis de 10,469 UBE.

Al grupo asignado a placebo se le suministró diluyente por vía sublingual con el mismo esquema, calendario y frascos que el primer grupo.

Cada mes se citó a los pacientes para realizarles una anamnesis dirigida de: efectos adversos; hospitalización en urgencias por agudización del cuadro asmático (número de ocasiones); uso de salbutamol de rescate o uso de corticoesteroide inhalado o sistémico; síntomas de asma; incapacidad para conducir sus actividades diarias, y síntomas nocturnos. En la tercera y sexta visitas se les realizó espirometría antes y después del uso del broncodilatador. Los resultados se analizaron y se compararon hipótesis: la hipótesis nula correspondió a la misma respuesta clínica y espirométrica con y sin vacuna por medio de la prueba Z, T de Student y con el programa SPSS 11.

RESULTADOS

Se incluyeron 64 pacientes de los cuales se descartaron cuatro por exacerbación y uso de esteroides sistémicos (dos pacientes con inmunoterapia sublingual y dos con tratamiento farmacológico más placebo). De los 60 restantes, 30 se asignaron al azar a tratamiento médico más inmunoterapia sublingual y 30 más a tratamiento médico más placebo. En el grupo de inmunoterapia, 25 (83%) cumplían criterios según GINA para asma leve persistente y cinco (16%) para

asma moderada. Del grupo control, 26 (86.6%) tenían asma leve persistente y cuatro (13.3%) asma moderada. La edad en ambos grupos fue de 13 a 45 años (media de 21.4 ± 42 años): de éstos, 26 eran varones (43%) y 34 mujeres (57%). El tiempo de diagnóstico del asma fue de 3.8 años como valor medio; los pacientes referían haber acudido a urgencias con una media de 1.3 episodios al mes y con una media de 3.4 crisis nocturnas. Un mes antes de ingresar al estudio habían mencionado por lo menos un episodio de ausencia laboral o escolar debido a su enfermedad, el valor medio de la inmunoglobulina E total fue de 253.4 mg/d. Treinta y nueve pacientes (65%) mencionaron haber utilizado salbutamol de rescate por lo menos una vez en el transcurso de la semana anterior. En la primera espirometría la media de FEV1 fue de $2.37 (\pm 0.73)$; después de utilizar salbutamol la media de FEV1 fue de $2.68 (\pm 0.65)$. La CVF basal tuvo una media de 2.7 y, posteriormente, fue de 2.94. Se colocaron al azar en dos grupos sin diferencias basales significativas (cuadro 1).

Los pacientes que manifestaron reflujo gastroesofágico comprobado por serie o endoscopia se excluyeron del estudio, así como los que recibieron esteroides vía oral (dos del grupo tratado con inmunoterapia y dos con tratamiento médico más placebo). Las pruebas de Prick resultaron positivas a *D. pteronyssinus* en 100% de los pacientes.

Durante el estudio, ninguno de los pacientes de ambos grupos mencionó efectos adversos con la utilización de la vacuna sublingual o placebo.

Después de seis meses de seguimiento, progresivamente se observó disminución significativa de las agudizaciones del asma en los pacientes tratados con

Cuadro 1. Datos basales de la población; media aritmética entre el grupo de casos (pacientes tratados con inmunoterapia sublingual) y controles (placebo)

	Sexo		Edad	Tiempo de Dx	Acudió a urgencias	Crisis nocturnas	Ausencia laboral	FEV previa	FEV1 post.	CVF	CVF post.	Clasificación de asma según GINA
	M	F										
Casos (n=30)	16	14	22.8	3.8	1.06	2.8	1.1	2.16	2.6	2.7	2.94	25 (83.3%) leve persistente 5 (16.7%) moderada
Controles (n=30)	10	20	20.6	3.86	1.3	3.4	1.4	2.56	2.67	2.7	2.93	26 (86.6%) leve persistente 4 (13.3%) moderada

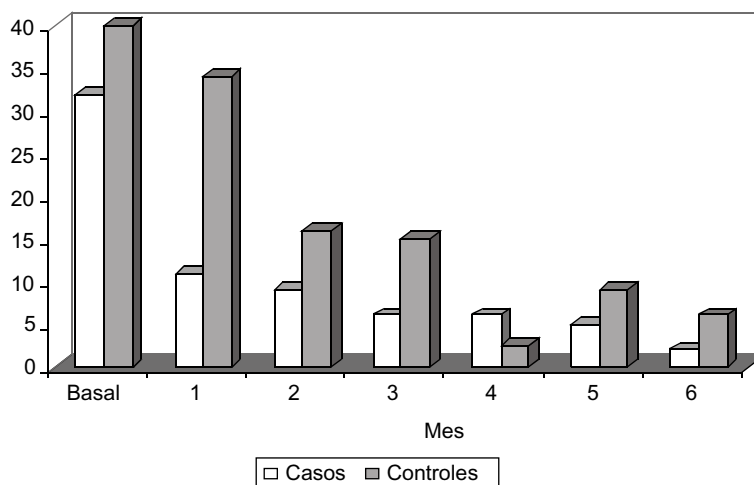


Figura 1. Ocasiones en que los pacientes manifestaron exacerbaciones de los síntomas de asma.

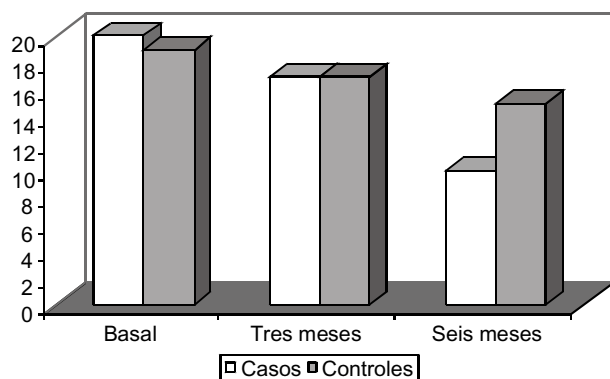


Figura 2. Media aritmética de la suministración de salbutamol de rescate en las últimas dos semanas del estudio.

inmunoterapia sublingual. Durante el primer mes se registraron 32 exacerbaciones; al sexto mes sólo seis. Sin embargo, en el grupo de pacientes tratados con placebo durante el primer mes se registraron 34 exacerbaciones; para el sexto mes fueron 24.

En el grupo de inmunoterapia sublingual se tuvo un total de 71 exacerbaciones durante los seis meses contra 123 del grupo placebo con un cálculo de T 2.6 ($p < 0.001$), valor z para esta diferencia de 1.56 ($p > 0.01$ IC 1.54-1.57) (figura 1).

La utilización del salbutamol como medicamento de rescate en el grupo de casos disminuyó a 50%, a diferencia del grupo placebo donde decreció sólo 21% ($z = 1.44$ $p < 0.03$) (figura 2).

El seguimiento por espirometría demostró que, en el grupo tratado con inmunoterapia sublingual, a los seis meses hubo mejoría de 25% en la FEV1 previa a la suministración de salbutamol, mientras que en los pacientes asignados a placebo fue de 9% ($z = 0.66$ $p < 0.03$) (cuadro 2).

Cuadro 2. Media aritmética de los valores de VEF1 después de suministrar salbutamol

VEF1	Basal	Tercer mes	Sexto mes
Casos	2.16	2.59	2.86
Controles	2.58	2.6	2.81

La capacidad vital forzada (CVF) se evaluó al inicio del estudio, y a los tres y seis meses. No se encontraron diferencias significativas en ambos grupos y existió ligero aumento de la CVF a los seis meses de 15% para el grupo asignado a la vacuna sublingual y de 14.7% para el grupo asignado al placebo ($p > 0.07$).

DISCUSIÓN

La evaluación de inocuidad en este estudio se muestra por ausencia de episodios adversos en el grupo tratado con inmunoterapia sublingual al igual que en el grupo tratado con placebo. En la literatura médica se han reportado dolor abdominal o angioedema; no se sabe de decesos producidos por la inmunoterapia sublingual.¹³

Llama la atención la mejoría espirométrica en nuestros pacientes con inmunoterapia sublingual, con aumento de 25% de la FEV1 en comparación con 9% del grupo placebo con significancia estadística. Recientemente Passalacqua, en un estudio con inmunoterapia sublingual en asma con tres años de seguimiento, reportó también mejoría espirométrica en la FEV1 estadísticamente significativa.

Los pacientes con inmunoterapia sublingual mejoraron su calidad de vida al disminuir el número de cuadros de exacerbación de asma y el número de medicamentos utilizados. Esto también se menciona en investigaciones previas y se afirma que la inmunoterapia sublingual no sólo mejora la calidad de vida, sino que modifica la enfermedad al disminuir las agudizaciones y el proceso inflamatorio.^{14,15,16}

En 1998, Bousquet y su equipo de trabajo realizaron una revisión publicada por la OMS en donde comentaron que la inmunoterapia por vía sublingual con la técnica de deglución es eficaz⁷ y que deben utilizarse dosis más elevadas que en la inmunoterapia por vía parenteral. De esto surgen tres afirmaciones básicas: 1) la eficacia de la inmunoterapia sublingual se vincula con el uso de dosis altas de alergen, 2) la inmunoterapia sublingual con técnica de deglución es la única eficaz, 3) el mecanismo de acción es incierto, y 4) tiene mayor inocuidad.¹⁷

En 1999, Pradaliere y colaboradores confirmaron el primer punto al usar dosis 150 veces mayores en la inmunoterapia sublingual de las usadas en inmunoterapia parenteral en un estudio doble ciego contra placebo. Obtuvieron mejoría significativa del asma en los pacientes tratados con alergen ($p < 0.02$) y reducción en el consumo de salbutamol ($p > 0.001$): corroboraron el hallazgo de la elevación de la IgG 4.¹⁸ Aunque en el presente estudio no se realizó medición de IgG 4, coincidimos en los hallazgos en cuanto a la mejoría clínica con la disminución de la utilización de salbutamol.

En el 2004, Olivé Pérez, en un artículo de revisión, concluyó que la inmunoterapia por vía sublingual es eficaz en asma y rinitis, tanto para el alivio de los síntomas como en el ahorro de la medicación.¹⁹ La técnica adecuada por vía sublingual es la deglución; los efectos adversos son limitados y habitualmente de poca gravedad. Todo esto lleva a considerarla una alternati-

va útil en el tratamiento del asma y de la rinitis, y coincide con los hallazgos de nuestro estudio.

Los resultados de la presente investigación con respecto a la disminución de los cuadros de exacerbación y al uso en menor cantidad de medicamentos (salbutamol y esteroides) en el grupo tratado con inmunoterapia sublingual pueden explicarse ya que, según la literatura médica previa, al suministrar los alergen por vía sublingual se logra que el tejido linfoide propio de las mucosas, conjuntamente con las células presentadoras de antígeno, viren la respuesta Th2 a Th1. Esto aumenta la producción de IFN gamma, y la disminución progresiva de IgE, y aumenta la IgG 4, lo que logra la tolerancia al antígeno y desvía la respuesta inmunitaria que, a su vez, evita la degranulación de células cebadas con mediadores preformados, y la formación y activación de la vía del ácido araquidónico con disminución del proceso inflamatorio.^{20,21,22}

CONCLUSIÓN

La inmunoterapia sublingual es una nueva opción de tratamiento en los pacientes con asma leve persistente y moderada que disminuye significativamente las exacerbaciones de la enfermedad, la utilización de salbutamol de rescate y mejora la FEV1 después de seis meses de tratamiento; en nuestros pacientes no manifestó efectos secundarios.

REFERENCIAS

1. Segura M, Parra R. Enfermedades coexistentes en pacientes asmáticos alérgicos. Estudio de 100 casos. *Rev Alergia Mex* 2004;51849:130-3.
2. James T, Lockey M, Berstein L, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter. *Ann Allergy* 2003;90:2-29.
3. Bousquet J, Lockey R, et al. WHO position paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic disease. *Allergy* 1998;53(supl).
4. Scadding G, Brostoff J. Low dose sublingual therapy in patients with allergic rhinitis due to house dust mite. *Clin Allergy* 1986;16:483-91.
5. Bousquet J, Lockey R, Mailing H. Inmunoterapia con alergen: vacunas terapéuticas para las enfermedades alérgicas. Artículo de opinión de la OMS. Ginebra 27-29 enero 1997;pp:1-36.
6. Feliziani V, Lottuada G, Parmiani S, Dall'Aglio PP. Safety and efficacy of sublingual immunotherapy with grass allergen extracts. A double blind study. *Allergol Immunopathol* 1995;23:224-30.
7. Quirino T, Imoli E, Siciliani E, Parmiani S, Milazzo F. Sublingual

- versus injection immunotherapy in grass pollen allergenic patients: a double blind study. *Clinical Exp Allergy* 1996;26:1253-61.
8. Passalacqua G. Sublingual immunotherapy accumulated experience. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1997;7:364-6.
 9. Bagnasco M, Mariani G, Passalacqua G, Motta C, Bartolomei M, Falagiani P, et al. Absorption and distribution kinetics of the major parietaria judaica allergen (Par j 1) administered by non injectable route in healthy human beings. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:122-9.
 10. Horak F, Stubner P, Berger UE, Marks B, Toth J, Jager S. Immunotherapy with sublingual birch pollen extract. A short term double blind placebo study. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1998;8(3):165-71.
 11. Clavel R, Bousquet J, André C. Clinical efficacy of sublingual-swallow immunotherapy: a double-blind, placebo-controlled trial of standardized five grass pollen extract in rhinitis. *Allergy* 1998;53(5):493-8.
 12. Markert U. Local immunotherapy in allergy: prospects for the future. *Chem Immunol Allergy* 2003;82:44-52.
 13. Lockey R. ARIA Global guidelines and new forms of allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;101:497-9.
 14. Guez S. Efficacy of desensitization via the sublingual route in mite allergy. *Chem Immunol Allergy* 2003;82:62-76.
 15. Wiedermann U. Mucosal immunity-mucosal tolerance. A strategy for treatment of allergic diseases. *Chem Immunol Allergy* 2003;82:11-24.
 16. Neurath M, Finotto S, Glimcher L. The role of Th1/Th2 polarization in mucosal immunity. *Nat Med* 2002;8:567-73.
 17. Guez S, Vatrinet C, Fedel R. House dust mite sublingual swallow immunotherapy in perinatal rhinitis: A double blind placebo controlled study. *Allergy* 2000;53:369-75.
 18. Pradaliere A, Basset D, Claudel A, Couturier P, Wessel F, Galvain S, Andre C. Sublingual-swallow immunotherapy (SLIT) with a standardized five-grass pollen extract versus placebo in seasonal rhinitis. *Allergy* 1999;54(8):819-28.
 19. Olivé Pérez A. Immunoterapia sublingual vs inmunoterapia subcutánea revisión. *Rev Alergia México* 2004;51(1):29-35.
 20. Weiner HL. The mucosal milieu creates tolerogenic dendritic cells and T(R)1 and T(H)3, regulatory cells. *Nat Immunol* 2001;2(8):671-2.
 21. Akbari O, de Kruyff RH, Umetsu DT. Pulmonary dendritic cells producing IL-10, mediate tolerance induced by respiratory exposure to antigen. *Nat Immunol* 2001;2(8):725-31.
 22. Marogna M, Spadolini M, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G. Clinical, functional, and immunologic effects of sublingual immunotherapy in birch pollinosis: a 3 year randomized controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(6):1184-8.

LX Congreso Nacional de Inmunología Clínica y Alergia Del 27 de junio al 1 de julio del 2006 Tijuana, BC

Informes

Diego Díaz de Berlanga 935, col. Jardines de Anáhuac, San Nicolás de los Garza, CP 66463, Nuevo León, México
Tel.: 52 + (81) 8330-3530, fax: 8348-2459
Lada nacional: 01800-215-0969
Lada internacional: 1888-427-4601

CMICA
Casa del Alergólogo
Antonio M Anza núm. 27, col. Roma Sur, CP 06760, México, DF
Tel.: (01-55) 5574-2435
www.cmica.org.mx

Costos de inscripción

	<i>Antes del 15 de marzo del 2006</i>	<i>Después del 15 de marzo del 2006</i>
Médicos	\$2,500.00	\$3,000.00
Socios	\$2,000.00	\$2,500.00
Residentes	\$1,000.00	\$1,000.00
Acompañantes	\$500.00	\$500.00

Número de cuenta: 019784158 1
Banorte (Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia)