

**EFFECTOS DE LA INMUNOTERAPIA
SOBRE LA HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL
DE PACIENTES CON RINITIS ALÉRGICA**

Trabajo de Tesis para optar al
Título de Doctor en Medicina y Cirugía

Autora: Nelly Teresita del Valle Barrera

Córdoba
República Argentina
2009

MIEMBROS DE LA COMISIÓN DE TESIS

Prof. Dr. Juan Carlos Copioli

Profesor Asociado de
la
Cátedra de Medicina III del
Hospital Córdoba.

Prof. Dra. Hilda Montrull

Profesora Titular de la
Cátedra de Farmacología
Clínica del Hospital Nacional de
Clínicas U.N.C

Prof. Dr. Enzo Longo

Profesor Adjunto de la Cátedra N° 1
de ORL del Hospital Nacional de
Clínicas. U.N.C

Artículo 30

**“LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS NO SE
HACE SOLIDARIA CON LAS OPINIONES DE ESTA TESIS”**

presente trabajo de investigación fue realizado en el Servicio-Cátedra de Alergia e Inmunopatología del Hospital Nacional de Clínicas, Unidad Académica de Medicina Interna N 1 (UAMI) Universidad Nacional de Córdoba, bajo la dirección del Prof Dr Juan Carlos Copioli, de acuerdo a la reglamentación de la Carrera de Doctorado vigente en la Facultad de Ciencias Médicas para optar al título de Doctor en Medicina y Cirugía.

AGRADECIMIENTOS

Mi profundo agradecimiento

A mis pacientes

Al los Sres. Profesores integrantes del tribunal de Tesis:

Prof. Dr. Juan Carlos Copioli

Prof. Dra. Hilda Montrul

Prof. Dr. Enzo Longo

A las Dras. del Dpto. de Serología e Inmunología Laboratorio Central del Hospital Nacional de Clínicas. U.N.C, por su prolija labor y sus valiosos aportes.

Dra. Paola Ferrero Bioq. Especialista en Inmunología

Dra. Emilia Menso de Ezcurra Bioquímica Especializada en Inmunología. Jefa del Departamento de Inmunología

A las Dras. de Dpto. de Citología Laboratorio Central del Hospital Nacional de Clínicas

Dra. Teresa A. Pigni. Jefa del Departamento de Citología

Dra. Maricel Borsani. Bioquímica del Laboratorio de Citología

A los colegas que participaron en el doble ciego

Prof. Dra. Gloria Dozo

Dr. Alfredo Martín

Dr. Gerardo Fenninger

A mis maestros de siempre, por instar en mi la realización de esta tesis

Prof. Dr. Guillermo Lucena

Prof. Dra. María Teresa Serra de Criscuolo

Prof. Dra. Gloria Dozo

Al Dr. Benjamín Cetti por ser maestro y guía en las preparaciones del material para desafíos, de mis primeros estudios.

Al Dr. Enrique Sánchez por su colaboración con el material para desafíos.

Al Lic. Gabriel Marchetti, mi querido sobrino, por su ayuda incondicional.

A la Lic. Margarita López Berzero por la corrección y compaginación del manuscrito.

**A la memoria de mi padre
A mi madre
y a mi hijo Denis**

ÍNDICE

RESUMEN.	10
SUMMARY	13
CAPÍTULO 1 INTRODUCCIÓN	16
Definición.	17
Clasificación.	17
Epidemiología.	19
Fisiopatogenia.	20
<i>Etapa de sensibilización.</i>	21
<i>Reacción alérgica.</i>	21
<i>Células y mediadores implicados.</i>	23
Clínica.	26
Diagnóstico.	26
Interrelación Rinitis y Asma.	27
Etiología.	28
Fisiopatología.	28
Tratamiento.	30
Análisis de la situación.	33
Objetivos.	34
CAPÍTULO 2 MATERIALES Y MÉTODOS	35
<i>Población.</i>	36
<i>Diseño.</i>	36
<i>Test Cutáneos.</i>	38
<i>Tratamiento con Inmunoterapia.</i>	38
Medición de la HRB.	39
Registro de síntomas y consumo de medicación.	39
Determinaciones serológicas.	41
Determinaciones citológicas.	42
Tamaño de la muestra y análisis estadístico.	42
CAPITULO 3 RESULTADOS	44
CAPÍTULO 4 DISCUSIÓN	56
<i>Conclusión.</i>	69
CAPÍTULO 5 BIBLIOGRAFÍA	70
Abreviaturas y Símbolos empleados	79
ANEXO.	81

RESUMEN

La Rinitis Alérgica es una enfermedad respiratoria crónica, inducida por una inflamación mediada por IgE en las membranas que recubren la nariz; con una

prevalencia importante entre el 10% y el 25% de la población y una morbilidad con deterioro de la calidad de vida.

Asma y rinitis son enfermedades comórbidas que sugieren el concepto de una vía única, ya que comparten el mismo mecanismo inmunológico y una característica clínica que es la presencia de HRB; aunque en la rinitis es menos frecuente, su presencia es considerada un factor de riesgo para el futuro desarrollo de Asma bronquial.

El tratamiento de la Rinitis Alérgica contempla:

- ✓ La evitación del alérgeno
- ✓ Farmacoterapia
- ✓ Inmunoterapia específica, siendo considerada como la única terapia capaz de cambiar el curso de la enfermedad

Los objetivos de este estudio fueron:

- 1) Evaluar los efectos de la inmunoterapia sobre la HRB de pacientes con Rinitis Alérgica, luego de un año de tratamiento.
- 2) Valorar la respuesta al tratamiento, mediante variables inmunológicas.
- 3) Evaluar la respuesta al tratamiento mediante escala de síntomas y consumo de medicación.
- 4) Determinar dosis alérgicas mínimas seguras y eficaces para el control de los síntomas.

El diseño del estudio fue prospectivo doble ciego aleatorizado, controlado con placebo.

Se estudiaron 20 pacientes adultos que presentaban síntomas compatibles con Rinitis Alérgica, confirmada por test cutáneos, prick test (Lab. Alergo Pharma). El grupo placebo control constó de ocho pacientes (cuatro femeninos y cuatro masculinos), mientras que el grupo que recibió tratamiento con antígenos incluyó doce pacientes (nueve masculinos y tres femeninos), de los cuales, diez recibieron tratamiento con Dermatofagoides mezcla y dos fueron tratados con antígeno de gramínea (Lab. Alergo Pharma)

Todos los pacientes fueron valorados con Inmunoterapia subcutánea, al inicio del tratamiento y al cumplirse el año, y se consideraron las siguientes variables:

- ✓ Medición de HRB Desafío bronquial con metacolina (Sigma Chemical Co.).
Mediante el método de aerosolización continua, considerándose como respuesta positiva a la obtención de una $PC_{20} = < 16 \text{ mg/ml}$.
- ✓ Dosaje de IgE total.

- ✓ Dosaje de IgE antígeno específica.
- ✓ Dosaje de IgA secretoria.
- ✓ Recuento de Eosinófilos nasales (frotis tinción May G Giemsa).
- ✓ Escala mensual de síntomas (severidad cuantificada con mínimo de 3 y máximo de 12 puntos).
- ✓ Registro mensual de consumo de medicación. Cantidad de antihistamínicos (loratadina) utilizados para control de sus síntomas (única medicación permitida).

En el análisis estadístico de las variables antes mencionadas se aplicó el Test T y prueba de Wilcoxon. La comparación de las variables IgA secretoria y el recuento de eosinófilos nasales, IgE total e IGE específica, realizados antes y después del año de inmunoterapia no mostró diferencias ni en el grupo que recibió antígeno, ni en el tratado con placebo; pero sí se encontró diferencias en el grupo tratado con antígeno en la variable PC20 con una $p=0.02$, en la escala de síntomas, $p=0.0004$ y en el consumo de medicación, $p= 0.0008$.

Concluimos que el tratamiento con inmunoterapia específica que se aplicó en pacientes con Rinitis alérgica con dosis de mantenimiento de 600PNU durante un año, demostró ser eficaz de reducir tanto la HRB, como la sintomatología y el consumo de medicación. Por lo que el mismo debiera iniciarse tempranamente en estos pacientes para mejorar, así, su calidad de vida y fundamentalmente disminuir el riesgo de asociación con otras enfermedades comórbidas.

SUMMARY

The Allergic Rhinitis is a chronic respiratory disease, induced by a half-full inflammation by IgE in the mucosa that covers the nose; It has an important prevalence of between 10%y 25% of the population and a morbidity with deterioration of the

quality of life. Asthma and rhinitis are comorbid diseases that suggest the concept of a unique route, since they share the same immunological mechanism and clinical characteristics that is the HRB presence; although in the rhinitis this is less frequent, its presence is considered a risk factor for the future development of bronchial Asthma.

The treatment of Allergic Rhinitis contemplates: Allergen avoidance Pharmacotherapy, specific Immunotherapy, being considered the only therapy able to change the course of the disease.

Objetives:

- 1) To evaluate the effects of the immunotherapy on the HRB of patients with Allergic Rhinitis, after a year of treatment.
- 2) To value the response to the treatment, by means immunological variables
- 3) Evaluate the response to the treatment, by clinical variables: Registry medication consumption and score of symptoms.
- 4) Determinate dose security and efficacy for symptoms control.

Randomized design double blind placebo control studied 20 adult patients who presented displayed compatible symptoms with allergic rhinitis, confirmed by skin prick test (Alergo Pharma).

The group placebo control was 8 patients (4 male, 4 female) and the group that received treatment with antigens I include 12 patients (9 m, 3 F) of whom 10 received treatment with Dermatophagoides mixes and 2 patients treated with grass pollen (Alergo Pharma) All the patients were valued at the beginning and the year of treatment with subcutaneous Immunotherapy, considering the following variables:

- ✓ Bronchial measurement of HRB by methacolin challenge. (Chemical Sigma Co) continuous method aerosolization considering positive response a PC20= <16mg/ml.
- ✓ IgE dosage (ELISA Assay)
- ✓ IgE specific antigen dosage (CAP ELISA Assay)
- ✓ Secretor IgA dosage
- ✓ Count of Eosinóphils (May G Giemsa)
- ✓ Score of symptoms (severity quantified with minimum 3 and maximum one of 12 points)

- ✓ Registry medication consumption Amount of antihistamine (loratadine) used for control of its symptoms. (Only allowed medication)

In the statistic analysis of the before mentioned variables, was applied T Test. and Wilcoxon test

The comparison of the IgA variables and count of nasal eosinóphils, IgE and specific IgE before and to the year of immunotherapy did not show differences as much in the group that received antigen, like in the group treated with placebo; on the contrary, differences were found in the group treated with antigen and after the immunotherapy in variable PC20 with one $p=0.02$, in score of symptoms, $p=0.0004$ and in the medication consumption $p= 0, 0008$

The treatment with specific immunotherapy in patients with Allergic Rhinitis a dose a 600 PNU of mantein during one year, To able to reduce so much the HRB, as the symptoms and the consumption of medication, reason why its quality of life had to begin early in these patients thus improving and diminishing the risk for association others comorbid diseases.

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

DEFINICIÓN

La Rinitis Alérgica (RA) se define como un desorden inflamatorio de la mucosa nasal, mediada por inmunoglobulina E (IgE) y causada por la exposición a una gran variedad de alérgenos, ya sean éstos estacionales, como pólenes de primavera y otoño, o perennes, que se encuentran la mayor parte del año como ácaros, hongos anemófilos, epitelios de animales entre otros.

Los componentes esenciales de la inflamación alérgica incluyen la interacción entre alérgenos, inmunoglobulina E específica, mastocitos, eosinófilos entre otras células y mediadores solubles proinflamatorios. Esto determinará cambios fisiopatológicos patonómicos en la mucosa y submucosa nasal, como vasodilatación, edema, aumento de la secreción glandular e infiltración celular predominantemente eosinofílica, originando los síntomas que caracterizan a la RA, como prurito, rinorrea, obstrucción y estornudos. (1, 2, 3)

CLASIFICACIÓN

Las rinitis se clasifican en tres grandes grupos:

1. Alérgica: perenne estacional o mixta (perenne con exacerbación estacional)
2. Infecciosa: viral o bacteriana
3. No alérgica
 - No eosinofílica: vasomotora, hormonal, medicamentosa, ocupacional
 - Eosinofílica: Nares (rinitis no alérgica con eosinofilia)
 - Poliposis nasal

La Rinitis Alérgica puede ser clasificada como:

Estacional Esta rinitis ocurre por la exposición diaria a alérgenos durante la estación polínica y conduce a una hiperreactividad nasal, caracterizada por la exacerbación de los síntomas cuando el paciente se expone a estímulos no específicos como humos, ejercicio, cambios de temperatura, olores irritantes, etc.

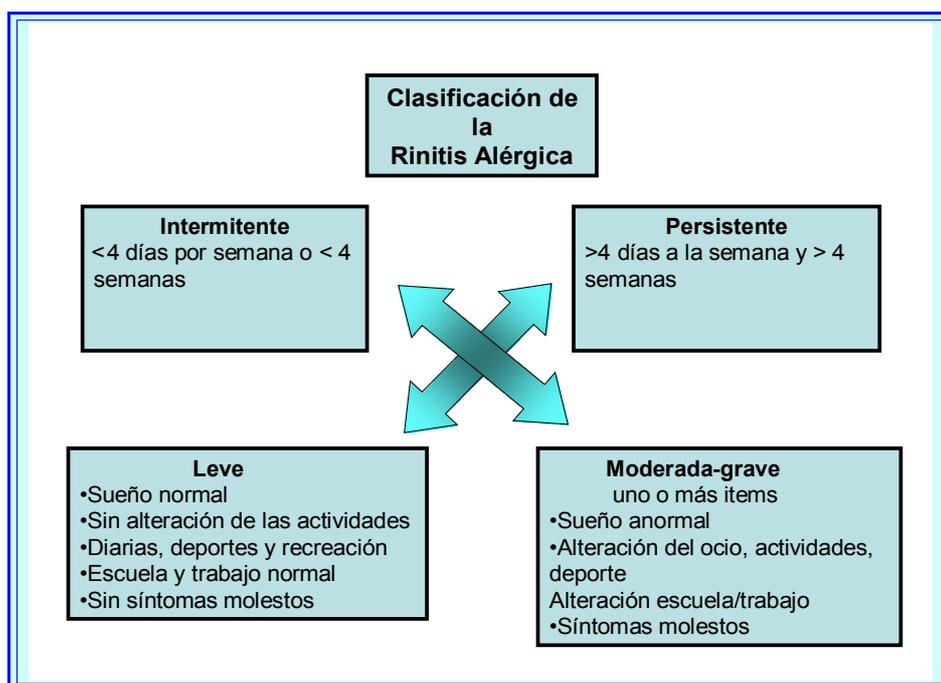
Perenne se caracteriza por una inflamación crónica del epitelio y de la submucosa nasal y ocurre ante la exposición de alérgenos perennes como ácaros domiciliarios, hongos anemófilos, cucarachas, etc.; se diferencia de la estacional por presentar rinorrea y obstrucción de mayor intensidad y son habituales en esta forma de rinitis los antecedentes de asma bronquial y eczemas.

Actualmente **la ARIA** (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma)¹ ha clasificado a la rinitis en dos categorías:

1-**Intermitente y persistente**: Según la duración y frecuencia de los síntomas.

2-**Leve y moderada-severa**: Según la intensidad de las manifestaciones clínicas de la repercusión en la calidad de vida. Figura 1. (3)

Figura 1



**Clasificación de la duración y gravedad de la RA según ARIA
Consenso Argentino de Rinitis Alérgica (CARA) 2009**

La RA ha sido considerada tradicionalmente como una enfermedad leve o trivial, sin embargo en los últimos años se ha comprobado que presenta una morbilidad infravalorada, que se traduce en un marcado deterioro en la calidad de vida de los

¹ La ARIA es un programa educativo en colaboración con la O.M.S., fue iniciada en Tokio en el año 2001 por un grupo de expertos (Workshop Expert Panel).

sujetos que la padecen, además de constituir un riesgo aumentado para padecer complicaciones más serias como asma, sinusitis, otitis. (4, 5, 6)

EPIDEMIOLOGÍA

Existen datos que afirman que en los últimos quince años ha aumentado la prevalencia de Rinitis Alérgica en todo el mundo. Según estudios realizados a partir de 1990 en ocho países y con una cohorte de más de 100.000 personas, la cifra media de prevalencia fue del 15% con un rango entre 10,9 y 18,6%. (7)

Un estudio realizado en Estados Unidos en 1982 mostró que 40 millones de personas presentaron esta enfermedad; aun así sólo el 12% realizó el tratamiento. El costo en salud ocasionado por rinitis en ese país en 1994 se estimó en 1,23 billones de dólares con 811.000 días de inasistencia laboral, 824.000 días de inasistencia escolar y 423.000 días de actividad reducida. Estudios más recientes evalúan que la Rinitis Alérgica afecta a 58 millones de personas. (8)

La RA también es un problema de salud pública en Latinoamérica y en Argentina. En Brasil la prevalencia es del 30%; en Méjico, dos estudios poblacionales demostraron la afección alcanza al 5% de la población general.

En tanto que en Argentina, utilizando el cuestionario de ISAAC (International Study of Asthma and Allergic in Childhood), se encuestó a 12.000 niños, organizados en dos grupos etarios de 6 a 7 años y de 13 a 14, el resultado detectó la prevalencia de rinitis del 26,4% en el primer grupo y del 41,66% en el segundo (9). En los últimos 12 meses los niveles alcanzaron el 16.7% según los resultados de ISAAC fase III. Tabla 1. (10)

La tasa de prevalencia de la Rinitis Alérgica está aumentando en forma continua con un mínimo porcentaje de recuperación espontánea, existiendo el riesgo de predisponer a otras enfermedades como asma, otitis media, pólipos nasales etc. Respecto al asma, numerosos estudios han evidenciado que pacientes riníticos sin síntomas de asma, presentan test de desafío bronquial positivo a la metacolina, considerando a este hecho un potencial factor de riesgo para el desarrollo posterior de asma bronquial. (11 12, 13)

Prevalencia de Rinoconjuntivitis en últimos 12 meses (ISAAC fase III)

CENTRO	13-14 años (n)
Córdoba (n=3445)	17%
Neuquén (n=3172)	16,4%
Salta (n=3000)	21.1%
Rosario (n=3099)	12.3%
TOTAL ARGENTINA (n=12716)	16.7%

Extraído de Consenso Argentino de Rinitis Alérgica (CARA 2009)

FISIOPATOGENIA

La RA es un trastorno nasal sintomático debido a un proceso inflamatorio mediado por IgE, tras la exposición de un aeroalérgeno. Para que éste sea inmunogénico, es decir capaz de inducir una respuesta inmune con producción de IgE, es necesario que presente epitopos para las células B, a los cuales se pueda unir la IgE, y epitopos para las células T, capaces de inducir una respuesta de Linfocitos T colaboradores (LTCD4) del tipo 2 (TH2).

En el primer contacto con el antígeno (Ag) o alérgeno se produce la sensibilización y en una segunda exposición, la reacción alérgica propiamente dicha que presenta una fase inmediata y una tardía.

ETAPA DE SENSIBILIZACIÓN

En esta etapa participa el linfocito B quien reconoce el Ag por medio de su Ig de superficie, componente esencial de su receptor (BCR). La unión del Ag al BCR constituye la 1ra señal de activación para el LB que producirá la endocitosis del antígeno, el procesamiento y la presentación de los péptidos antigénicos asociados a moléculas clase II del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) al LT TH2. Estos LT que han sido previamente activados por células dendríticas, reconocerán sobre el LB el mismo péptido antigénico que les presentó originalmente la célula dendrítica. El reconocimiento del péptido por parte del receptor del LT (TCR) inducirá en el LT TH2 la expresión de moléculas coestimuladoras como CD40 Ligando (CD40L) que reconoce en el LB la molécula CD40. Esta 2º señal estimuladora es fundamental para que se produzcan los eventos de cambio de isotipo y de hipermutación somática en los genes que codifican para las Igs. Sin embargo para que esta diferenciación se complete es necesario también que los LT TH2 secreten la interleuquina IL4, que interactúa con receptores específicos presentes en la membrana del LB, induciendo en éstos el cambio de isotipo de Inmunoglobulina a IgE antígeno específica

. La IgE segregada por los LB se fijará a la superficie de mastocitos través de un receptor de membrana (FceR1) y a otras células efectoras, de esta manera quedan así sensibilizadas, esperando un segundo contacto con el Ag.

REACCIÓN ALÉRGICA

FASE INMEDIATA

Cuando se lleva a cabo una segunda exposición con el mismo Ag, los anticuerpos (Ac) IgE presentes en la superficie celular de mastocitos ya sensibilizados, se unen al Ag o alérgeno, lo que provoca la activación celular, con liberación de mediadores preformados presentes en sus gránulos y sintetizados de novo a partir de los fosfolípidos de membrana, LTs y PGs, produciendo los síntomas característicos de la rinitis, prurito, rinorrea, obstrucción y estornudos.

FASE TARDÍA

Los LT, mastocitos y otras células activadas liberan IL5, IL3, RANTES (Citoquina Expresada por la célula T Normal y Regulada con la Activación) GM-CSF (Factor Estimulante de Colonias Granulositas –Macrófago) y eotaxina que producen la

quimiotaxis de los eosinófilos a la mucosa nasal, que al activarse liberan sus proteínas citotóxicas (PBM), proteína catiónica (PCE), Peroxidasa del eosinófilo (POE), neurotoxina derivada del eosinófilo (EDN) y otros mediadores (citoquinas, leucotrienos) que serán los responsables de la fase tardía de la reacción alérgica, y de perpetuar la inflamación de la mucosa nasal. Figura 2.

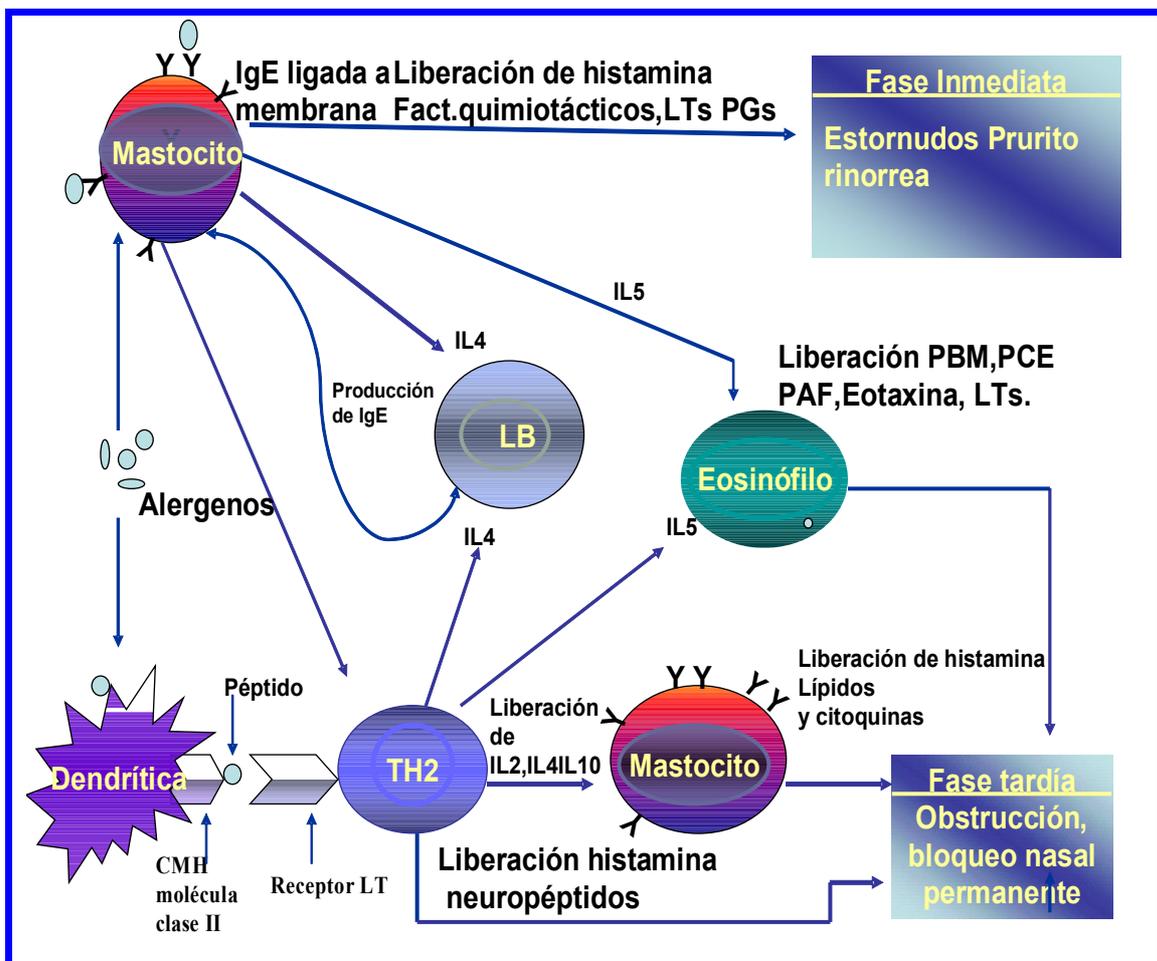


Figura 2. Esquema de la respuesta inmune con producción de IgE, mediadores mastocitarios y citoquinas, inducida por la entrada de un Ag. Fase inmediata y tardía. (Tomado y modificado de NEJM 344(1): 30-37,2001.)

CÉLULAS Y MEDIADORES IMPLICADOS EN LA FISIOPATOGENIA DE LA RINITIS ALERGICA

MASTOCITOS

Los mastocitos son células de origen hematopoyético, que emigran a los tejidos como precursores inmaduros, allí se diferencian bajo la influencia de factores microambientales, adquiriendo sus gránulos y el receptor de alta afinidad (FceR1) para la IgE. En sus gránulos almacenan mediadores preformados como histamina, triptasa, quimasa, citoquinas como la IL4, IL5, IL8, IL13, y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α). En la patogenia de la RA, son consideradas las células más importantes, porque además de ser células efectoras responsables de mantener la inflamación, inducen la síntesis de IgE y participan en la fase de sensibilización, ya que proporcionan la IL4 necesaria para que los LTCD4⁺ Th0 se diferencien en CD4⁺ Th2, y para que en los LB se produzca el cambio de isotipo de IgE.

La emigración de los mastocitos al epitelio tras la exposición del alérgeno es considerada la base patogénica del cebado (priming) de la mucosa. Los mastocitos son atraídos y retenidos al epitelio principalmente por el TGF β , quimioquinas como eotaxina, RANTES, y el factor de células madre (SCF). (14)

Estas células también contribuyen a la cronicidad de la inflamación por ser fuente de citoquinas como IL4, IL5, IL6, TNF α e, IL13 que participan en la llamada respuesta tardía que atraen y activan otras células como eosinófilos, linfocitos y basófilos. Además generan la “segunda señal” estimuladora al expresar CD40L en su membrana, perpetuando la inflamación crónica por amplificación y mantenimiento de la síntesis de IgE a nivel local. (15)

EOSINÓFILOS

Los eosinófilos se originan de una célula madre hematopoyética pluripotencial y se diferencian en la médula ósea en respuesta a citoquinas, principalmente por IL5. Infiltran la mucosa nasal atraídos por factores quimiotácticos (FQs) como IL5, RANTES y eotaxina, esta última es considerada la más importante. La quimioquina es producida por células del epitelio activadas por citoquinas del perfil TH2 como IL4, IL13, FNT α y se une al receptor CCR3, ubicado en los eosinófilos, mastocitos, basófilos, neutrófilos, LT Th2 y CPA. En la activación liberan, por citólisis, el contenido de sus gránulos: proteínas citotóxicas, PBM, PCE, POE, y EDN, también se pueden hallar síntesis de metabolitos de ácido araquidónico principalmente LTC4 y diversas citoquinas perpetuando el proceso inflamatorio en la mucosa nasal. (16)

CÉLULAS EPITELIALES

Estas células producen potentes factores quimiotácticos, para mastocitos como el TGF- β y eotaxina y el RANTES para eosinófilos. Segregan citoquinas como el factor de crecimiento granulocito macrófago (GM-CSF) y el factor de células madre (SCF) fundamental para el crecimiento, maduración y supervivencia de mastocitos.

CÉLULAS ENDOTELIALES

Participan activamente en la respuesta inflamatoria liberando citoquinas, quimioquinas y expresan moléculas de adhesión que permiten la atracción hacia el foco de otras células, especialmente eosinófilos.

BASÓFILOS

Son células de origen hematopoyético, presentan receptores de alta y baja afinidad para la IgE (FceRI y FceRII respectivamente) sus gránulos citoplasmáticos contienen histamina. Participan en la fase tardía de la reacción alérgica y potencian la síntesis de IgE, ya que liberan IL4 e IL13.

LINFOCITOS

Regulan y controlan la respuesta inmunológica. En la rinitis persistente se observa un aumento de LT CD4+ y LB que demuestran signos de activación CD25+ y aumento de citoquinas del perfil TH2: IL4, IL5, y IL13. (17)

MEDIADORES

La mayoría son sintetizados por diferentes células, actúan sobre vasos sanguíneos, terminaciones nerviosas y glándulas de la mucosa nasal dando lugar a las manifestaciones clínicas como: prurito, rinorrea, obstrucción y estornudos.

HISTAMINA

Está presente en los gránulos de mastocitos y basófilos, ejerce su acción a través de receptores específicos de los que se han descrito 4 tipos: H1, H2, H3, H4, aunque la mayoría de los efectos están mediados por el receptor H1. La acción de la histamina sobre las terminaciones nerviosas sensoriales produce prurito y estornudos, ocasiona vasodilatación, extravasación de plasma y aumento de la secreción glandular por acción directa o por un mecanismo reflejo indirecto.

TRIPTASA

La triptasa se libera junto con la histamina tras la activación de los mastocitos, aunque su aparición en circulación es más tardía, activa las células epiteliales, induce la degranulación de mastocitos y eosinófilos.

METABOLITOS DEL ÁCIDO ARAQUIDÓNICO

Estos metabolitos son de origen celular muy diverso, ejercen sus efectos a través de receptores específicos localizados en las células endoteliales y células inflamatorias. Inducen vasodilatación y extravasación de plasma, lo que provoca obstrucción nasal.

La PGD₂ es el principal mediador. Es generado por la vía de la ciclooxigenasa, en la mucosa nasal produce vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular y es quimiotáctica para neutrófilos.

Los leucotrienos son mediadores lipídicos generados por la vía de la lipoxigenasa; el LTC₄ es producido por eosinófilos activados en grandes cantidades, y provoca vasodilatación y broncoconstricción, mientras que el LTB₄ es un potente factor quimiotáctico para diversas células proinflamatorias.

NEUROPEPTIDOS

La inervación de la vía respiratoria juega un papel modulador en la patogenia de la Rinitis Alérgica. Los mediadores liberados por los mastocitos como histamina, serotonina, bradicinina estimulan las terminaciones nerviosas sensitivas provocando la liberación de sustancia p (SP), del Péptido relacionado con el Gen de la Calcitonina (CGRP) y de la neurocinina A (NKA).

La SP produce un aumento de la secreción glandular, del aclaramiento mucociliar y vasodilatación con extravasación de plasma e induce la degranulación mastocitaria. (18)

CLÍNICA

Los síntomas clásicos de la Rinitis Alérgica son: el prurito, rinorrea, obstrucción y estornudos, que se deben a la acción directa o por vía refleja de los mediadores inflamatorios liberados sobre los vasos sanguíneos, terminaciones nerviosas y glándulas de la mucosa nasal.

DIAGNÓSTICO

Existen varios métodos de valoración de la RA, dentro de los más frecuentes se citan:

Exploración física: Inspección nasofacial, es frecuente observar ojeras con edema de párpados inferiores, pliegue transversal en tercio inferior de la nariz dado por el frotado con mano abierta en sentido ascendente ocasionado por el prurito y cuando la obstrucción es marcada se observa expresión boquiabierta.

Rinoscopia anterior: La información es limitada pero es un método apropiado para estudiar las principales alteraciones que se observan en las rinitis alérgicas

Endoscopio nasal: El fibroendoscopio permite explorar meatos inferior y medio, cuya visualización es difícil con la exploración convencional.

Test cutáneos: Dado que el mecanismo patogénico de la RA es una reacción de hipersensibilidad inmediata, es imprescindible para su diagnóstico, evidenciar la presencia de IgE específica, libre o fijada a células mediante técnicas en vivo o in Vitro. Las pruebas cutáneas son el instrumento fundamental para demostrar una reacción alérgica IgE mediada. Consideramos de suma referencia la prueba intraepidérmica (Prick) por su relativa sencillez técnica, comodidad para el paciente y su alta correlación con los síntomas. Basada en la prueba modificada de PEPYS: 1975 (19), cuenta, además, con el aval de la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica (20) y del Consejo de Asma y Alergia e Inmunología de Estados Unidos. (21, 22)

Dosaje de IgE sérica total: Mediante radioinmunoanálisis o enzaimmunoanálisis, su determinación tiene muy poca especificidad, se estima que el 30% de pacientes con rinitis presentan valores dentro del rango normal. (23)

Determinación de IgE sérica Antígeno-específica: Mediante el método RAST (RadioAlergoSorbent Test) o métodos similares, es de mayor utilidad que la determinación de IgE total. Tiene buena correlación con las pruebas cutáneas y con las de provocación nasal, es útil cuando no es posible realizar las pruebas cutáneas, por ejemplo, en dermatopatías graves y también, en pacientes multisensibilizados; la finalidad es determinar el Ag o alérgeno más relevante con el propósito de instaurar inmunoterapia.

Citología Nasal: Mediante el estudio de las secreciones nasales o el lavado nasal. En la RA suele existir una marcada eosinofilia, aunque su ausencia no la descarta, puesto que ésta depende de factores tales como la exposición al alérgeno, y por lo tanto es variable en el tiempo y lugar.

Técnicas de diagnóstico por imagen: Tanto la radiografía simple como la tomografía y resonancia magnética nuclear aportan pocos datos en la RA, sin embargo, se las indican sobretodo, para descartar otras afecciones sinusales. (24)

INTERRELACIÓN ENTRE RINITIS Y ASMA

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. (25).

La rinitis a menudo precede clínicamente al asma en adolescentes y adultos, y constituye un factor de riesgo tanto en la incidencia como en la gravedad del asma alérgica. (26)

ETIOLOGÍA

Ambas entidades poseen una etiología común con idénticos desencadenantes: alérgenos ambientales, agentes infecciosos, irritantes, fármacos, alérgenos ocupacionales. Comparten una base de atopía común que podría estar relacionada con genes situados

en 13 cromosomas diferentes, aunque se ha demostrado que algunos alelos de los cromosomas 5 y 11 son los que muestran mayor asociación con los valores de IgE, el grado de hiperreactividad bronquial (HRB) y el fenotipo de asma y/o rinitis. (27)

FISIOPATOLOGÍA

La respuesta inmunoalérgica que experimenta la mucosa nasal es prácticamente idéntica a la que se manifiesta en bronquios, aunque con diferente intensidad, siendo mayor en el asma.

La reacción de hipersensibilidad mediada por IgE específica para el alérgeno desencadena la liberación de mediadores preformados en los mastocitos en la mucosa nasal y bronquial. Esta reacción va seguida de un reclutamiento de linfocitos colaboradores (LT CD4)+ que, a través de la secreción de citoquinas, favorecen la quimiotaxis y activación de eosinófilos y la síntesis de IgE perpetuando la respuesta al alérgeno durante la fase tardía. (28)

Los mismos mediadores proinflamatorios (histamina, leucotrienos), citoquinas TH2 (IL4, IL5, IL13, IL14, GM-CSF) quimioquinas (RANTES, eotaxina) y moléculas de adhesión aparecen involucrados en el proceso inflamatorio nasal y bronquial, apoyando la hipótesis etiopatogénica común para ambas entidades y de que son expresiones clínicas de una misma enfermedad, “la alergia,” observándose una relación bidireccional entre la inflamación nasal y la bronquial cuando se realizan provocaciones específicas. (26)

La hipótesis más aceptada para esta conexión naso-bronquial es la liberación de citoquinas (sobre todo IL5) y mediadores proinflamatorios a la circulación sanguínea, con el consiguiente reclutamiento y activación de células inflamatorias (sobre todo eosinófilos) y la propagación por vía sistémica de la inflamación iniciada en un órgano. (29) Figura 3

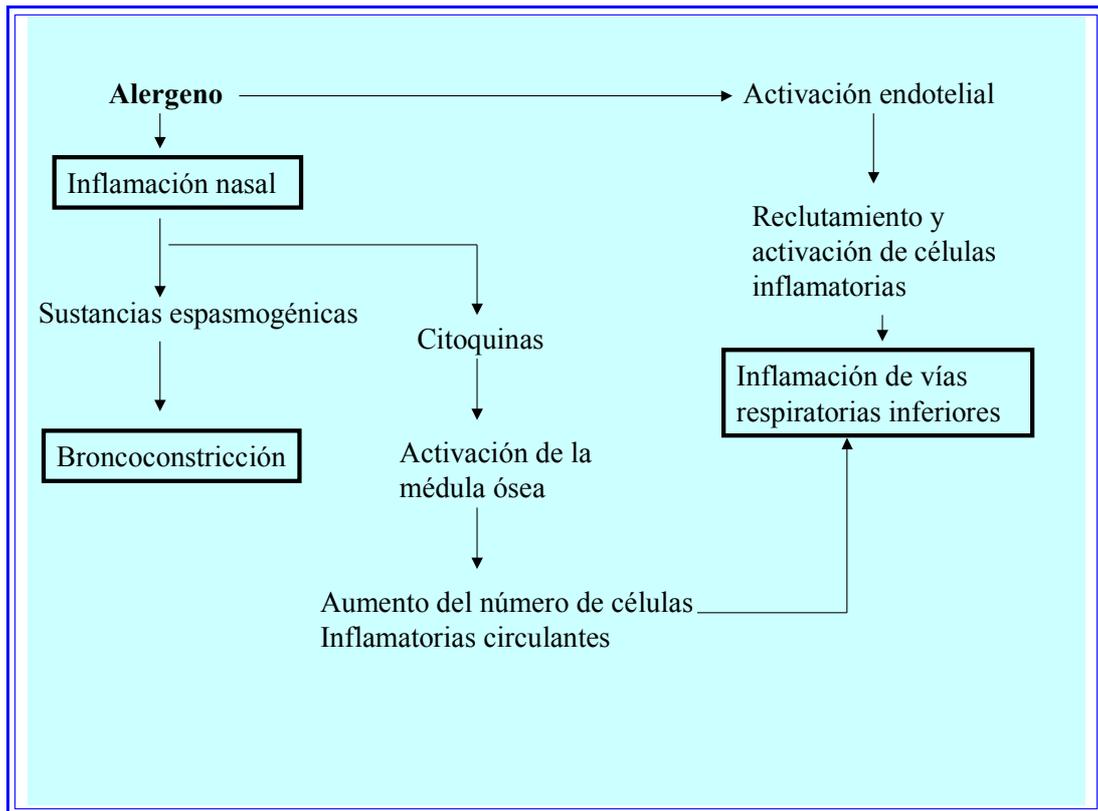


Figura 3. Conexión naso-bronquial en la rinitis y el asma alérgica, modificado de Togias A. Allergy 54 (Suppl 57): 94-105,1999

Una característica clínica común es la presencia de hiperreactividad bronquial, que puede observarse hasta en un 43% de los pacientes con rinitis, esta sintomatología es entendida como una respuesta de hipersensibilidad a metacolina ($PC_{20} = 0 < 8 \text{ mg/ml.}$). Los pacientes con rinitis presentan un grado de hiperrespuesta bronquial intermedio entre el que se observa en los asmáticos y en los individuos normales (30, 31, 32). La prevalencia de este fenómeno oscila entre el 14%-97% según la metodología y selección de pacientes en los diferentes estudios. Un estudio multicéntrico cuantificó en tres veces mayor el riesgo de presentar hiperreactividad bronquial en sujetos con rinitis respecto a aquellos que no la presentaban (33). Este hecho es un factor predictivo para el futuro desarrollo de asma. (3, 4, 9, 11, 12, 13)

TRATAMIENTO DE LA RINITIS ALÉRGICA

El tratamiento actual de la RA propuesto por la ARIA (3) consiste en:

✓ **Medidas de control y reducción del alérgeno.** Los desencadenantes más importantes de la rinitis alérgica son los ácaros del polvillo doméstico, especialmente Dermatofagoides Pteronissimus y Dermatofagoides Farinae, epitelios de animales, pólenes y hongos que, al tener una distribución cosmopolita, resulta difícil su control. Se ha demostrado que aunque las medidas de saneamiento sean eficaces en cuanto a la reducción de los niveles de alérgeno, esto no logra disminuir significativamente los síntomas de la rinitis. (34)

✓ **Tratamiento farmacológico**

a- Antihistamínicos orales: Loratadina, Cetirizina, Fexofenadina, Desloratadina etc.

Tópicos: Azelastina, Levocabastina.

b- Corticoides orales: Metiprednisolona, Dexametasona, Deflaxacort, Betametasona etc.

Tópicos: Fluticasona, mometasona, Beclometasona, budesonida etc.

c- Estabilizadores de membrana: Cromoglicato sódico, Nedocromil sódico, ketotifeno.

d- Vasoconstrictores orales: Fenilefrina, Fenilpropanolamina, Pseudoefedrina, Efedrina.

Tópicos: Oximetazolina, Nafazolina, Xilometazolina.

e- Anticolinérgicos: Bromuro de ipratropio.

f- Antileucotrienos: Montelukast, zafirlukast, Pranluka.

✓ **Tratamiento con inmunoterapia específica**

La inmunoterapia específica está indicada en aquellos pacientes en quienes se ha demostrado la presencia de IgE específica, identificado por test cutáneo o técnicas in Vitro, especialmente para aeroalérgenos de difícil control como ácaros ermatofagoides, , polvo de casa, epitelio de animales, pólenes de plantas, esporas de hongos no patógenos. El tratamiento consiste en la administración por vía subcutánea, en forma gradual, de cantidades crecientes del alérgeno al

cual el sujeto es alérgico, con el fin de inducir “*tolerancia*”, definida ésta como una relativa declinación en la respuesta alérgeno-específica en exposiciones posteriores. (3)

La inoculación de extractos alérgicos por vía subcutánea puede producir reacciones locales, tales como induración con eritema, tumefacción y prurito en la zona de inyección, también reacciones sistémicas como urticaria, angioedema, broncoespasmo o anafilaxia.

La eficacia del tratamiento depende, entre otros aspectos, de la adecuada selección del paciente y del tipo de extracto alérgico debidamente estandarizados, con garantía de calidad. (20)

Los cambios inmunológicos inducidos por la inmunoterapia comprenden:

- ✓ Un aumento inicial de la IgE específica seguida de una disminución gradual en el curso de la misma.
- ✓ Aumentos de Ac específicos IgG bloqueadores.
- ✓ Aumento de Ac específicos IgA o IgG en secreciones.
- ✓ Reducción de la reactividad y sensibilidad de mastocitos y basófilos al alérgeno.
- ✓ Aumento de linfocitos T supresores alérgeno-específicos
- ✓ Reducción in Vitro de la respuesta de los linfocitos a los alérgenos.
- ✓ Inmunodesviación del perfil de linfocitos de tipo TH2 a TH1 con disminución de citoquinas del proceso atópico (IL4, IL5, IL13).
- ✓ Tolerancia a través de células reguladoras, TH3 que expresan IL10, TGF- β citoquinas inductoras de tolerancia. (35, 36, 37, 38,39)

Recientes evidencias sugieren que la aplicación de inmunoterapia en pacientes con rinitis, podría alterar la respuesta de células T a la estimulación alérgica, favoreciendo la expresión del fenotipo TH1 con un aumento en la producción de interferón gama e IL12. Esto explicaría, en parte, la inhibición de la respuesta asmática inmediata y tardía producida por la inmunoterapia en pacientes con rinitis y que presentan HRB (40, 41,42)

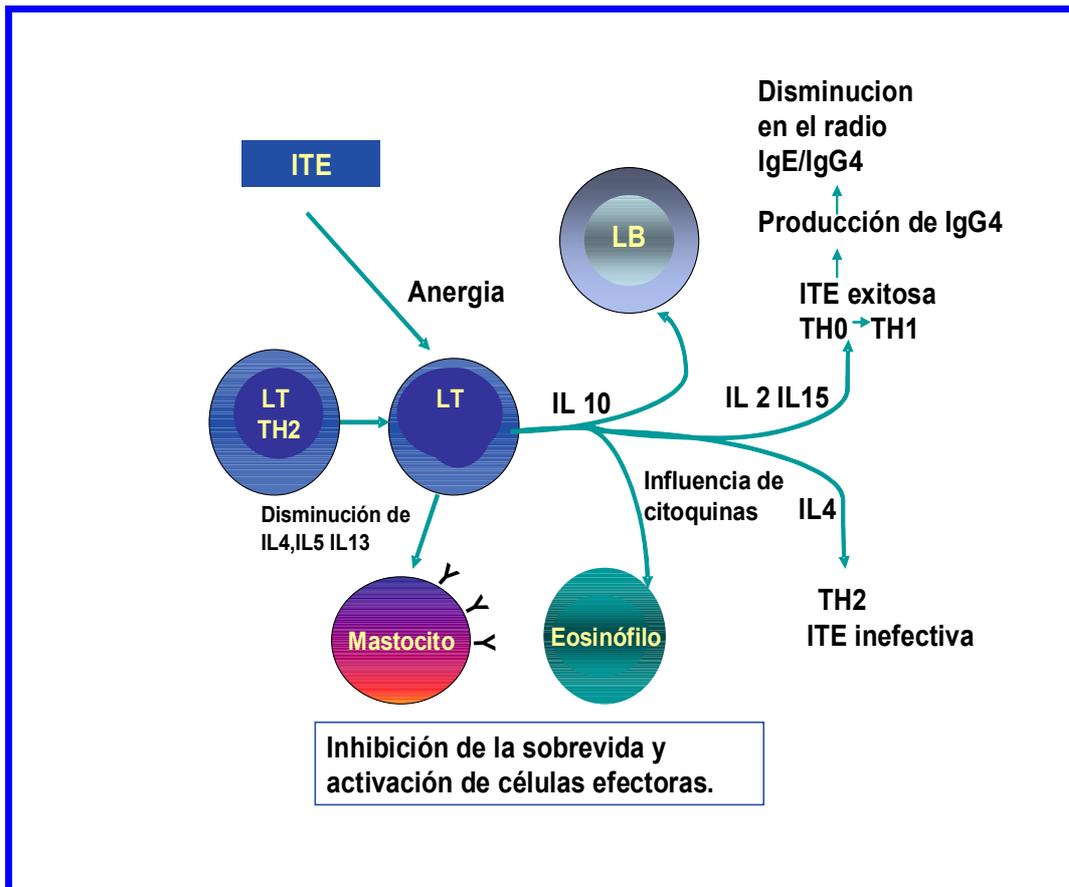


Figura 4. Modificado de Cezmi A. Akdisi and Kart Blazer. Mecanismo de la Inmunoterapia Específica (ITE) The FASEB Journal 13:603-609,1999.

La inmunoterapia es, en el momento actual, el único tratamiento junto con la evitación del alérgeno que puede alterar el curso natural de la rinitis alérgica e impedir, en estos pacientes, la presentación de asma, la aparición de nuevas sensibilizaciones e incluso reducir en forma significativa la hiperreactividad bronquial. (40, 41, 42, 43, 44, 45)

En este sentido la inmunoterapia específica, debería ser prescrita en fases tempranas de la enfermedad evitando así la inflamación crónica y la reestructuración de las vías. (3)

Lars Jacobsen (46) documenta que el beneficio de la inmunoterapia puede ser descrito en cuatro niveles:

- 1- Efecto precoz: el que se advierte luego de la iniciación de la ITE
- 2- Efecto persistente: el que puede observarse durante la ITE
- 3- Efecto a largo plazo: el que se mantiene después de terminar la ITE
- 4- Efecto preventivo: Cuando la IT es capaz de prevenir nuevas sensibilizaciones, y aparición de otras enfermedades alérgicas.

ANÁLISIS DE LA SITUACIÓN

Desde que Noon y Freeman, en 1911, (47, 48) describen los efectos terapéuticos de la ITE en pacientes con rinitis alérgica, ha sido utilizada en el tratamiento de enfermedades alérgicas causadas por alérgenos inhalantes especialmente en rinitis y asma.

Si bien su práctica fue extensamente cuestionada en la década de 1980 a 1990, los avances científicos evolucionaron lo suficiente como para explicar los cambios inmunológicos inducidos por la ITE, lo que dio un fundamento clínico a su aplicación, basado en evidencias científicas.

Actualmente, son numerosos los estudios y metaanálisis extranjeros publicados que demuestran su eficacia en pacientes con rinitis y su acción preventiva sobre el asma bronquial, algunos de estos estudios ya han sido previamente citados. Sin embargo en nuestro medio no contamos con la experiencia de estudios prospectivos que evalúen su eficacia en pacientes adultos con RA, como tampoco sobre la hiperreactividad bronquial de estos y su calidad de vida.

Un punto a considerar en la práctica clínica de la inmunoterapia es su “seguridad” (49) determinada principalmente por la calidad de los extractos antigénicos, la estandarización y dosis administrada. Esto hace necesario conocer la “dosis máxima tolerada”, que, entendemos, es la dosis máxima del Ag mayoritario que induce una respuesta clínica e inmunológica con excelente seguridad en la administración, y que permite disminuir los potenciales riesgos de reacciones sistémicas. Sobre este tema, tampoco disponemos de datos publicados que establezcan dosis seguras y eficaces.

La ausencia de literatura médica que responda a estos interrogantes motivó la realización de este estudio, cuyo principal objetivo fue conocer los efectos de la

inmunoterapia específica sobre la hiperreactividad bronquial de pacientes con rinitis alérgica sin asma.

Los OBJETIVOS del presente trabajo de investigación fueron:

1-Evaluar los efectos de la inmunoterapia sobre la 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

MATERIAL Y MÉTODOS

POBLACIÓN Y DISEÑO

Pacientes

Se incluyeron en este estudio 43 pacientes de ambos sexos entre 20 años y 55 años que concurren por primera vez a la Cátedra de Alergia e Inmunología del Hospital Nacional de Clínicas y que referían 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: Dermatofagoides Pteronisimus, Dermatofagoides Farinae, alternaria cladosporium y/o gramíneas.
- d- Test de provocación bronquial positivo para metacolina (respuesta igual o menor a 16m/ml (límite umbral determinado en algunos estudios). (11, 30 ,31)
- 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 1er Sg (VEF1) menor del 70% del predicho (Tabla Knudson).

Diseño:

El diseño del estudio fue prospectivo aleatorizado, doble ciego controlado con placebo.

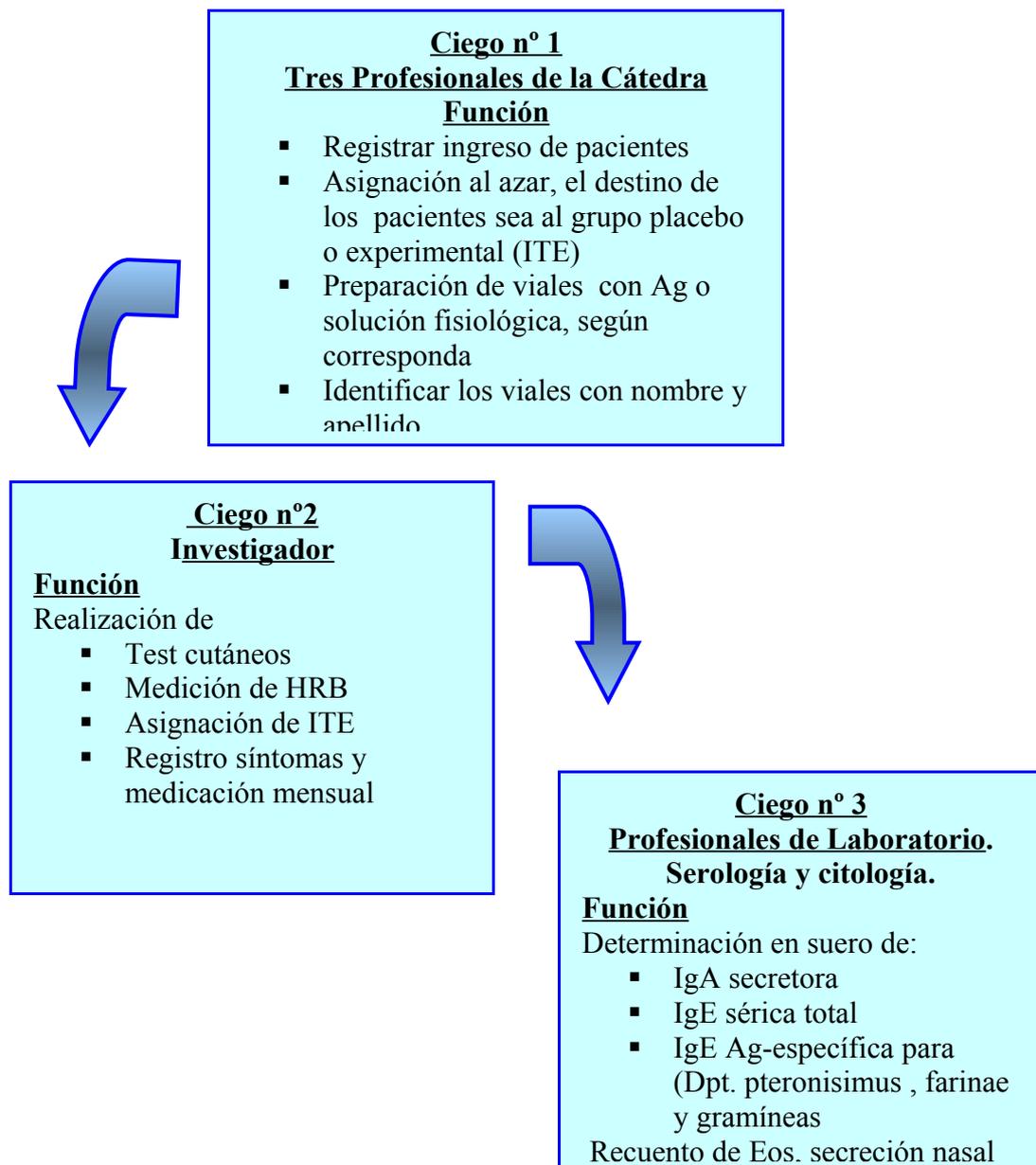
Realización del doble ciego

En su estructura participaron tres profesionales de la cátedra, quienes a medida que ingresaban los pacientes, asignaban al azar el destino hacia el grupo placebo o hacia el grupo con inmunoterapia, y además, estaban encargados de preparar los viales de cada paciente, ya sea con antígeno o con placebo (solución fisiológica) según correspondiera, desconociéndose otras características del paciente.

La investigadora realizó la valoración clínica (test cutáneos, desafíos bronquiales, registro de síntomas y consumo de medicación) desconociendo el tratamiento que estaban recibiendo los pacientes (antígeno o placebo)

El procesamiento de muestras serológicas y citológicas de los pacientes se realizaron a ciegas en los laboratorios correspondientes del Hospital Nacional de Clínicas.

Figura 5



Test Cutáneos

Con el objeto de identificar el o los alérgenos responsables de la clínica, con los cuales se realizaría el tratamiento con inmunoterapia, todos los pacientes fueron testificados con una batería estándar de aeroalérgenos glicerizados (Lab. Alergo Pharma) mediante el método de Prick-test con prick lanceter. 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 3mm de diámetro comparada con el control negativo o igual al control positivo, con lectura a los quince minutos y siempre por el mismo lector. (50)

Tratamiento con Inmunoterapia

La inmunoterapia se realizó por vía subcutánea, con la pauta convencional y fue monoantigénica con Dermatofagoides mezcla o gramíneas (Lab. Alergo Pharma) porque eran los antígenos 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 alérgica.

La dosificación se realizó de manera crecientes 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 a 5cm de diámetro) o general (exacerbación de síntomas nasales, aparición de síntomas bronquiales y/o cutáneos). (51)

La administración de la primera dosis de cada dilución se realizó en el consultorio, con control del paciente durante 30 minutos. En caso de ser tolerada por el paciente y si el mismo no podía concurrir al hospital para recibir las dosis posteriores, se entregaba el vial con las indicaciones de dosis sucesivas, para que se la inyectara en centros de salud próximos a su domicilio familiar o laboral.

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)
- ✓ Registro mensual de consumo de medicación (antiH1) desde el inicio de la ITE

MEDICIÓN DE LA HRB

A los 43 pacientes se les realizó espirometría basal con determinación del VEF1 que debía ser igual o mayor al 70% del valor teórico previsto en la tabla Morris. Posteriormente y luego de la nebulización con solución salina normal, se realizó el test de provocación bronquial por inhalación de bromuro de metacolina (A 2126; Sigma Chemical Co) utilizando el método de aerosolización continua, en concentraciones dobles entre 0.5 mg/mL y 16 mg/ml, nebulizando a volumen corriente por 2 minutos y con 5 minutos de intervalo en cada dosis. El nebulizador dispuesto para este fin era un De Vilbiss 646 (Somerset PA15501) propulsado por un flujo de aire comprimido de 5 l/min. y con output constante de 0.17ml/min. +/- 2% y partículas inhaladas entre 3 y 5 micras.

Como parámetro funcional de respuesta se consideró el valor del VEF1 por ser muy reproducible, el cual se determinó a los 30 y 90 segundos luego de cada nebulización mediante un espirómetro computarizado (Spirobank II).

Los resultados fueron expresados en PC20 VEF1, cuyos cálculos se obtuvieron a partir de la curva dosis-respuesta no acumulativa por interpolación lineal y logarítmica.

Con este método los pacientes asmáticos presentan generalmente una respuesta positiva a una dosis menor a 8mg/ml. con una reproducibilidad a una doble concentración 16mg/ml. (52)

REGISTRO DE SÍNTOMAS Y CONSUMO DE MEDICACIÓN

A todos los pacientes se les realizó al ingreso un registro de síntomas y consumo de medicación, el mismo era actualizado cada 30 días.

La única medicación que se les permitió emplear a los pacientes para el control de los síntomas fue antihistamínicos (AntiH1) (loratadina en comprimidos).

Los síntomas considerados fueron: prurito, rinorrea, obstrucción y estornudos, calificados según la intensidad en forma numérica de 0 a 3 puntos (puntaje parcial). La suma de puntos correspondientes a los cuatro ítems considerados determinó el puntaje total de cada paciente.

Tabla 1: Registro con ejemplo de puntuación máxima de un paciente (12 puntos)

Escala de síntomas

Puntos	0	1	2	3	Puntaje parcial
Prurito	No	inconstante	Diario tolerable	Diario molesto	3
Rinorrea	No	Hasta 1 pañuelo/día	Hasta 3 pañuelos/día	Mas de 3 pañuelos/día	3
Obstrucción	No	Inconstante	Permanente tolerable	Permanente muy molesto	3
Estornudos	No	Hasta 2 veces/día	Hasta 4 veces/día	Mas de 4 veces/día	3
Puntaje total					12

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

VARIABLES INMUNOLÓGICAS

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

DETERMINACIONES SEROLÓGICAS

- ✓ **Dosaje IgA secretora**
- ✓ **Dosaje de IgE total**
- ✓ **Dosaje de IgE antígeno específica**

Dosaje IgA secretora

El dosaje de IgA secretora se realizó por Inmunodifusión Radial Simple por técnica “in house” usando agar al 1,5% y antisuero anti-IgA en cabra (Biocientífica S.A., Buenos Aires, Argentina) y suero control de referencia Diffu Plate (Biocientífica S.A., Buenos Aires, Argentina)

Para realizar la curva de calibración se sembraron tres diluciones del suero control y las salivas de todos los pacientes en pocillos practicados en agar. Luego de incubar durante 48 Hs. a temperatura ambiente se realizó la lectura de los halos de precipitación y se graficó el D^2 en función de la concentración, trazando la mejor recta entre los tres puntos. Se interpoló el D^2 de las muestras problemas y la concentración obtenida se multiplicó por un factor de 2 para corregir la diferencia de PM entre la IgA sérica (mayormente monomérica) y la IgA secretora (dimérica).

Valor de referencia: 14 -52 mgr. %.

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)

Valor de referencia <160 UI /ml.

Dosaje de IgE antígeno-específica

La determinación de IgE específica para el alérgeno con el cual estaban siendo tratados los pacientes., ya sea Dermatofagoides (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. Tabla 2

Tabla 2 valores de referencia de IgE alérgeno-específica

Descripción	Clase	Concentración
≤0,5 UI/mL	0	No detectable
0,51-1,0 UI/mL	1	Bajo
1,1-5,0 UI/mL	2	Moderado
5,1-25,0 UI/mL	3	Alto
25,1-75,0 UI/mL	4	Muy Alto
>75,0 UI/mL	5	Extrem. Alto

DETERMINACIONES CITOLÓGICAS

Recuento de Eosinófilos en secreción nasal

La extracción de de la muestra se efectuó con hisopos de algodón en ambas fosas nasales. Con este material se efectuaron extendidos sobre portaobjetos, los que se colorearon con la técnica de May-Grünwald Giemsa. Luego de recorrer los preparados, utilizando un objetivo 10x de microscopio óptico (Bausch & Lomb, Japón), se realizó el recuento de los granulocitos eosinófilos a 40X expresando el resultado porcentualmente en relación a los leucocitos presentes en al menos 20 campos.

Valor de referencia: 0-5%.

TAMAÑO DE LA MUESTRA Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Durante el período de estudio ingresaron 43 pacientes, de los cuales 20 completaron el año de tratamiento, la deserción fue del 54%.

Al descubrirse el doble ciego, la población en estudio (20 pacientes) queda conformada de la siguiente forma:

12 pacientes (9: M; 3: F) recibieron IT específica durante un año, de los cuales 10 fueron tratados con Ag de Dermatofagoides mezcla y 2 pacientes 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 la varianza para cada variable: IgA secretora, recuento de eosinófilos nasales, PC20, escala de síntomas y consumo de medicación entre el grupo A (placebo) y grupo B (ITE).

Se aplicó la prueba T y la prueba de Wilcoxon para muestras independientes, para comparar las diferencias de las variables citadas, antes y después del tratamiento en ambos grupos (placebo e ITE).

En ambos grupos se aplicó prueba de Wilcoxon para muestras apareadas en el análisis de los valores de variables IgE total e IgE antígeno específica para Dermatofagoides Pteronisimus, Dermatofagoides Farinae y gramíneas, antes y al año de tratamiento.

Se trabajó con un nivel de significación de 0.05.

Los datos fueron procesados con el programa InfoStat 2009 desarrollado por el grupo InfoStat de la Cátedra de Estadística y Biometría de la Facultad de Ciencias Agropecuarias de la Universidad Nacional de Córdoba.

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. Tabla 3

Tabla 3. Estadística descriptiva de las variables a analizar en ambos grupos					
Variable	n	media	D.E.	Mín	Máx
Edad (años)	20	26.00	8.12	18.00	52.00
Tamaño pápula (mm)	20	8.30	2.56	5.00	13.00
Escala síntomas inicial (puntos)	20	9.60	2.09	6.00	12.00
VEF 1 % predicho (l/sg)	20	109.45	13.67	98.00	145.00
PC20 inicial (mg/ml)	20	4.01	0.69	2.40	4.80
Eos Nasaes inicial (%)	20	20.60	25.92	0.00	80.00
IgA secretora inicial (mgr/%)	20	39.90	29.88	10.00	149.00
IgA secret año (mgr/%)	20	32.15	30.10	0.00	108.00
Eos Nasaes final (%)	20	20.70	24.52	0.00	75.00
Medic. comprimido anual.	20	131.65	67.92	31.00	286.00
Escala de síntomas anual (puntos)	20	71.80	25.72	36.00	123.00
PC 20 final (mgr/ml)	20	4.66	1.04	2.40	6.30

Análisis de la varianza

La aplicación del análisis de la varianza en las variables edad, tamaño diámetro de pápula, 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.

Variable IgA secretora

En el análisis de la IgA secretora, después de un año de tratamiento, no se encontró diferencia significativa entre el grupo A (placebo) y grupo B (ITE), con un valor de $p=0.2124$. Tabla 4

Tabla 4 Valores medios entre grupos de IgA secretora (mg/%) al año de tratamiento

Grupos	Medias	n	
GB	25.17	12	A
GA	42.63	8	A

GB: Grupo tratado con antígeno

n: Número de pacientes

GA: Grupo tratado con placebo

A-A: p no significativa

En la variable recuento de eosinófilos nasales (%), después del año de tratamiento se observó que no hubo diferencia significativa entre el grupo A y B, con un valor de $p=0.3411$. Tabla 5

Tabla 5 Valores medios de eosinófilos nasales (%) al año de tratamiento

Grupos	Medias	n	
GA	14.13	8	A
GB	25.08	12	A

GA: Grupo tratado con placebo

n: Número de pacientes

GB: Grupo tratado con antígeno

A-A: p no significativa

El análisis de los valores medios de la variable consumo de medicación, (comprimido anual) del grupo A y B mostró una diferencia significativa, con un valor de $p= 0.0008$ como se observa en Tabla 6, Figura 6.

Tabla 6 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

n: Número de pacientes

GA: Grupo tratado con placebo

A-B: p significativa

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 7 y Figura 7.

Tabla 7 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

n: Número de pacientes

GB: Grupo tratado con antígeno

A-B: p significativa

En la variable escala de síntomas, el análisis de los valores medios de los grupos A y B mostró una diferencia con un valor de $p=0.0004$. Tabla 8 y Figura 8.

Tabla 8 Valores medios de escala de síntomas anual, en ambos grupos (puntos)

Grupos	Medias	n		
GB	57.25	12	A	
GA	93.63	8		B

GB: Grupo tratado con antígeno

n: Número de pacientes

GA: Grupo tratado con placebo

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 9

Tabla 9 Valores medios de Escala de síntomas de cada grupo antes y después del tratamiento (puntos)

Grupos	Antes de ITE	Después de ITE	% de cambio	Valor p
	Medias	Medias		
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

El análisis de la variable IgE sérica total entre grupos no mostró diferencia significativa antes del tratamiento (1° muestra) ni después del mismo (2° muestra).

Tabla 10

Tabla 10 Valores medios de IgE sérica total (UI/ml) de ambos grupos antes y después de ITE

Grupos	Antes de ITE 1° muestra	Después de ITE 2° muestra	IgE total 1° Vs 2°
Grupo A	343.25	322	p=0.2188
Grupo B	511.75	498.67	P=0.9219

GA: Grupo tratado con placebo

GB: Grupo tratado con antígeno

El análisis de los valores de las determinaciones séricas de IgE Ag-específica para Dermatofagoides Pteronisimus y variedad Farinae, entre grupos antes y al final del tratamiento, no evidenciaron diferencia significativa. Tabla 11

Tabla 11. IgE Ag-específica (UI/ml) para Dermatofagoides de ambos grupos Antes del tratamiento (1° muestra) después del tratamiento (2° muestra)

Grupo A 1° muestra Vs 2° muestra		
Valor de p		
IgE Dpt pteronisimus	0,7422	NS
IgE Dpt farinae	0,1563	NS
Grupo B 1° muestra Vs 2° muestra		

Valor de p		
IgE Dpt pteronissimus	0,2324	NS
IgE Dpt farinae	0,625	NS

GA: Grupo tratado con placebo

NS: No significativo

GB: Grupo tratado con antígeno

En el grupo B, de los 2 pacientes que recibieron ITE con gramínea, sólo se pudo determinar la IgE específica de un paciente, antes y después del tratamiento, observándose una marcada disminución de su IgE específica para gramíneas como muestra la Tabla 12

Tabla 12. Valores de IgE Ag-específica para gramínea (UI/ml)

Grupo	Observaciones	Antígeno	Antes de ITE	Después de ITE	Diferencia %
Grupo B	1 paciente	Gramínea	2.4	0.9	62.50

Grupo B: Grupo tratado con antígeno

Prueba T para muestras independientes

En la aplicación de esta prueba se observan diferencias significativas para las variables PC20 Final (**p=0.02**) Consumo de medicación anual (**p=0.0008**) y Escala de síntomas anual (**p=0.0004**) como puede observarse en Tabla 13.

Tabla 13

Prueba T. Comparación de todas variables en estudio entre grupos, al inicio y al año de tratamiento, donde se destacan las que presentaron significancia estadística.

Variable	A(1)	B(2)	media(1)	media(2)	p (Var.Hom.)	T	p	prueba
PC20 inicial (mg/ml)	8	12	3.88	4.09	0.1219	- 0.68	0.5047	Bilateral
PC20 al año (mg/ml)	8	12	4.05	5.06	0.8037	- 2.36	0.0296	Bilateral
IgA secretora inicial (mg/%)	8	12	41.25	39.00	0.0027	0.1 4	0.8953	Bilateral
IgA secretora al año (mg/%)	8	12	42.63	25.17	0.0173	1.1 2	0.2918	Bilateral
Eos nasales inicial (%)	8	12	12.00	26.33	0.3591	- 1.23	0.2354	Bilateral
Eos nasales al año (%)	8	12	14.13	25.08	0.3865	- 0.98	0.3411	Bilateral
Consumo medicación anual. (n° de comprimidos)	8	12	187.25	94.58	0.3126	4.0 0	0.0008	Bilateral
Test cutáneos (pápula en mm) al inicio	8	12	8.00	8.50	0.4121	- 0.42	0.6801	Bilateral
Escala de síntomas al Inicio tratamiento (puntos)	8	12	10.50	9.00	0.4826	1.6 4	0.1177	Bilateral
Escala de síntomas al año de tratamiento (puntos)	8	12	93.63	57.25	0.9232	4.2 9	0.0004	Bilateral
VEF 1 % del predicho (l/s) al inicio	8	12	110.50	108.75	0.7349	0.2 7	0.7876	Bilateral

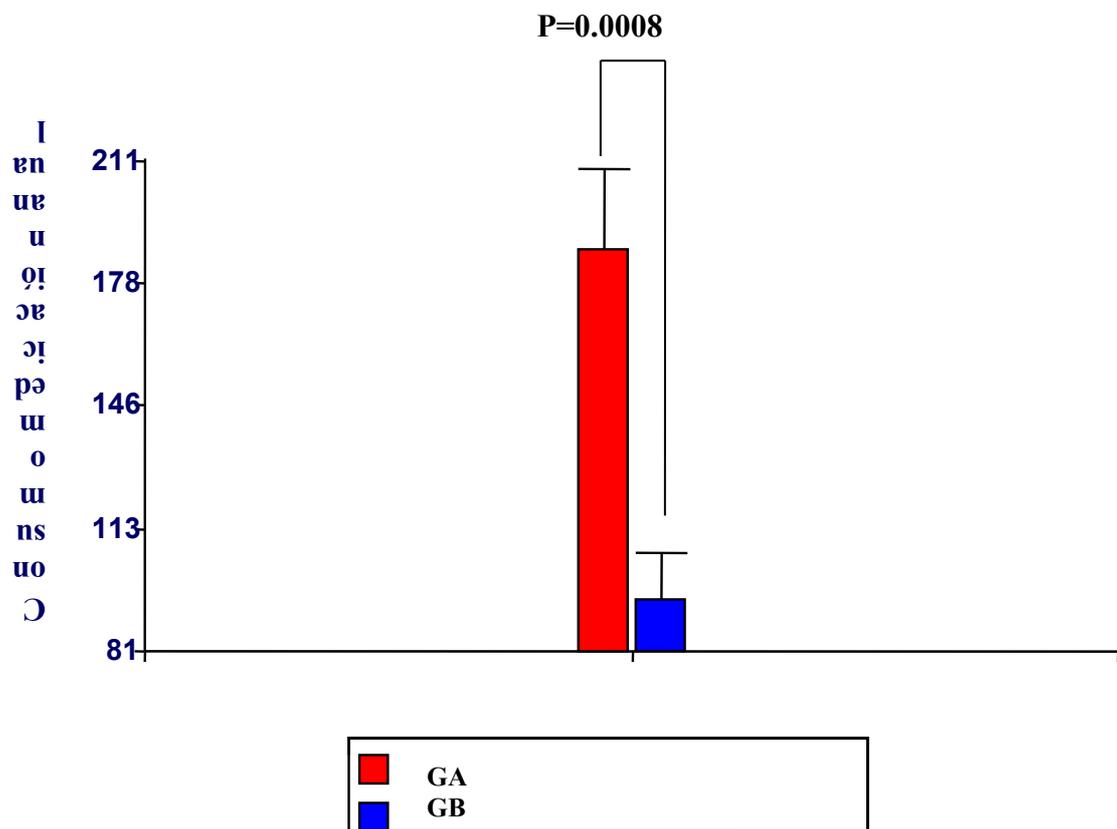


Figura 6. Consumo de medicación anual del grupo placebo (A) y del grupo que recibió ITE (B) $p=0.0008$

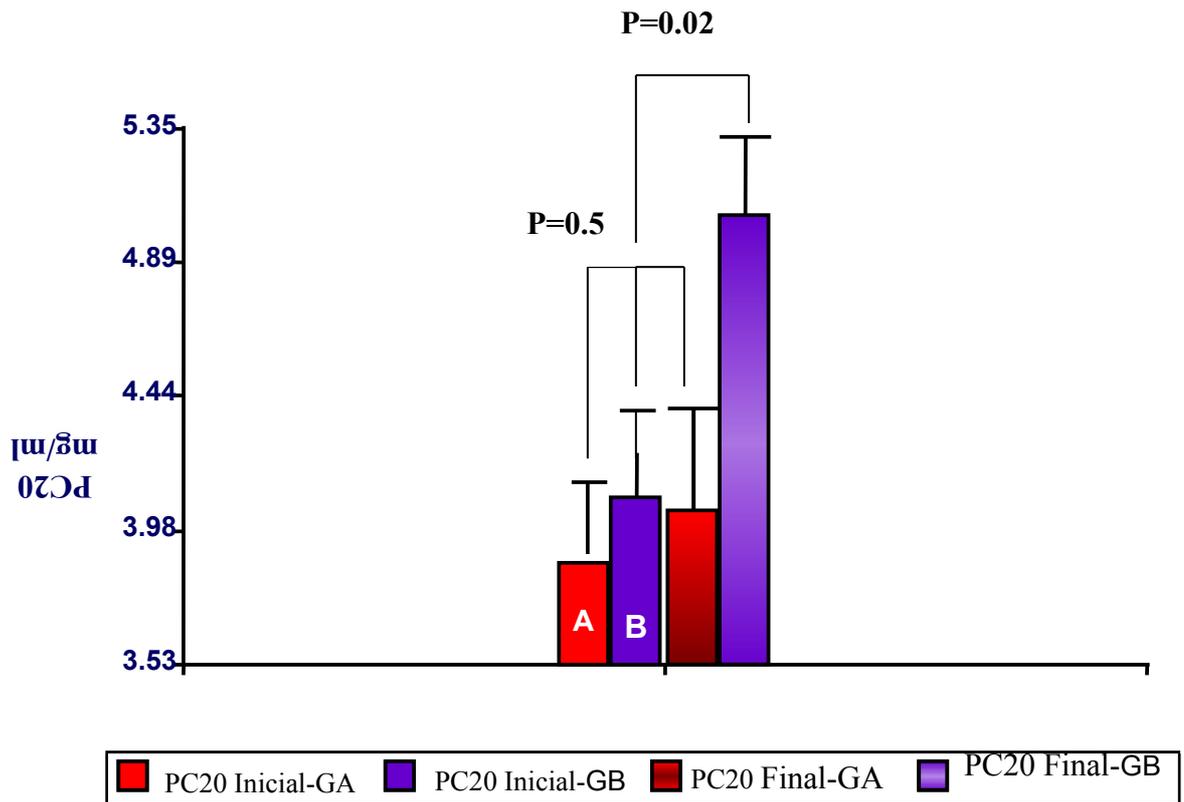


Figura 7. valores medios de PC20 entre grupo placebo (A) y el grupo con ITE (B) antes y después de un año de ITE. **p=0.02**

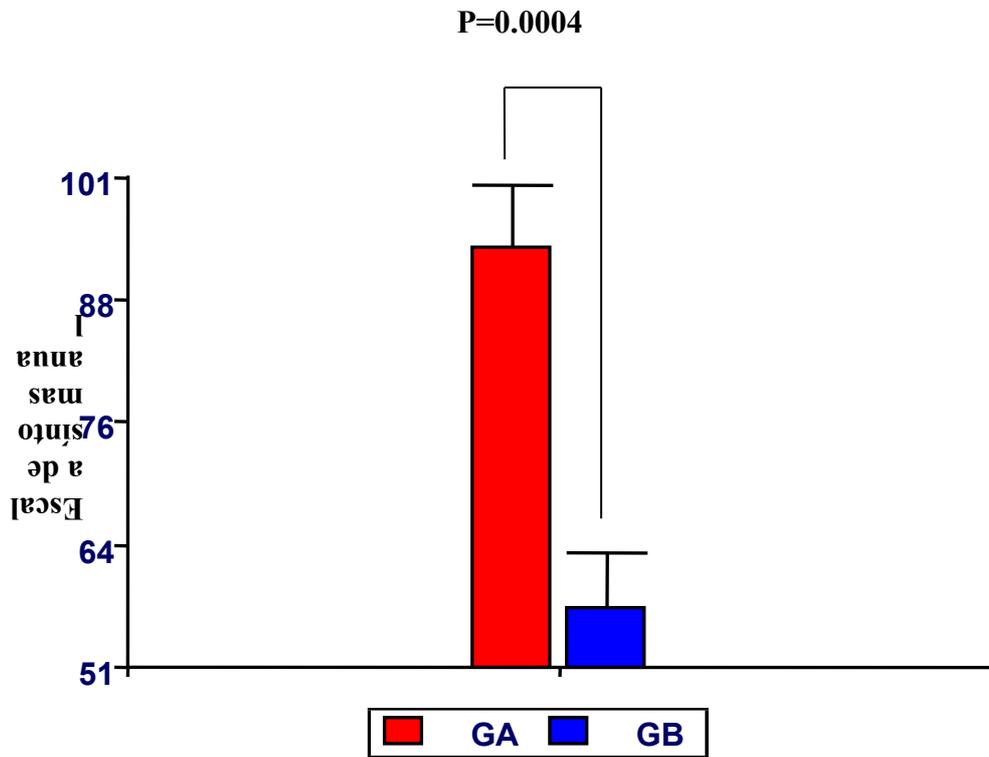


Figura 8. Puntaje anual de síntomas en el grupo placebo (GA) y el grupo que recibió ITE (GB) **p = 0.0004**

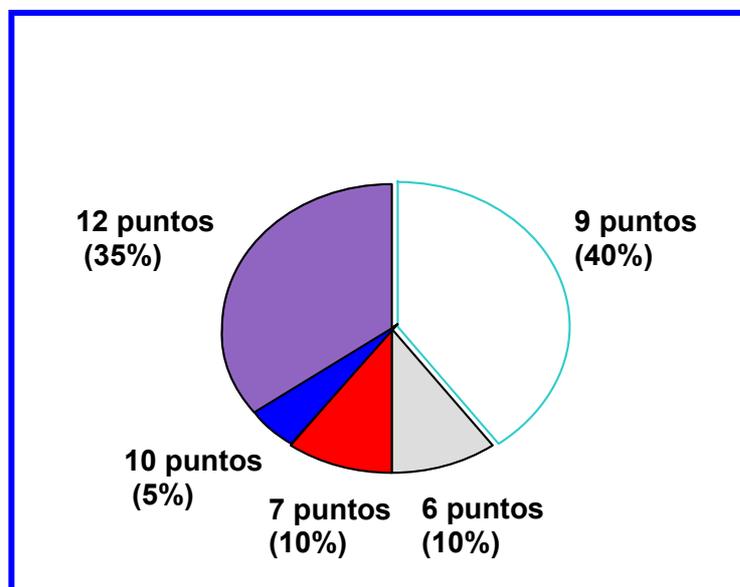


Figura 9: Porcentaje de pacientes que presentaron diferentes puntaje en la escala de síntomas al inicio de tratamiento.

Tolerabilidad de la inmunoterapia específica (ITE)

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 clasificación de la EAACI (53).

DISCUSIÓN

Una vez finalizada la etapa investigativa observamos que los objetivos planteados se cumplen de la siguiente manera.

En primer lugar, nos propusimos conocer los efectos de la inmunoterapia específica sobre la hiperreactividad bronquial de pacientes con Rinitis Alérgica.

Como cita la bibliografía, este fenómeno representa un potencial riesgo para el desarrollo de asma (11,12, 13, 43) y se encuentra en un alto porcentaje de pacientes con Rinitis Alérgica que no presentan síntomas bronquiales. Es importante destacar que esta situación la pudimos comprobar en un estudio de HRB realizado en el año 1995 en nuestra Cátedra de Alergia e Inmunología (30). En esa oportunidad, el objetivo de estudio fue determinar y comparar el umbral de respuesta bronquial a metacolina en diferentes poblaciones. Se estudiaron 7 pacientes adultos asmáticos, 10 pacientes con rinitis alérgica y 9 sujetos normales. Se observó que el grupo asmático resultó ser, sensiblemente, el más reactivo, respondiendo a bajas dosis del agente colinérgico, mientras que el 97% de los pacientes con RA, si bien presentaron HRB, se ubicaron en un rango intermedio, entre pacientes asmáticos y normales. Considerando la distribución del PC20 del grupo rinitico, se estableció el valor de 2mg/ml como punto umbral para diferenciar a los pacientes asmáticos de los riniticos, y un valor de 16mg/ml para distinguir los riniticos de los normales. Asimismo este límite umbral también fue establecido por otros autores. (11, 31)

Estas observaciones explican por qué en los criterios de inclusión nuestros pacientes debían presentar respuesta positiva igual o menor de 16ml/ml. para considerarlos broncorreactivos.

La HRB encontrada en los pacientes riniticos pareciera estar relacionada con una inflamación bronquial subclínica. Recientes estudios han demostrado, mediante la técnica de esputo inducido, que el porcentaje de eosinófilos encontrado en pacientes con rinitis fue mucho mayor, comparado con los controles realizados en los pacientes sanos, y además, se correlacionaba estrechamente con la respuesta bronquial obtenida ante el test de desafío con acetilcolina. Esto conduce a la afirmación de que la infiltración eosinofílica de la vía aérea inferior y la HRB están presentes en pacientes con rinitis alérgica, predisponiendo quizás al desarrollo de asma bronquial (54).

El interrogante planteado fue si la HRB podría ser influenciada por la administración de inmunoterapia específica, la que es reconocida como uno de los pilares en el tratamiento de Rinitis Alérgica; por tal motivo se incluyeron en este estudio

sólo aquellos pacientes que presentaban HRB antes de iniciar el tratamiento, a los fines de valorar las posibles modificaciones inducidas por la ITE.

Son numerosos los estudios que sostienen que la ITE con dermatofagoides (ácaros) y pólenes, disminuye la HRB en pacientes con rinitis, ponderando así su efecto preventivo en el desarrollo de asma. (40, 41, 42, 43, 44, 45). Un estudio aleatorizado realizado en niños con rinitis alérgica moderada-grave demostró, luego de tres años de inmunoterapia, que la probabilidad de desarrollar asma fue mayor en el grupo placebo que en el grupo tratado con ITE. (55)

Estos resultados coinciden con los obtenidos por otros autores quienes realizaron la valoración clínica a los 5 años, luego de haber suspendido la ITE. (56)

Un estudio prospectivo refiere las mismas observaciones, donde la valoración clínica fue realizada a los seis años, luego de haber suspendido el tratamiento (57)

Reforzando estos hallazgos, un metaanálisis realizado por Abramson y col. que incluye 2 estudios en población pediátrica concluye que el tratamiento con ITE disminuye el consumo de medicación, la HRB y el riesgo de neosensibilizaciones (58).

En esta investigación, observamos que de los 20 pacientes que completaron el estudio, 8 pertenecían al grupo placebo o control (grupo A) y 12 pacientes al grupo que recibió ITE (grupo B). Antes de iniciar el tratamiento con ITE todos los pacientes, incluyendo los que desertaron (23 pacientes) fueron desafiados con bromuro de metacolina, con la técnica y dosis descrita previamente. El grupo A (placebo), previo al tratamiento presentó una PC20 media de 3.88mg/ml., en tanto que el grupo B (ITE) lo hizo con una PC20 media de 4.09mg/ml; no existen diferencias significativas entre ambos valores ($p=0.5$). La HRB que presentaron ambos grupos fue similar antes de iniciar el tratamiento.

Al año de recibir tratamiento con ITE o placebo se realiza un nuevo registro de la HRB, y allí podemos observar un descenso de la misma en el grupo B que recibió ITE, con una PC 20 media 5.06 mg/ml respecto al grupo A (placebo) que presentó una PC20 media de 4.05mg/ml ($p=0.02$). Interpretándose claro está, que a mayor valor de PC20 corresponde menor reactividad bronquial. Tabla 7, Figura 7

El proyecto inicial de este estudio contemplaba una duración de 2 años de tratamiento con ITE, debido a la deserción de los pacientes (54%), y ante la posibilidad real de no disponer, quizás, de las segundas muestras de sueros y valoración clínica de

los pacientes que aún continuaban en el estudio, se decide cerrar el mismo con aquellos que completaron el año de tratamiento (placebo o ITE).

Cabe aclarar que si bien la valoración de los pacientes se realizó al año de recibir ITE, el estudio en sí duró 5 años. En ese lapso fueron valorados 83 pacientes con Rinitis Alérgica. La selección de los 43 pacientes que finalmente conformaron la muestra, se realizó en sucesivas etapas. La incorporación fue muy lenta y laboriosa, porque se debía respetar la selección rigurosa determinada por los criterios de inclusión y exclusión, y además, muchas veces nos encontramos con pacientes que resultaron aptos, pero no contamos con su aceptación para ingresar al estudio.

La deserción es un hecho frecuentemente observado tanto en estudios de investigación prospectivos como en la práctica médica, debido a que el tratamiento con inmunoterapia debe realizarse por tiempo prolongado, siendo lo ideal sugerido por las guías internacionales de 3 años (41).

En la revisión bibliográfica realizada, ubicamos un estudio publicado en el año 2003 por Varney et al, con el que nuestro trabajo comparte varias semejanzas en cuanto al diseño, objetivos y alérgenos utilizados. Un inconveniente que también debió enfrentar fue el de la deserción de pacientes. El autor inicia el tratamiento (ITE-placebo) con 36 pacientes y termina al año con 28 pacientes (deserción del 22%). Los resultados obtenidos manifiestan una disminución de la HRB en el grupo que recibió ITE comparado con en el grupo placebo (59).

Según nuestras observaciones el tratamiento con ITE modifica la HRB, evidenciado por un aumento de la PC20 del 19.33% en el grupo B (ITE) comparada con el grupo A (placebo)

Los resultados obtenidos en este estudio, coinciden con la bibliografía consultada, en cuanto al descenso de la HRB pero no podemos aseverar un efecto preventivo de la inmunoterapia para presentar asma, puesto que no se realizó el seguimiento de la evolución de los pacientes luego de suspendido el tratamiento.

En segundo lugar, un objetivo fue conocer los cambios inmunológicos inducidos por la ITE.

Como ya ha sido explicado oportunamente, la ITE produce cambios inmunológicos tanto a nivel periférico como tisular, donde participan las células T, mastocitos, basófilos y una serie de mediadores y citoquinas, induciendo la desviación inmune desde el fenotipo TH2 hacia TH1.

Varney y col.(60) describió por primera vez una desviación de la respuesta celular T en pacientes tratados durante un año de ITE subcutánea, manifestada por aumentos de IFN γ e IL2 en biopsias de mucosa nasal efectuadas a las 24hs luego de la provocación con el alérgeno, estos hallazgos resultaron concordantes con una desviación inmune a favor del perfil TH1.

Asimismo otro estudio realizado tras 4 años de ITE, encuentra un aumento de la citoquina IL12, potente regulador de las respuestas TH1, que se correlacionaba con un aumento de IFN γ en suero (61, 62).

Otras de las citoquinas utilizadas para el monitoreo de la inmunoterapia es la IL10 producida por células T reguladoras que cumplen diferentes funciones biológicas, como modulación de la IL4 que actúa sobre la célula B, favoreciendo la síntesis de IgG4 en lugar de IgE, inhibe la activación de mastocitos dependientes de la IgE, suprime la síntesis de IL5, interleuquina esencial para la activación del eosinófilo (potente célula proinflamatoria) e induce alergia específica de alérgeno.

El aumento de esta proteína es considerado un marcador biológico de buena respuesta a la ITE (63).

Son numerosos las valoraciones que pueden realizarse tanto de la inmunidad celular (mastocitos, eosinófilos, neutrófilos basófilos etc.) como humoral, mediadores proinflamatorios (de las células antes citadas), citoquinas, quimioquinas e inmunoglobulinas

Considerando nuestra disponibilidad en cuanto a costes y alcances técnicos se valoraron las siguientes variables inmunológicas:

Dosaje de IgE sérica total

En todo proceso de naturaleza alérgica, mediada por un mecanismo inmunológico de hipersensibilidad tipo inmediata, las pruebas in Vitro de mayor utilidad son las basadas en la determinación de IgE, no obstante, este es un parámetro muy variable, siendo influenciado por la edad, predisposición genética, estado inmune, estación anual, entre otros.

Los valores elevados de IgE, superiores al límite aceptado como normal (160UI/ml) acompañado de test cutáneos positivos y clínica de RA, convalida el diagnóstico, sin embargo, es importante aclarar que si bien integra el laboratorio de rutina para esta afección, tiene muy poca especificidad.

Se estima que entre un 20 a 30% de pacientes con RA, presentan cifras dentro del rango normal.

Un estudio de Stevens y col. (64) reporta que solo el 49% de pacientes con RA presentaban niveles elevados de IgE, y un 28% de pacientes con rinitis no alérgica.

Se ha comprobado que niveles séricos elevados de IgE se correlacionan con una mayor probabilidad de que el individuo presente anticuerpos IgE específica para uno o más aeroalérgenos, asimismo se ha documentado que valores elevados de IgE en trabajadores de laboratorio presentan un mayor riesgo para padecer rinitis o asma por sensibilización a epitelio de animales, sugiriendo que podría tener un valor predictivo para presentar nuevas sensibilizaciones (65).

Un reciente estudio evaluó la respuesta proliferativa celular y humoral para Dermatofagoides Pteronissimus, Farinae y Blomia tropicales, y encontraron una alta correlación de la respuesta humoral (aumento en la producción de ITF γ e IL5) y celular (aumento de células mononucleares) con las pruebas cutáneas (prick-test) y niveles de IgE sérica e IgE específica para dichos antígenos (66)

Sin duda, los títulos altos de IgE presentan una buena correlación con la presencia de procesos alérgicos y de hecho refuerza el diagnóstico, pero dada su poca especificidad, niveles normales de este anticuerpo, no deben ser interpretados como indicadores de ausencia de sensibilización alérgica.

Durante el tratamiento con inmunoterapia específica (ITE), la IgE suele experimentar un ascenso al inicio, para luego descender gradualmente, durante el transcurso del tratamiento.

En nuestro grupo estudiado de 20 pacientes, al inicio del tratamiento, 14 de ellos (70%) presentaron valores de IgE por encima del rango de la normalidad (hasta 160 UI/ml), validando el diagnóstico de rinitis alérgica, sin embargo, después del tratamiento con ITE la comparación de los valores medios entre el grupo A (placebo) y el grupo B (ITE) no mostró modificaciones. Tabla 9

En nuestro ensayo, confirmamos tal como otros autores (65, 66) El valor diagnóstico de la IgE, pero no observamos su descenso al año de tratamiento con ITE, quizás, debido a sus características citadas de gran variabilidad y poca especificidad.

La cuantificación de IgA secretoria

Desde los primeros conceptos sobre la función de las Inmunoglobulinas, la IgA ha sido considerada un componente de primera línea en el mecanismo inmune de las

mucosas por su función protectora, al realizar la exclusión inmune de una importante cantidad de antígenos, que pudieran llegar a comportarse como alérgenos.

Actualmente su valor clínico es controvertido. Mientras algunos autores han encontrado un aumento de la IgA luego del tratamiento con ITE (67, 68) otros no la consideran de utilidad como parámetro de seguimiento para evaluar la eficacia de la ITE, por no expresar correlación con la respuesta clínica (69, 70).

En un reciente estudio que evaluó la eficacia de la ITE luego de dos años, en pacientes riniticos sensibles al polen de gramíneas, se demostró un aumento de la IgA que se correlaciona con un aumento en la expresión de TGF β en mucosa nasal, mediante técnica de hibridización in situ, el TGF β es responsable de inducir el cambio de isotipo en los linfocitos B hacia IgA y de estimular la síntesis de IL10 en células mononucleares, cuya función inmunorreguladora podría contribuir a la respuesta tolerogénica desarrollada durante el tratamiento de ITE en pacientes alérgicos (71).

Las conclusiones sobre el valor clínico de la IgA son disímiles en los diferentes estudios pero también difieren en el diseño, metodología, población estudiada por lo que no son comparables (72,73).

Así mismo en nuestro estudio no encontramos diferencia significativa en los valores de IgA entre el grupo A (placebo) y grupo B (ITE), antes como tampoco después del año de tratamiento. Tabla 4

Recuento de eosinófilos

El estudio citológico de secreción nasal consiste en la obtención de muestras para el estudio y recuento de células presentes en la mucosa nasal, entre ellas eosinófilos y neutrófilos, es una técnica de gran utilidad para distinguir la rinitis alérgica de la no alérgica, rinitis víricas, bacterianas y micóticas. También es utilizado como parámetro de evaluación de respuesta al tratamiento, especialmente cuando se utilizan corticoides inhalatorios (74).

En la RA suele existir una marcada eosinofilia, que suele correlacionar bien con la intensidad de los síntomas, pero valores dentro del rango aceptado como normal no descartan la enfermedad, puesto que el número de células cuantificadas depende, entre otros factores, de la exposición al alérgeno, medicación, etc.

La eosinofilia nasal no es exclusiva de la Rinitis alérgica, también está presente en pacientes con Asma bronquial que no presentan síntomas nasales, al igual que en el Síndrome de Rinitis no Alérgica con Eosinofilia (NARES). Si bien es una medición

poco específica, cuando se presenta acompañada de síntomas compatibles con rinitis alérgica, los valores aumentados en el recuento de eosinófilos convalidan el diagnóstico (75, 76)

En nuestro estudio 10 de los 20 pacientes (50%) presentaron valores superiores al rango aceptado como normal (hasta 5%), y la comparación entre grupos no mostró diferencias significativas al año de tratamiento. Tabla 5

Tal como lo expresan los autores antes citados, hemos corroborado una gran variabilidad en los parámetros IgE total, IgA secretora y recuento de eosinófilos sin que presenten modificaciones al año de tratamiento.

Dosaje de IgE específica

Su determinación es de mayor utilidad que la IgE total, tiene buena correlación con las pruebas cutáneas y pruebas provocación nasal, siempre que se utilicen extractos alérgicos estandarizados. (77, 78, 79) Por su coste y laboriosidad técnica no es incluido en el laboratorio de rutina para el estudio de pacientes alérgicos.

La determinación de IgE específica es un método complementario de las pruebas cutáneas a las que no puede sustituir. Su análisis está indicado, fundamentalmente, cuando aquéllas no pueden realizarse, como ocurre en pacientes con dermatopatías graves, pacientes que estén recibiendo medicación que interfiera con los resultados de las pruebas cutáneas o en pacientes multisensibilizados. La finalidad es la de determinar la importancia relativa de cada uno de los alérgenos con el objeto de instituir el tratamiento con inmunoterapia, o bien con fines de investigación.

Presenta una alta sensibilidad, alrededor del 75% comparada con los test cutáneos. No obstante, es importante considerar a la hora de su interpretación que suele presentar reactividad cruzada con algunos alérgenos, por ejemplo entre antígenos de pólenes con alimentos y con otros glicopéptidos, estimar la presencia de Ac de tipo IgG que pueden bloquear la detección de IgE, dando un falso negativo o niveles aumentados de IgE sérica total como ocurre en las dermatitis atópicas, que podría inducir a una unión inespecífica de la IgE, resultando en un falso positivo (80).

Los pacientes que presentan test cutáneos positivos para algún alérgeno suelen tener niveles séricos elevados de IgE para el mismo, por tal motivo, se consideró interesante conocer las posibles modificaciones de la IgE alérgeno-específica luego del tratamiento con ITE, suponiendo que la efectividad de ésta se reflejaría en una

reducción de los niveles séricos de IgE específica para el antígeno utilizado durante la ITE.

Las determinaciones serológicas se realizaron tanto en el grupo A (placebo) como en el B (ITE) antes y al año de tratamiento con la técnica descrita en material y métodos. De acuerdo a los resultados de los test cutáneo se realizó la elección del antígeno con el cual se procedería a la titulación sérica de IgE antígeno- específica. A los 8 pacientes del grupo A (placebo) se les determinó IgE específica para Dermatofagoides Pteronisinus y Farinae. De los 12 pacientes del grupo B (ITE), a 10 de ellos se les determinó IgE específica para Dermatofagoides Pteronisinus y Dermatofgoides Farinae y a 2 pacientes para antígeno de gramíneas, de estos últimos, sólo se pudo procesar la muestra de un paciente, debido a una pérdida del material durante el centrifugado del suero.

El análisis de los valores de IgE específica para Dermatofagoides Pteronisinus y Dermatofagoides Farinae entre la 1º muestra (antes del tratamiento) Vs 2º muestra (al año de tratamiento) correspondientes al grupo A (placebo) como en el grupo B (ITE) no evidenciaron diferencia estadísticamente significativa. Tabla 10

En la determinación de IgE específica para el paciente que recibió tratamiento con gramíneas, pudo observarse una marcada disminución de la IgE específica al año de tratamiento, es decir, de la 2º muestra comparada con la 1º. (Tabla 11).

Este resultado podría interpretarse como una respuesta positiva a la ITE, pero tratándose de un solo paciente, y comparando con los valores del grupo placebo que no difirieron de los que recibieron ITE, solo se hace la observación.

Si bien la determinación de IgE antígeno específica es considerada de mayor especificidad que la IgE total, en este estudio no hubo diferencia significativa en ambos grupos, antes ni después de la ITE, coincidiendo con los resultados de Cenit et al (81).

Consideramos que en estos resultados pueden haber influido las siguientes variables:

- ✓ El reducido tamaño de la muestra, que no permitió establecer diferencia significativa.
- ✓ El tiempo de ITE, de solo un año, quizá insuficiente como para modificar los títulos de Ac específicos.
- ✓ Factores genéticos inherentes al paciente.
- ✓ Variabilidad de carga alérgica ambiental al momento de la toma de muestra.

En tercer lugar, nuestro objetivo fue valorar la respuesta al tratamiento mediante registro de escala de síntomas y consumo de medicación necesaria para el control de los síntomas.

El principal objetivo de la inmunoterapia es mejorar la calidad de vida del paciente alérgico. No existe un parámetro único, para evaluar su eficacia, sino que por lo general se realiza valorando los cambios clínicos, funcionales e inmunológicos. Estos últimos no tienen valor alguno, sino se acompañan de una mejoría sintomática

La calidad de vida relacionada con la rinitis alérgica influye en el bienestar del paciente, más allá de los síntomas físicos, ya que repercute en su estado emocional, social y ocupacional (82,83). Los cuestionarios sobre calidad de vida introducidos hace algunos años han contribuido a un conocimiento más profundo sobre la influencia de los síntomas en las actividades diarias de los pacientes con rinitis alérgica.

Existen dos tipos de cuestionarios:

1. Los cuestionarios generales son aquellos que se aplican en todos los pacientes con cualquier estado de salud, sin contemplar la edad ni la enfermedad. Los más usados son: *Medical Outcomes Survey Short Form 36* (SF-36), *Sickness Impact Profile* (SIP) y *Nottingham Health Profile* (NHP) (82).

2. Los cuestionarios específicos se aplican a grupos de pacientes de cierta edad, enfermedad o función específica y tienen mayores probabilidades de detectar cambios clínicos importantes en los pacientes. Entre éstos está el *Rhinoconjunctivitis and Rhinitis Quality of Life Questionnaire* (RQLQ) que evalúa la interferencia de los síntomas nasales en las actividades cotidianas (84).

Un estudio aleatorizado doble ciego placebo control evaluó los efectos de la ITE sobre la calidad de vida de pacientes con rinitis alérgica al polen de gramíneas y olivos, los autores observaron una mejoría clínica importante ya en la primera estación polínica (85).

Se han descrito también cuestionarios de satisfacción de pacientes que reciben ITE, aunque son menos frecuentes (86).

Otro método clínico descrito para evaluar la respuesta al tratamiento es el registro de síntomas y el consumo de medicación necesaria para el control de los síntomas.

El registro de síntomas y medicación es uno de los métodos clínicos más utilizado, y está 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. Aunque existen diferentes sistemas de gradación, a la hora del diseño debe primar su simplicidad con fines de agilizar el relevamiento de datos.

Los síntomas se pueden clasificar numéricamente de 0 a 3 individualizando los síntomas del órgano diana y aumentando la puntuación conforme a la intensidad de los mismos (87).

En este estudio optamos por este método para evaluar la eficacia de la ITE, mediante una escala de síntomas con una gradación de 0 a 3 puntos de acuerdo a la intensidad de los mismos, obteniéndose un puntaje parcial de cada síntoma considerado, mientras que el puntaje total fue determinado por la suma de los puntos parciales. Tabla 1

Se clasificó en forma arbitraria y extrapolando esta escala a la clasificación de ARIA, a pacientes que presentaban hasta 6 puntos como portadores de rinitis leve, y los que presentaban entre 7 a 12 puntos, portadores de rinitis moderada-severa.

El registro de síntomas se inició con el ingreso de los pacientes y mensualmente, de igual manera se documentó el consumo de medicación (antihistamínicos)

Al comienzo del tratamiento los pacientes de ambos grupos A y B presentaron un valor mínimo de 6 puntos, un máximo de 12 y una media de 9.60 puntos (Tabla 3 y Figura 9), según este puntaje de síntomas, ambos grupos son clasificados con rinitis grado moderado-severo.

Al año de tratamiento se observó que el grupo B (ITE) presentó una menor puntuación anual comparada con el grupo A (placebo). Tabla 8 y Figura 8

También el grupo B presentó al año de tratamiento una disminución de sus síntomas en un 68%, clasificándose ahora como portadores de rinitis grado “leve”, mientras que el grupo A placebo presentó una disminución sintomática en un 33%, que aún a expensas de un mayor consumo de medicación, permanece con rinitis grado “moderado-severo”. Tabla 9

En la variable consumo de medicación, (cantidad de comprimido anual) los pacientes del grupo B presentaron un menor consumo de medicación antihistamínica de rescate en relación al grupo A. Tabla 6 Figura 6

Si bien el artículo de opinión de la OMS sobre ITE (3) sugiere una duración mínima de 3 años, son varios los estudios que encuentran mejoría clínica en tiempos de tratamiento más breves. A este respecto Kumar (88) y Fell (89) 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, también, otro estudio aleatorizado doble ciego controlado con placebo más reciente encuentra mejoría estadísticamente significativa y clínicamente relevante al año de ITE.(90)

Ante lo expuesto podemos afirmar que 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. (89,90, 91, 92, 93, 94,95)

Finalmente, nuestro cuarto objetivo de la necesidad de determinar una dosis de ITE que fuera segura y con la cual la mayoría de los pacientes refirieran mejoría en el monitoreo mensual de síntomas.

La administración de las dosis de ITE, se realizaron con la pauta convencional, que es el modelo más utilizado, tanto para antígenos acuosos o de depósito, alcanzando una dosis máxima en 12-15 semanas de 1000PNU o el máximo tolerado por el paciente.

De los 12 pacientes que recibieron ITE, 2 de ellos presentaron reacción sistémica tardía G^o2 según clasificación de la EAACI (53), esto implica exacerbación de los síntomas de rinitis, broncoespasmo que responden a los antihistamínicos y beta agonistas inhalados.

Un paciente (mujer de 39 años) presentó reacción sistémica, con los síntomas ya mencionados, a los 40 minutos de inyectarse en su domicilio una dosis de 500 PNU de Dermatofagoides mezcla; los síntomas fueron tratados en la guardia del Hospital, donde además le constatan febrícula, artromialgias y diagnostican “Síndrome gripal”, posiblemente este evento viral haya sido el responsable de la reacción en una dosis que la paciente había tolerado previamente.

El segundo paciente (varón de 18 años) presentó reacción sistémica con gran rinorrea, inyección conjuntival y broncoespasmo a los 60 minutos de la administración en el consultorio de una dosis de 1000 PNU de extracto de Dermatofagoides mezcla. En esa oportunidad se le realiza el control a los 30 minutos, período recomendado (53) y ante signos negativos de reacción local y general, el paciente se retira a su domicilio, siendo en su traslado en colectivo cuando sufre la reacción.

Los desafortunados eventos fueron tratados, con antihistamínicos y beta 2 agonistas, con buena respuesta. 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 tolerancia local con ausencia de síntomas sistémicos.

La mayoría de los estudios de eficacia clínica de ITE, se han realizado con extractos acuosos. Las reacciones sistémicas se producen con mayor frecuencia en los primeros 30 minutos, quizás debido a la rápida absorción del extracto y su unión a la IgE de los mastocitos (53).

La incidencia de reacciones sistémicas depende de varios factores, entre ellos, pacientes que presentan asma bronquial, extractos de pólenes, ácaros y las pautas de administración.

Uno de los factores que contribuye a la presentación de reacciones sistémicas, es la administración de extractos alérgicos a una dosis superior a la dosis óptima tolerada, siendo ésta la que induce una respuesta clínica con excelente seguridad en la administración. A este respecto, es importante conocer la dosis máxima del alérgeno mayoritario que pueden tolerar los pacientes.

Olaguibel y col., en un estudio de dosis máxima tolerada para el alérgeno mayoritario de Dermatofagoide Pteronisimus (Der P), recomienda una dosis de 3,2µg como dosis de mantenimiento. (96)

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 20µg del alérgeno mayoritario. (41, 97)

En el presente estudio hemos utilizado antígenos del laboratorio Alergo Pharma según su estandarización, en 600 PNU corresponde una dosis de 6,7 µg de antígeno mayoritario, ubicado dentro del rango sugerido por la OMS. (41)

En nuestra experiencia, debido a la presentación de dos reacciones sistémicas y al tratarse de pacientes ambulatorios, se trabajó con dosis de 600 PNU, que si bien no es la dosis ideal sugerida por las guías internacionales, interpretamos que con ella se obtuvo una franca mejoría clínica, evidenciada en la disminución del puntaje de síntomas y en el consumo de medicación, siendo éstos considerados los parámetros de elección para evaluar la eficacia de la inmunoterapia específica. (88, 89)

Interpretamos que esta mejoría clínica obtenida en tan sólo un año de ITE, será mucho más evidente y acompañada de cambios inmunológicos más notorios, cuando los pacientes completen los tres años de tratamiento, como es lo sugerido por los consensos internacionales.

Hemos comprobado que con dosis mínimas de 600 PNU se puede obtener mejoría clínica, siempre que la ITE sea monoantigénica y se realice con el antígeno adecuado al cual el paciente esté sensibilizado. Como es conocido, la potencia antigénica de un extracto es menor si éste contiene varios alérgenos, por lo que la inmunoterapia realizada con mezcla de varios antígenos no es lo recomendado. (98)

Por tal motivo, en este estudio fueron seleccionados sólo pacientes monosensibilizados, a Dermatofagoides Pteronisimus, Farinae y gramíneas detectados mediante test cutáneos (prick-test) y confirmados por elevados títulos de IgE específica para dichos antígenos.

Según 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 comparada 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 tolerancia
- 5) La inmunoterapia específica 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 M, B, Grammer, I I, Patterson, Rhinitis. *Annals of Allergy* (72) 293-302. 1994
- 2- Lund V J and Cols. Rhinitis. *Allergy* (49) suppl. 19: 5-34, 1994.
- 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*; 108 (5 Suppl.): S 147-334, 2001.
- 4-Prieto I, Bertó J M, Gutierrez V. Airway responsiveness to metacholine and risk of asthma in patients with allergic rhinitis . *Annals of Allergy*. 72:534:539, 1994.
- 5- Prieto L.Fisiopatología de la relación entre la rinitis y el asma. *Alergol Inmunol Clin*. 20(ext2):35-7, 2005.
- 6- Grossman J. One arway,one disease. *Chets*; 111: S11-6,1997.
- 7- Aas K, Aberg N, Bachert C, Bergmann K, Bergmann R Bonini S et al. Epidemiology: prevalence of allergic diseases. En: *The UCB Institute of Allergy*, eds. *European Allergy White paper*. Bruxelles: AVISO sprl; 14-47, 1997.
- 8- Settipane R A,. Rhinitis. A dose of epidemiological reality. *Allergy Asthma Proc*. 24-147-154, 2003.
- 9- Salmún N, Cerqueiro C, KohanM ,Neffen H, et al. Rhinitis incidence and risk factors in argentine children. *Journal Allergy Clin. Immunol*. vol 99, n°1, part2, Page S139. 1997
- 10- SSAC: International Study of Asthma and Allergies in Children.[http://Isaac.auckland ac.nz/phaseone/phaseone.html](http://Isaac.auckland.ac.nz/phaseone/phaseone.html).acceso 19 de noviembre 2008.
- 11- Ramsdale H, Helen B.M bch, Marilyn M Morris, Robin S. Roberts M Tech, Frederick E Hargrave, MD. Asymptomatic bronchial hiperresponsiveness in rhinitis. *J Allergy Clin. Immunol.* 75:573-577, 1985.
- 12- Braman S, Barrows A,De Cotis B, settipane G, Corrao W. Airways hiperrespsponsiveness in allergic rhinitis. A risk factor for asthma. *Chest* 91(5): 671-674, 1987.
- 13- Towley R G, Ryo U Y, Kolotkin B M, Kang B. Bronchial sensitivity to methacholine in current and former asthmatic and allergic rhinitis patients and control subjects. *J Allergy Clin Immunol*. 56:429-442, 1975.
- 14- Salib RJ,LauLC,,Howarth PH.Nasal mucosal inmuno expresión on the mast cell chemoattractans TGFβ,eotaxin,and stem cell factor and their receptors in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 14:799-806, 2004.

- 15- Pawankar R, Okuda M, Yssel H, Okumura K, Ra C. Nasal mast cells in perennial allergic rhinitis exhibit increased expression of FcεRI, CD40L, IL4 and IL13 and can induce IgE synthesis in B cells. *J Clin Invest* 99:155-60, 1997.
- 16- Wang D, Smits J, Waterschoot S, Clement P. An approach to the understanding of the nasal early-phase reaction induced by nasal allergen challenge. *Allergy* 52:162-167, 1997.
- 17- Powe DG, Huskisson RS, Carney AS, Jenkins D, McEuen AR, Walls AF, Jones NS. Mucosal T-cell phenotypes in persistent atopic and nonatopic rhinitis show an association with mast cell. *Allergy* 59:204-212, 2004.
- 18- Corrado O J, Parstorello E, Ollier S. et al. A Double blind study to study of hyposensitization with and alginate conjugated extract of *Derm Pteronyssinus* (conjuvac) in patients with perennial rhinitis and clinical aspects. *Allergy* 44:108-115, 1989.
- 19- Pepys J. Skin Testing. *Br J Hosp Med*. 14:412-414, 1975.
- 20- EAACI Position Paper: Allergen Standardization and the skin tests. The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 48:S48-82, 1993.
- 21- Bernstein IL, Storm WW. Practice parameters for allergy diagnostic testing. Joint Task Force on practice parameters for the Diagnosis and Treatment of Asthma. The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology and the American College of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 75:543-625, 1995.
- 22- Board of Directors. Allergen skin testing. American Academy of Allergy and Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 92:636-637, 1993.
- 23- Leipzig JR, Martín DS, Eisenbeis JF, Slavin RJ. Computed Tomographic study of the paranasal sinuses in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 98:1130-31, 1996.
- 24- Contreras FJ, Martín F, Ojeda JA. Diagnóstico de Rinitis Alérgica. en Grupo Jarpyo, eds. *Patología Alérgica. Rinitis Alérgica*. Madrid: Ediciones CEA. pag.29-35, 1991.
- 25- Leynaert B, Neukirch F, Demoli P, Bousquet J. Epidemiologic evidence for asthma and rhinitis comorbidity. *J Allergy Clin Immunol*. 106:S201-205, 2000.
- 26- Bousquet J, Vignola AM, Demoly P. links between rhinitis and asthma. *Allergy* 58:691-706, 2003.
- 27- Hall IP. Genetic factors in asthma severity. *Clin Exp Allergy* 28(suppl 5):16-20. 1998
- 28- Casale TB, Amin BV. Allergic rhinitis/asthma interrelationships. *Clin Rev Allergy Immunol*. 21:27-49, 2001.

- 29- Togias A. Mechanisms of nose-lung interaction. *Allergy* 54 (Suppl 57):94-105, 1999.
- 30- Barrera N, Lucena G MS, Sánchez E. Hiperreactividad bronquial en adultos asmáticos y riniticos. Estudio comparativo. *Archivos de Alergia e Inmunología Clínica*. Vol 26 N° 4: 266,1995.
- 31- Saranz RJ, Hiperreactividad bronquial en Rinitis Alérgica. *Alergia (SAIC) XIII* (3-4):74-78, 1996.
- 32- Prieto L. El concepto unitario de la enfermedad alérgica respiratoria. En: Prieto ed *Fasetas inéditas en asma*. Madrid: Editores Médicos,SA. 2000
- 33- Leynaert B, Neukirch C, Kony S, Guenegou A, Bousquet J, Aubier M et al. Association Between asthma and rhinitis according to atopic sensitization in a population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 113:86-93, 2004.
- 34- Terrehorst I, Hak E, Oosting AJ, Tempels-Pavlica Z, Monchy Jg et al. Evaluation of impermeable covers for bedding in patients with allergic rhinitis. *NEJM* 349:237-46, 2003.
- 35- Ebner C, Siemann u, Bhole B, Willheim M, Wiedermann U, Schenk s et al. Immunological changes during specific immunotherapy of grass pollen allergy: reduced lymphoproliferative responses to allergen and shift from TH2 to TH1 in T-cell clones specific for Phl p 1, a major grass pollen allergen. *Clin Exp Allergy* 27:1007-15, 1997.
- 36- Akdis C. Blesken T, Akdis M, Wuthrich B, Blaser K., Role of interleukin 10 in specific immunotherapy. *J Clin Invest* 102:98-106, 1998.
- 37- Van Oosterhout A.J.M, Bloksma N. Regulatory T-lymphocytes in asthma. *Eur Respir J*. 26:918-26, 2005.
- 38- Grutz Heráld. New insights into the molecular mechanism of interleukin-10-mediated immunosuppression. *Journal of Leukocyte Biology* 77: 3-15, 2005.
- 39- Cezmi A. Akdis I, Blaser K. IL-10-induced anergy in peripheral T cell and reactivation by microenvironmental cytokines : two key steps in specific immunotherapy. *The FASEB Journal*. 13:603-09, 1999.
- 40- MC Hugh Sm, Lavallo B, Kemeny D M. et al .A placebo controlled trial of immunotherapy with two extracts of *D. Pteronyssinus* in allergy rhinitis, comparing clinical outcome, changes in antigen- specific IgE, IgG and IgG subclass. *J. Allergy Clin. Immunol*. 86: 521-532, 1990.

- 41- Bousquet J, Lockey R, Malling H J, Alvarez Cuesta E, Canonica G W. et al Allergen immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic diseases. WHO. World Health Organization. American Academy of Allergy, asthma and Immunology 81(5 pt 1) 401-405, 1998.
- 42- Bousquet J, Demoly P, Michel F B. Specific immunotherapy in rhinitis and asthma. Annals of Allergy, Asthma and Immunology. Jul. 87 (1Suppl):38-42, 2001.
- 43- Grembale R D, Camporota L, Naty S Tranfa C M, Djukanovic R, Marsico S A. Effects of immunotherapy in allergic rhinitic individuals with bronchial hiperresponsiveness. American journal of respiratory and Critical Care Medicine. Dec 162 (6): 2048-2052, 2000.
- 44- Créticos Peter S.MD The consideration of Immunotherapy in the treatment of allergic asthma. Annals of Allergy, Asthma and Immunology. July 87(1)(suppl. 1): 13-27.2001
- 45- Pichler, C,E; Helbling, A Pichler,W,J. Three years of specific immunotherapy with house-dust-mite extracts in patients with rhinitis and asthma: significant improvement of allergen-specific parameters and of nonspecific bronchial hyperreactivity. Allergy. April 56 (4): 301-306, 2001.
- 46- Jacobsen L. Preventive aspects of immunotherapy: prevention for children at risk of developing asthma. Ann Allergy Asthma Immunol. 87 N°1Suppl.1 43-46, 2001.
- 47- Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. Lancet 1:1572-3, 1911.
- 48- Freeman j. Further observations on the treatment of hay fever by hypodermic inoculation of pollen vaccine. Lancet 2:814, 1911.
- 49- Frew AJ, Immunotherapy in asthma. Objective of immunotherapy in asthma.. Bousquet J, yssel H,eds.Health & Diseases. 136:199-206, 1999.
- 50- Dykewicz MS, Fireman S. Executive Summary of Joint Task Force Practice parameters on Diagnosis and Management of Rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol.81:463-8,1998.
- 51- Brasó JV, Jorro G. Immunoterapia para la enfermedad por aeroalergenos en Manual de Alergia Clínica. Madrid: Masson pag.205-19.2003
- 52- Cockcroft DW, Berscheid BA, Murdock K Y. Unimodal distribution of bronchial responsiveness to inhaled histamine in a random human population. Chest 83:75, 1983.
- 53- Malling HJ. Minimizing the risks of allergen-specific injection immunotherapy. Drug Saf. 23:323-32, 2000.

- 54- Tatar I, J. Petriskova, J. Zucha, R. Pecova, Z. Utká J. Raffajova M. Brozmanova
Induced Sputum Eosinophils, Bronchial Reactivity and cough sensitivity in subjects
with Allergic Rhinitis. *Journal of Physiology and pharmacology*. 56, Supp 4: 227-236,
2005.
- 55- Moller C. Dreborg S, Ferdouisi HA, et al. Pollen immunotherapy reduces the
development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT
-study). *J Allergy Clin Immunol* .109:251-6, 2002.
- 56- Robredo T, Cimarra M, Martínez Cócera C, Bartolomé JM. Inmunoterapia:
seguimiento post-retirada. *Rev. Esp Alergol Inmunol Clin* .13(ext 2):557-7, 1998.
- 57- Jacobsen L, Nuchel Petersen B, Wihl JA et al. Immunotherapy with partially purified
and standardized tree pollen extracts. IV. Results from long- term (6 year) Follow up.
Allergy.52:914-20, 1997.
- 58- Abramson M, Puy R, Weiner J. Is allergen immunotherapy effective in asthma? A
meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Respir Crit Care Med* 151:969-
74, 1995.
- 59- Varney VA, Tabbah K, Mavroleon G, Frew AJ. Usefulness of specific
immunotherapy in patients with severe perennial allergic rhinitis induced by house dust
mite a double-blind randomized, placebo controlled trial. *Clin Exp Allergy* .33 N° 8:
1076- 1084, 2003.
- 60- 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*. 92:644 -51,
1993.
- 61- 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* 165:2877-85, 2000.
- 62- Norman PS, immunotherapy: 1994-2004. *J Allergy Clin Immunol* 113:1013-23, 2004.
- 63- Bellinghausen I, Knoop J, Saloga J. The role of interleukin 10 in the regulation of
allergic immune responses. *Int Arch Allergy Immunol*.126:97-101, 2001
- 64- Stevens WJ, Vermeire PA, serum IgE determination in patients suffering from
asthma, rhinitis, cough and various combinations of these disorders *Prog Respir Re*.
14:51-54, 1980.

- 65- Renstrom A, Malmberg P, Larsson K et al. Allergic sensitization is associated with increased bronchial responsiveness: A prospective study of allergic to laboratory animals, *Eur Respir J.* 8:1514, 1995
- 66 – Alves R, D.A.O. Silva, J.F.C. Fernandes, K.C. Almeida, L.H. Ynoue, C.T.V. Bernardes, P.F.S, Moreira, M.L, Gennari-Cardoso, S.J. Sung and E.A. Taketomi. Humoral and cellular immune responses to *B. tropicalis*. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research.* 41: 773-781, 2008
- 67- Georgitis, J. W., J. A. Nickelsen, J. I. Wypych, J. H. Kane, R. E. Reisman. Local nasal immunotherapy: efficacy of low-dose aqueous ragweed extract. *J. Allergy Clin. Immunol.* 75: 496-500, 1985
- 68- Jutel, M., M. Akdis, F. Budak, C. Aebischer-Casaulta, M. Wrzyszczyk, K. Blaser, C. A. Akdis. IL-10 and TGF- β cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. *Eur. J. Immunol.* 33: 1205-1214. 2003
- 69-Till S, FrancisJ, Nouri-AriaK, Durham S. Mechanisms of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 113:1025-34, 2004.
- 70- Sparholt SH, Olsen OT, Schou C. The allergen specific B-cells during Immunotherapy *Clin Exp Allergy* 22:648-53, 1992
- 71- Charles Pilette, Kayhan T. Nouri-Aria, Mikila R. Jacobson, Louisa K. Wilcock, Bruno Detry, Samantha M. Walker, James N. Francis and Stephen R. Durham. Grass Pollen Immunotherapy Induces an Allergen-Specific IgA2 Antibody Response Associated with Mucosal TGF- β Expression. *The Journal of Immunology*, 178: 4658-4666 2007
- 72- Taudorf, E., C. Moller, M. W. Russell. Secretory IgA response in oral immunotherapy. investigation in birch pollinosis. *Allergy* 49: 760-765, 1994.
- 73- Reisinger, J., F. Horak, G. Pauli, M. van Hage, O. Cromwell, F. Konig, R. Valenta, V. Niederberger. Allergen-specific nasal IgG antibodies induced by vaccination with genetically modified allergens are associated with reduced nasal allergen sensitivity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 116: 347-354, 2005
- 74 - Meltzer E, Orgel H, Jalowaski A. Nasal cytology. En: Nacheiro R, Durhans S, Mygind N, eds. Rhinitis: mechanism and management. Nueva York: Marcel Dekker; p.175-202, 1999.

- 75- Crobach M, Hermans J, Kaptein A, Ridderi PhoffJ, Mulder J. Nasal smear eosinophilia for the diagnosis of allergic rhinitis and eosinophilic non-allergic rhinitis. *Scan j Prim Health Care*. 14:116-21, 1996.
- 76- Creticos PS, Adkinson N Jr, Kagey-Sobotka A, et al. Nasal challenge with ragweed pollen in hay fever patients. Effect of immunotherapy. *J Clin Invest*.76:2247-53, 1985
- 77- Dale J, Melon J. Skin test, IgE and RAST, nasal provocation test. *Acta Otorhinolaringol.Prog Respir Re* 14:51-54, 1979.
- 78- Erikson N E. Diagnosis of IgE mediated allergy in clinical Practice *Allergol Immunopatol (Madrid)* 22:139-151. 1994.
- 79- Williams P B, Dolen W K,Koepke J W, Selner J C. Comparison of skin testing and three for vitro assays for specific IgE in the clinical evaluation of immediate hipersensitivity. *Ann allergy* 68:35-45, 1992.
- 80- Dana V. Wallace, MD, and Mark S. Dykewicz, MD et al. The Diagnosis and Management of Rhinitis: An updated. practice parameter. *J Allergy Clin Immunol*. 122,Nº2:S1-84, 2008.
- 81- Cevit O, Kendirli,SG Yılmaz M, Altıntas DU, Karakoc GB Specific Allergen Immunotherapy: Effect on Immunologic Markers and Clinical Parameters in Asthmatic Children *J Investig Allergol Clin Immunol* Vol. 17 (5): 286-291,2007
- 82- Juniper EF. Measuring health-related quality of life in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 99 (2):S742-50, 1997
- 83- Juniper EF, Thompson AK, Ferrie PJ, Roberts JN. Development and validation of the mini Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire. *Clin Exp Allergy* . 30:132-40, 2000
- 84- Juniper E, Guyatt GH. Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in rhinoconjunctivitis *Clin Exp Allergy*. 21:77-83, 1991
- 85-Alvarez Cuesta E, Aragoneses-Gilzanz E,Martín-García C et al Immunotherapy with depigmented glutaraldehyde-polymerized extracts:changes in quality of life.*Clim Exp Allergy*, 35:572-8, 2005
- 86-Gozalo F, Estrada JI, Martín S, Alvarez-Cuesta E.Patient satisfaction and allergen immunotherapy.*J invest Allergol Clin Immunol*, 9:101-5, 1999
- 87- Malling H J. New ideas in allergen-specific immunotherapy.*Am J Rhinol* 4:155-158, 1990.
- 88- Kumar P, Kamboj S, Rao P. Cai X etal. The cost of care and quality of life in patientes with allergic rhinitis on allergen immunotherapy. *ACI int*. 9:133-5, 1997.

- 89- Fell WR, Mabry RL, Mabry C S. Quality of life analysis of patients undergoing immunotherapy for allergic rhinitis. *Ear Nose Throat J.* 76:528-32, 1997.
- 90- Jutel M, Jaeger L, Suck R, Meyer H et al. Allergen-specific immunotherapy with recombinant grass pollen allergens. *J Allergy Clin Immunol* 116:608-13, 2005.
- 91- Corrigan CJ, Kettner J, Doemer C et al. Efficacy and safety of preseasonal-specific immunotherapy with an aluminium-adsorbed six grass pollen allergoid. *Allergy* 60:801-7, 2005.
- 92- 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* 60:1178-83, 2005.
- 93- Klimek L, Dormann D, Jarman E R, 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* 29:1326-35, 1999.
- 94- Balda B R, Wolf H, Baugarten C et al. Tree pollen allergy is efficiently treated by short-term immunotherapy (STI) with seven preseasonal injections of molecular standardized allergens. *Allergy* 53:740-8, 1998.
- 95- 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* 76:734-44, 1985.
- 96- Olaguibel JM, Tabar AL, García Figueroa BE, Córtes C. Immunotherapy with standardized extract of *Dermatophagoides pteronyssimus* in bronchial asthma: a dose-titration study. *Allergy*.52:168-78, 1997.
- 97- Nelson H S. The use of standardized extract in allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 106:41-5, 2000
- 98- Wahn U. Do asthmatic children benefit from specific immunotherapy? *Clin Exp Allergy* 29:143, 1999

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS EMPLEADOS

Ac: Anticuerpo

Ag: Antígeno

ARIA: Rinitis Alérgica y su Impacto en el Asma

BCR: Receptor del Linfocito B

CD40: Cluster de Diferenciación 40

CD40L: Cluster de Diferenciación 40 ligando

CD 80: Cluster de Diferenciación 80

CD 86: Cluster de Diferenciación 86

CMH: Complejo Mayor de Histocompatibilidad

CPA: Célula Presentadora de Antígeno

DPT: Dermatofagoides Pteronissimus

DPF: Dermatofagoides Farinae

EDN: Neurotoxina derivada del eosinófilo

EAACI: Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica

Eos: Eosinófilos

FcεRI: Receptor de alta afinidad para la porción Fc de la IgE

FcεRII: Receptor de baja afinidad para la porción Fc de la IgE

FQs: Factores quimiotácticos

GM-CSF: Factor estimulante de colonias granulocitos macrófagos

HRB: Hiperreactividad Bronquial

Ig: Inmunoglobulina

IgA: Inmunoglobulina A

IgE: Inmunoglobulina E

IgG: Inmunoglobulina G

IL4: Interleuquina 4

ITE: Inmunoterapia específica

LB: Linfocito B

LT: Linfocito T

LTH0: Linfocito indiferenciado

LTs: Leucotrienos

mg/ml: miligramo por mililitro

PBM: Proteína Básica mayor

PC20: Concentración de Provocación que produce un descenso del 20% del VEF1

PCE: Proteína catiónica del eosinófilo

PGs: Prostaglandinas

PNU: Unidades de Nitrógeno Proteico

POE. Peroxidasa del eosinófilo

RA: Rinitis Alérgica

RANTES: Citoquina Expresada por la célula T normal y Regulada con la Activación

TCR: Receptor de la célula T

TGF- β : Factor de Crecimiento Transformante beta

TH1: Linfocito T Helper tipo 1

TH2: Linfocito T Helper tipo 2

UI/ml: Unidades Internacionales por mililitros

VEF1: Volumen Espiratorio Forzado en el 1er segundo

Vs: versus

ANEXO

2 de Septiembre del 2009

Certifico por el presente que las determinaciones inmunológicas, del capítulo material y métodos de la Tesis Doctoral de la Sra médica Nelly Barrera titulada: Efectos de la inmunoterapia sobre la hiperreactividad bronquial de pacientes con rinitis alérgica, fueron realizadas en el Laboratorio de Inmunología del Hospital Nacional de Clínicas dependiente de la Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba.

Dra .Emilia Menzo de Ezcurra.
Bioq. Especialista en inmunología
Jefa del Dpto de Inmunología

Dra.Paola Ferrero
Bioq. Esp. En Inmunología

2 de Septiembre del 2009

Certifico por el presente que las determinaciones citológicas, del capítulo material y métodos de la Tesis Doctoral de la Sra médica Nelly Barrera titulada: Efectos de la inmunoterapia sobre la hiperreactividad bronquial de pacientes con rinitis alérgica, fueron realizadas en el Laboratorio de Citología del Hospital Nacional de Clínicas dependiente de la Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba

Dra Teresa A. Pigni.
Bioq. Jefa del Departamento de Citología

Dra Maricel Borsani.
Bioq. Laboratorio de Citología

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL PACIENTE (ORAL)

ESTUDIO DE TESIS DOCTORAL

TÍTULO

EFFECTOS DE LA INMUNOTERAPIA SOBRE LA HIPERREACTIVIDAD

BRONQUIAL EN PACIENTES CON RINITIS ALÉRGICA

Investigador (Tesisista) Sra Médica Nelly teresita del Valle Barrera

Director de tesis: Prof. Dr. Juan C Copioli

Co-Directores de tesis: Prof. Dra Hilda Montrul

Prof. Dr Enzo Longo

Introducción

La siguiente información describe en qué consiste el estudio de tesis y qué papel tendrá Ud. en el mismo. Sugerimos leerlo detenidamente y siéntase libre de realizar cualquier pregunta, estando en nosotros la mejor voluntad de responder o aclarar todos sus interrogantes sobre el estudio.

La rinitis alérgica es una enfermedad crónica de la mucosa nasal, que se caracteriza por presentar picazón, secreción acuosa abundante, estornudos múltiples y obstrucción nasal o sensación de nariz tapada. Es una enfermedad muy frecuente y si bien no es grave es sumamente molesta. Los estudios indican que su frecuencia está en aumento y que de no ser tratada existe riesgo de predisponer al desarrollo de otras enfermedades como: Asma, pólipos y Otitis dado que comparten el mismo epitelio respiratorio.

Estas consecuencias hace importante el tratamiento de la rinitis alérgica, que si bien puede ser con comprimidos de antihistamínicos, es nuestro deber informarle que de esta forma sólo tratamos los síntomas, y éstos vuelven a aparecer al dejar la medicación y que el único tratamiento que puede no solo mejorarlo, sino mantenerlo sin síntomas por largos períodos de tiempo es la inmunoterapia específica.

¿En que consiste? El efecto de la misma consiste en inducir en su organismo una mayor tolerancia a la inhalación de sustancias que están en el ambiente, como componentes del polvillo doméstico, hongos ambientales, pólenes de diferentes árboles como paraíso,

tala, plátanos entre otros llamados alérgenos y que hoy son responsables de sus síntomas y fundamentalmente evitando la probabilidad de que su rinitis evolucione con el tiempo, hacia asma o pólipos.

Varios estudios demuestran que la mayoría de los pacientes con rinitis alérgica, sin ser asmáticos presentan una irritabilidad bronquial aumentada.

Debido a que no hay en nuestro medio ningún estudio que demuestre la eficacia de la inmunoterapia; el Objetivo de este estudio es conocer los efectos de la misma (vacunas) sobre la hiperreactividad bronquial en pacientes con rinitis, supuestamente el tratamiento con vacunas a largo plazo (2 años) disminuiría la irritabilidad y por tanto la probabilidad de presentar en un futuro asma bronquial.

Criterios de inclusión

Ud podrá ingresar al estudio **SI**:

Presenta síntomas claros de rinitis

Presenta pruebas cutáneas positivas para una o más sustancias alérgicas

Presenta reactividad bronquial aumentada

Comprendió el propósito del estudio

Criterios de exclusión

Ud **No** podrá ingresar al estudio si:

Fuma

Está embarazada

Es hipertenso

Tiene urticarias a repetición

Procedimientos del estudio

A Ud se le realizará los siguientes estudios

1- Historia Clínica

2- Pruebas cutáneas con sustancias sensibilizantes que están en el ambiente (aeroalérgenos), consiste en colocar una gota de éstas sobre la piel y levantar

levemente la misma con una lanceta para que la gota penetre y dé reacción cutánea que se pondrá en evidencia cuando se forme una roncha.

- 3- Prueba de provocación bronquial, se realiza para conocer el grado de irritabilidad bronquial. Consiste en la realización de 6 nebulizaciones con una sustancia irritante, llamada metacolina. Ud será nebulizado con esta sustancia y luego se medirá su capacidad respiratoria soplando a través de un espirómetro. Este proceso se repetirá 6 veces
- 4- Extracción de sangre para análisis en laboratorio de este hospital.

Riesgos y molestias

Al realizar los test cutáneos Ud. puede experimentar un pequeño pinchazo similar a la picadura de un mosquito; luego picazón y calor en el lugar donde se colocaron las gotas de las sustancias

Con el test bronquial con metacolina es probable que sienta tos, irritación de garganta y sensación de falta de aire. Estos síntomas molestos, son transitorios y de corta duración.

Con la extracción de sangre sentirá las mismas molestias experimentadas con cualquier extracción realizada anteriormente.

Una vez que Ud haya cumplimentado con los estudios descriptos estará en condiciones, si lo desea, de comenzar con el tratamiento de inmunoterapia.

¿En que consiste?

El tratamiento consiste en la administración de dos modalidades de vacunas subcutáneas durante un año, una vez que Ud haya ingresado al estudio se le asignará al azar uno u otro tratamiento, la colocación de las vacunas se realizan en la cátedra de Alergia para lo cuál deberá asistir dos veces por semana los dos primeros meses y luego una vez por semana; durante este tiempo Ud podrá utilizar medicación antihistamínica para aliviar sus síntomas y deberá llevar un cuidadoso registro de la cantidad de comprimidos consumidos mensualmente. Si bien solicitamos su compromiso en la continuidad del tratamiento, Ud tendrá total libertad de retirarse del estudio en cualquier momento si así lo decidiera.

Ventajas de ingresar al estudio

La ventaja es que Ud tendrá un seguimiento personalizado, con controles periódicos sin cargo, incluyendo laboratorio y tratamiento por un año. Si en su caso al cabo del año no hubiere la mejoría esperada, se le administrará si Ud lo desea otro tratamiento de inmunoterapia, prolongándose el tiempo que fuese necesario hasta lograr el control de sus síntomas.

Comentario final

Por último hacemos conocer a Ud. que este consentimiento ha sido aprobado por el Comité de Ética, Docencia e Investigación de esta Institución, y que los resultados de este estudio no revelará identidad alguna. Asimismo nos comprometemos a informarle ante la eventual posibilidad de revelarse en el lapso del estudio, un tratamiento de mayor eficacia comprobada al que Ud está recibiendo, pudiendo así optar por el mismo. Los resultados, de este estudio podrán ser presentados en cursos, congresos, y/o ser publicados, con la finalidad de que las conclusiones del mismo nos ayude a tratar mejor a futuros pacientes con rinitis y evitar el posible compromiso bronquial.

CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

Yo.....

He leído y entendido toda la información que me han suministrado acerca de mi participación en este estudio y he tenido la oportunidad de discutirlo y hacer preguntas, las cuales han sido respondidas a mi entera satisfacción. Por tanto doy voluntariamente mi conformidad para ingresar a este estudio y acepto que la información que yo provea sea procesada y analizada según lo requiera el estudio.

PRESENTACIONES

Los resultados preliminares de este trabajo de Tesis fueron presentados en:

El 19° Mitin de Asma Alergia e Inmunología en el mes de Mayo de 2009, Sala de convenciones del Hotel Sheraton. Buenos Aires, Argentina.

El Congreso Mundial de Alergia (World Allergy Congress WAC) el 7 de Diciembre de 2009, Sala de convenciones del Hotel Sheraton. Buenos Aires, Argentina.