

UPDATE en ALERGIA

CONTENIDO



Recuentos de pólenes y de aeroalergenos de gramíneas (*Trisetum paniceum*) en la atmósfera de Madrid

Cabrera M, Martínez-Cócera C, Fernández-Caldas E, Carnés Sánchez J, Boluda L, Tejada J, Subiza JL, Subiza J, Jerez M. *Trisetum paniceum* (wild oats) pollen counts and aeroallergens in the ambient air of Madrid, Spain. *Int Arch Allergy Immunol* 2002 Jun;128(2):123-9.

Caso clínico. Asma ocupacional por césped

Inmunoterapia para la rinitis alérgica mediante una vacuna de *Ambrosia* conjugada con un agonista del receptor Toll 9

Creticos PS, Schroeder JT, Hamilton RG, Balcer-Whaley SL, Khattignavong AP, Lindblad R, Li H, Coffman R, Seyfert V, Eiden JJ, Broide D, y el grupo de Intolerancia. *N Engl J Med* 2006;355:1445-1455

Caso clínico. Paciente de 51 años con episodios de disnea espontánea sibilante, estornudos, obstrucción nasal y prurito ocular

Recuentos de pólenes y de aeroalergenos de gramíneas (*Trisetum paniceum*) en la atmósfera de Madrid

Referencia

Cabrera M, Martínez-Cócera C, Fernández-Caldas E, Carnés Sánchez J, Boluda L, Tejada J, Subiza JL, Subiza J, Jerez M. *Trisetum paniceum* (wild oats) pollen counts and aeroallergens in the ambient air of Madrid, Spain. *Int Arch Allergy Immunol* 2002 Jun;128(2):123-9.

Palabras clave

Aeroalergenos, rinitis alérgica, asma alérgico, *Trisetum paniceum*, recuentos.

SÍNTESIS

Objetivos del estudio

Cuantificar la actividad alérgica aerovagante de *Trisetum paniceum* en la atmósfera de Madrid y correlacionar estos resultados con el respectivo recuento de pólenes. Valorar la influencia de las variables meteorológicas y de contaminación sobre los alérgenos.

Material y métodos

Recuento de pólenes: Burkard spore trap (Burkard manufacturing Co. Rickmansworth, Herts, U.K.) según metodología existente (fig. 1).

Muestreo de alérgenos: se realizó desde febrero hasta diciembre de 1996 mediante captador de alto volumen Air Sentinel (Air Sentinel, Rochester, MN.) ubicado a 2 m del Burkard. Este dispositivo funciona con un rango de flujo de 1 L/minuto. El tiempo de muestreo fue de 36 horas durante el periodo álgido de pólenes y de 72 horas fuera de estación. Las partículas aerovagantes se impactan en un filtro de politetrafluoroetileno (PTFE, Quan-Tec-Air, Inc., Rochester, MN.) con un índice de efi-

ciencia del 99,9% a partir de 0,3 mm. Terminado el tiempo de muestreo, se guardaban las muestras en bolsas individuales herméticamente cerradas a 4 °C (fig. 2).

Extractos de referencia: preparados en Laboratorios Inmunotek [*Trisetum paniceum* (2,78 mg/ml) y *Platanus hybrida* (1,39 mg/ml) y Leti [*Olea europaea* (2,8 mg/ml)]. Se caracterizaron los extractos por SDS e Immunoblot.

Pool de sueros: muestras individuales con altos títulos de IgE (476 kU/l, Pharmacia CAP System) procedentes de 30 pacientes diagnosticados de polinosis por sensibilización a pólenes de gramíneas en el área de Madrid, con domicilio en un radio de 10 km de los captadores.

Eluido de filtros y cuantificación de los alérgenos:

El medio del filtro es una estructura bilaminada constituida por dos membranas: una de soporte y otra de PTFE. A lo largo de 1996 se recogieron 182 filtros y, tras separar las dos membranas, se realizó extracción de la membrana de PTFE en 1 ml de PBS. La actividad alérgica se cuantificó por ELISA-inhibición calculada con una curva de inhibición de referencia que se estableció con extracto de *Trisetum paniceum*. Esta gramínea es endé-



Figura 1. Colectores de aeroalergenos (Air sentinel) y de pólenes-esporas Burkard seven days recording spore trap, situados en la azotea de nuestro centro (General Pardiñas 116, Madrid) a unos 20 metros de altura desde el suelo de la calle.

Director

Javier Subiza (Alergólogo). Centro de Asma y Alergia Subiza. Madrid

Comité Editorial: Javier Subiza, José Luis Subiza, Concha Barjau, Angélica Feliu, Pilar González, Martha Cabrera

© De los textos: los autores, 2007

Coordinación editorial:  Jarpyo Editores C/ Antonio López Aguado, 4. 28029 Madrid. e-mail: editorial@jarpyo.es. www.jarpyo.es

Update en Alergia está patrocinado por Laboratorios Almirall, S.A.

Depósito Legal: SVR: en tramitación ISSN: 1887-3154

Los datos personales necesarios para poderle entregar este material promocional están recogidos en un fichero cuyo responsable es Laboratorios Almirall S.A, que los utilizará para la gestión comercial únicamente interna. Usted puede ejercitar los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición, simplemente escribiendo a: Laboratorios Almirall S.A., Ronda General Mitre, 151. 08022-Barcelona. Fecha elaboración material: marzo 2007.

Reservados todos los derechos de edición. Se prohíbe la reproducción total o parcial de los artículos, material fotográfico, dibujos o cuadros contenidos en el presente libro, ya sea por medio mecánico, de fotocopia o sistema de grabación, sin la autorización por escrito de los titulares del Copyright.

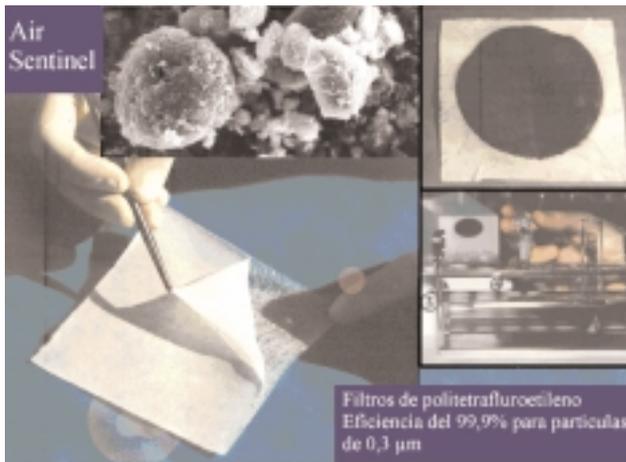


Figura 2. Filtros usados para colectar los aeroalergenos. En la imagen superior puede observarse mediante ME de barrido la presencia de partículas de diferentes tamaños y pólenes en el contenido del filtro.

mica y de gran relevancia clínica en esta área geográfica. La sensibilidad de esta curva fue de 5 ng/ml. Se establecieron controles de especificidad. Para la fase sólida, la concentración de extracto fue de 10 mg/ml. La potencia alergénica se evaluó estableciendo el 50% de inhibición de la recta de regresión obtenida al graficar el porcentaje de inhibición *versus* la cantidad de alérgeno *in test*. La inhibición obtenida con las muestras procedentes de los filtros se extrapolaba a la curva de referencia establecida. El estudio de reactividad cruzada realizado excluyó a contribución potencial de *Olea europaea*, *Platanus hybrida* y *Chenopodium album* a los niveles de aeroalergenos detectados en el estudio.

Análisis estadístico

Regresión lineal y estudio de series temporales; este último análisis se realizó con los promedios semanales de los datos mediante un modelo de regresión dinámica para establecer decalajes entre las variables.

Resultados

Recuento de pólenes

Tras siete años de sequía, se registraron altas concentraciones de pólenes durante el año de 1996 gracias a las lluvias precedentes del periodo otoño-invierno. El periodo álgido de polinización de gramíneas correspondió a la segunda quincena de mayo y primera de junio. Se registraron bajas concentraciones de gramíneas en algunos días soleados a mediados de febrero.

Evaluación de la actividad alergénica

En concordancia con las altas concentraciones de granos, se detectaron altos niveles de alérgenos de gramíneas durante el año de 1996, no sólo durante el periodo de polinización, sino también fuera de él. Se objetivaron dos picos de actividad alergénica de gramíneas importantes: 1 y 1,9 mg/m³ a finales de mayo y julio, respectivamente (fig. 3). El pico mayor de alérgenos ocurrió posteriormente al pico correspondiente de granos, fenómeno que lo han verificado previamente otros investigadores.

Estudio estadístico:

Regresión lineal: actividad alergénica de gramíneas *versus* granos de gramíneas: $r_s: 0,29, p < 0,0004$.

Serie temporales:

El estudio de ST estableció que la presencia de aeroalérgenos de gramíneas se explica por los granos contemporáneos (t: 5,04) y los granos recogidos cinco semanas antes (t: 3,84), estableciéndose un modelo matemático ($r^2: 0,73$) (fig. 4). Este fenómeno ocurrió de forma constante a lo largo de todo el año y puede obedecer a un proceso de degradación natural, dado que la presencia de otras variables meteorológicas y de contaminación (lluvia, humedad relativa, viento, nivel de partículas, O₃, SO₂, NO₂, CO, CH₄) no afectaron su presencia, salvo la temperatura (P = 0,004) y la humedad (P = 0,02).

Conclusiones

Durante los meses de mayo-junio, periodo en que los recuentos de pólenes de gramíneas son máximos en Madrid, también detectamos que los alérgenos de gramíneas en la atmósfera fueron muy altos; sin embargo, llama la atención que estos alérgenos también pueden detectarse antes y después de la estación en momentos en que, por el contrario, los recuentos de pólenes de gramíneas fueron mínimos o ausentes. La persistencia de los alérgenos durante una gran parte del año podría explicar la persistencia de títulos altos de IgE específica frente a gramíneas durante todo el año. La inhalación de estos aeroalérgenos podría contribuir a una inflamación subclínica de las mucosas en periodos aparentemente libres de alérgenos. Estos hallazgos pudieran ser relevantes en algunos pacientes a la hora de valorar su clínica y de establecer el tratamiento más adecuado para ello.

COMENTARIO

En este estudio se detectaron por tanto alérgenos fuera del periodo de polinización, lo que coincide con los resultados de otros estudios para otros alérgenos, como

Actividad alergénica de gramíneas vs. granos de gramíneas

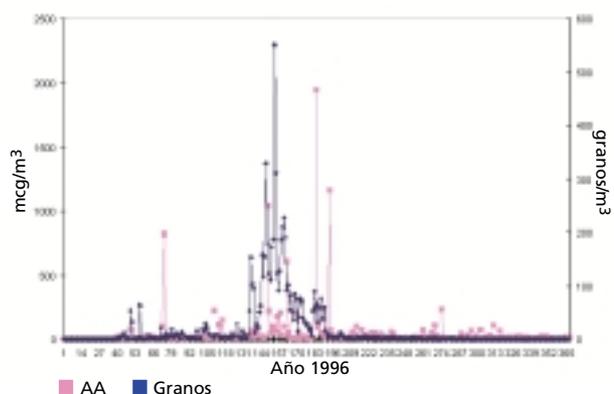


Figura 3. Monitorización de recuentos de pólenes (línea azul) y de aeroalérgenos (línea rosa) de gramíneas en Madrid. Obsérvese la presencia de aeroalérgenos de gramíneas, no sólo durante la estación, sino también antes y después de la misma.

la ambrosía¹, el abedul² y el roble³. En relación a las gramíneas, la mayoría de los trabajos coinciden en la detección de actividad alérgica aerovagante fuera de los periodos álgidos de polinización, sin encontrar correlaciones significativas con la sintomatología de los pacientes^{1,4}, aunque algunos investigadores sí las han verificado⁵. Estas pequeñas partículas alérgicas no parecen ser fragmentos de granos de polen porque éstos son muy resistentes a su ruptura. Se ha constatado que estas partículas pueden originarse de material procedente de las plantas diferente a los granos de polen, como las hojas y los tallos como, por ejemplo, el aerosol de savia que se forma cuando los tallos se cortan⁶. Pueden resultar del desprendimiento de alérgenos de los granos de polen y su posterior dispersión en microgotas de agua en la atmósfera⁵. Otra posibilidad es que los alérgenos de los granos se pueden transferir a otras pequeñas partículas presentes en la atmósfera, como las partículas de diesel⁷. Se ha demostrado también que, en condiciones de humedad o durante las tormentas, los granos de polen pueden romperse por *shock* osmótico y liberar parte de su contenido (gránulos de almidón) a la atmósfera⁸. Asimismo, los orbículos o cuerpos de Ubisch del revestimiento de las anteras pueden ser aerovagantes⁹. Todas estas partículas se encuentran dentro de las dimensiones respirables de tal manera que pueden penetrar muy profundamente en la vía aérea y provocar crisis de asma. Sin embargo, poco se sabe sobre la prevalencia de estas partículas en la atmósfera, su variación geográfica y temporal y su composición química detallada.

Comentario elaborado por
Martha Cabrera y Javier Subiza
Correspondencia: www.clinicasubiza.com

Bibliografía

1. Agarwal MK, Swanson MC, Reed CE, Yunginger JW. Airborne ragweed allergens: association with various particle sizes and short ragweed plant parts. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74: 687-93.
2. Schäppi GF, Suphioglu C, Taylor PhE, Knox RB. Concentrations of the major birch tree allergen Bet v 1 in pollen and respirable fine particles in the atmosphere. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100: 656-61.
3. Fernández-Caldas E, Swanson MC, Pravda J, Welsh P, Yunginger JW, Reed CE. Immunochemical demonstration of red oak pollen aeroallergens outside the oak pollination season. *Grana* 1989; 28: 205-9.
4. Solomon WR, Burge HA, Muilenberg ML. Allergen carriage by atmospheric aerosol. I. Ragweed pollen determinants in smaller micronic fractions. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 72:443-447.
5. Spieksma FThM, Nikkels AH, Dijkman JH. Seasonal appearance of grass pollen allergen in natural pauci-micronic aerosol of various size fractions. Relationship with airborne grass pollen concentration. *Clin Exp Allergy* 1995; 25:234-9.
6. Subiza J, Subiza JL, Hinojosa M, Varela S, Cabrera M, Marco F. Occupational asthma caused by grass juice. *J Allergy Clin Immunol* 1995 Nov;96(5 Pt 1):693-5.
7. Knox RB, Suphioglu C, Taylor P et al. Major grass pollen Lol p 1 binds to diesel exhaust particles: implications for asthma and air pollution. *Clin Exp Allergy* 1997; 27:246-51.
8. Suphioglu C, Singh MB, Taylor Ph et al. Mechanism of grass-pollen-induced asthma. *Lancet* 1992; 339:569-72.
9. Vinckier S, Smets E. The potential role of orbicules as vector of allergens. *Allergy* 2001;56:1129-1136.

Caso clínico Asma ocupacional por césped

Dr. Javier Subiza, Dra. Martha Cabrera
Centro de Asma y Alergia Subiza

Abreviaturas:

ETL: extracto de tallos de *Lolium*.
EPL: extracto de pólenes de *Lolium*

Se presenta el caso de un jardinero sin polinosis que desarrolló asma ocupacional por los alérgenos de jugo de césped suspendidos en el aire durante la poda.

Se trata de un hombre de 25 años que trabajó como jardinero durante 4 años. A los 2 años empezó con cuadro consistente en prurito nasal, hidrorrea, estornudos, tos, sibilancias y dificultad respiratoria. Los síntomas se hicieron tan intensos que, en ocasiones, precisaba atención en urgencias. Estos episodios ocurrían solamente mientras cortaba el césped, trabajo que realizaba por lo menos de 5 a 10 veces al mes. En vacaciones (inclusive en primavera) la gravedad de los síntomas disminuía de forma importante hasta estar completamente libre de síntomas. No fumador ni otra historia de enfermedad respiratoria o alérgica. Tiene un hermano diagnóstica-

do de asma extrínseco. El paciente no tomaba ninguna medicación en el momento de la consulta. Los resultados de la exploración física, los tests de función pulmonar y las radiografías de tórax y senos paranasales eran normales. Sistemático de sangre con 5.500 leucocitos con un 5% de eosinófilos. IgE total de 246 UI/ml. El test de metacolina mostraba una hiperreactividad bronquial leve (PC20: 14 mg/ml de metacolina).

Se preparó un extracto de hojas de gramíneas (ETL) con hojas de *Lolium perenne* (ryegrass) (fig. 2) recogidas por el paciente en el mes de octubre. Las hojas fueron cuidadosamente lavadas en agua antes de licuarlas (1:1 P/V). El EHG se filtró a través de papel de filtro y se esterilizó mediante filtración por Millipore 0,22 mm para obtener una concentración final de 700 mcg/ml mediante Bio-Rad. Igualmente, se preparó un extracto de polen de *Lolium perenne* (EPL) (350 mg/ml de proteína). Ambos extractos se ajustaron a una concentración de 350 mcg/ml.

Figura 1. *Lolium* sp.



El paciente presentó una reacción inmediata positiva con ambos extractos con un control de histamina positivo, un control de solución salina negativo y test cutáneos negativos frente a otros aeroalergenos comunes. En cinco controles no atópicos, los resultados frente a ETL y EPL resultaron negativos. Por el contrario, 4 pacientes control con polinosis presentaron pruebas cutáneas positivas frente a EPL. Dos de estos últimos sujetos con polinosis que presentaban rinitis cuando cortaban el césped también presentaron tests cutáneos positivos frente a ETL.

Se realizó un test de provocación bronquial con ETL. En el día control no se observaron variaciones del FEV₁ hasta las 8 horas posteriores a la inhalación de PBS. Por el contrario, se observó una caída del 49% del valor basal del FEV₁ a los 20 minutos de la provocación con ETL 1:1 P/V. Cinco horas más tarde, se recuperó el FEV₁ al valor basal, pero a las 8 horas tras la provocación, el FEV₁ volvió a disminuir en un 21%. Los resultados de la misma inhalación en dos pacientes con asma intrínseco de control resulta-

Descenso porcentual del FEV₁ (%)

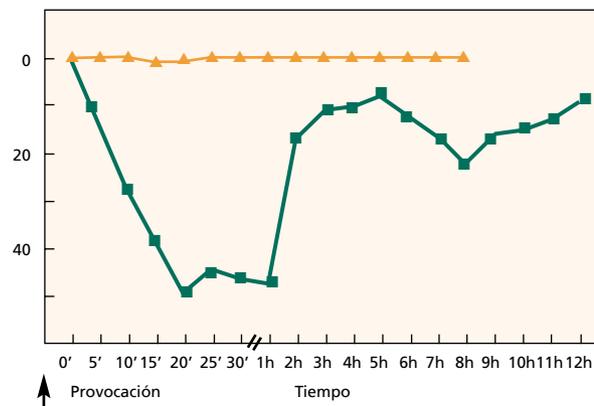


Figura 2. Mediciones del FEV₁ tras provocación bronquial con PBS y extracto de tallos de césped (*Lolium perenne*). Obsérvese cómo, a diferencia del día control, tras inhalación de PBS (▲), se observa tras la provocación con el extracto de césped 1:1 p/v (■) una significativa respuesta dual con predominio de la respuesta inmediata.

ron negativos. Se determinó IgE específica frente a ETL y EPL mediante ELISA e inmunoblot. En el ELISA se objetivó actividad IgE frente a ambos extractos en el paciente. En el inmunoblot, los antígenos mayoritarios del jugo del césped correspondieron a proteínas de alto PM entre 50-80 kD. Estas proteínas se encuentran también, pero de forma minoritaria, en EPL. El antígeno mayoritario del polen de *Lolium perenne* (34 kD) aparece también, pero de forma minoritaria, en el jugo del césped. Estas diferencias podrían explicar, dependiendo del agente sensibilizante (polen o jugo de césped), que los síntomas aparecen tras la exposición a uno, pero no necesariamente frente al otro.

Los síntomas clínicos que presenta este paciente sugieren una naturaleza ocupacional de su proceso asmático, y en el estudio realizado, se ha demostrado que el jugo del césped es capaz de inducir alergia (asma y/o rinoconjuntivitis).

Inmunoterapia para la rinitis alérgica mediante una vacuna de *Ambrosia* conjugada con un agonista del receptor Toll 9

Referencia

Creticos PS, Schroeder JT, Hamilton RG, Balcer-Whaley SL, Khattignavong AP, Lindblad R, Li H, Coffman R, Seyfert V, Eiden JJ, Broide D, y el grupo de Inmunotolerancia. *N Engl J Med* 2006;355:1445-1455

Palabras clave

Inmunoterapia, vacuna, alergia, polen, receptor Toll 9, secuencias inmunoestimuladoras de ADN.

Síntesis

La inmunoterapia frente a enfermedades alérgicas está basada en vacunas de extractos de alergenicos. Se considera que su eficacia depende en gran medida de la inducción en el paciente de una respuesta de linfocitos T cooperadores tipo 1 (Th1). La respuesta Th1 inducida, específica frente al alergeno presente en la vacuna, suprime la de los linfocitos cooperadores tipo 2 (Th2), que es necesaria para mantener la producción IgE y la respuesta alérgica.

En este trabajo los autores realizan un ensayo piloto para valorar la eficacia clínica de una vacuna que contiene uno de los alergenicos principales (Amb a 1) del polen de *Ambrosia* (importante causa de rinitis alérgica otoñal en EE.UU.) conjugado con un agente adyuvante que potencia la respuesta Th1. Este agente es una secuencia de ADN con capacidad inmunoestimuladora. El ensayo clínico (fase 2, randomizado, doble-ciego controlado con placebo) fue realizado con 25 pacientes adultos con rinitis alér-

gica a la *Ambrosia*. Los pacientes recibieron 6 inyecciones semanales del conjugado o la vacuna placebo antes de la primera estación de *Ambrosia* y fueron monitorizados durante las siguientes dos estaciones polínicas.

Los resultados indican que no hubo un patrón de reacciones sistémicas o alteraciones analíticas clínicamente significativas. La vacuna conjugada no alteraba la respuesta de permeabilidad nasal, valorada por la concentración de albúmina en el fluido nasal, tras la provocación nasal con *Ambrosia*. En la primera estación polínica de *Ambrosia*, el grupo activo tuvo una menor puntuación de rinitis en una escala visual analógica ($p = 0,006$) y menor puntuación en la cartilla diaria de síntomas ($p = 0,02$) durante el pico de la estación, que el grupo control. Así mismo, la puntuación global de calidad de vida fue superior en el grupo activo que en el control durante el periodo medio de la estación ($p = 0,05$). La vacuna conjugada indujo sólo un incremento transitorio de IgG específica frente a Amb a 1, pero suprimió el incremento estacional de anticuerpos IgE frente a este alérgeno principal. En los pacientes tratados con la vacuna conjugada se observó una correlación entre la reducción del número de basófilos positivos para IL-4 y la menor puntuación en la escala visual analógica de rinitis ($r = 0,49$, $p = 0,03$). El beneficio clínico de la vacuna conjugada se observó también durante el periodo pico de las siguientes estaciones de *Ambrosia*, con mejoría sobre el placebo en la puntuación de rinitis, escala visual analógica ($p = 0,02$), y síntomas nasales según cartilla diaria ($p = 0,02$). La respuesta de IgE específica estacional fue suprimida de nuevo, sin apreciarse cambios significativos del título de IgE durante la estación de *Ambrosia*.

La conclusión de este estudio piloto es que, con un régimen de sólo 6 semanas de administración de una vacuna conjugada con secuencias de ADN inmunoestimuladoras, se puede conseguir una eficacia clínica de larga duración en el tratamiento de la rinitis alérgica a *Ambrosia*.

COMENTARIO

La vacunación antialérgica con extractos de pólenes es un tratamiento bien establecido para la rinitis y asma bronquial causados por pólenes alérgicos. El beneficio clínico de estas vacunas incluye el descenso en los síntomas y consumo de medicación, así como la mejora en la calidad de vida de los enfermos. También puede evitar nuevas sensibilizaciones y ralentizar la progresión de la enfermedad alérgica. Aunque a lo largo de los años se ha mejorado mucho la seguridad y eficacia de estas vacunas, básicamente están basadas en los mismos conceptos que operan desde su introducción en 1911. El progreso en el conocimiento del sistema inmune ha permitido, sin embargo, poder postular diferentes mecanismos de acción. La visión general sustentada por un gran número de datos experimentales y clínicos es que estas vacunas inducen un cambio de respuesta Th2 (pro-alérgica) hacia Th1, con capacidad de inhibir la primera o, más recientemente, hacia una población T reguladora (Tr1) con capacidad de inhibir tanto Th2 como Th1. Es por ello que se trate de potenciar aún más estas respuestas Th1, o Tr1 en su caso, con objeto de suprimir más eficazmente la respuesta Th2 específica frente a los alérgenos clínicamente relevantes. Con este objetivo se están valorando diferen-

tes adyuvantes, p.ej., adyuvantes Th1, como es el caso del trabajo comentado¹.

Los adyuvantes más clásicos son de origen microbiano, lo cual no es sorprendente si consideramos que el sistema inmunológico ha sido moldeado a lo largo de toda la evolución por la interacción con microorganismos a los que tiene que combatir. Dependiendo del tipo de patógeno, unos mecanismos inmunológicos (p.ej., células citotóxicas) son más eficaces que otros (p.ej., anticuerpos), o viceversa, para montar una defensa antiinfecciosa. Es por ello que unas veces convenga una respuesta Th1 y otras, una respuesta Th2 o Tr1. Hoy se sabe que el que una respuesta se dirija hacia Th1, Th2 o Tr1 depende, en gran medida, de la activación del sistema de inmunidad innato y, en concreto, de la actividad de células dendríticas presentadoras de antígeno sobre los linfocitos T precursores (Th0). Las células dendríticas disponen en su membrana de receptores que reconocen patrones moleculares asociados a patógenos co-nocidos como receptores tipo Toll (TLR = *Toll Like Receptor*). Se conocen diferentes TLR (TLR1 a TLR10), cada uno reconociendo diferentes estructuras: p. ej., el ligando de TLR2 son peptidoglucanos asociados a bacterias Gram positivas, el del TLR4 endotoxina de bacterias Gram negativas (lipopolisacárido) o el del TLR9, el ADN bacteriano (secuencias de ADN no metilado). La exposición de estas células a los ligandos TLR inducen su activación, maduración y migración hacia los ganglios linfáticos donde se va a generar la respuesta inmune de los linfocitos T. En función de la activación que ocurra a través de los diferentes TLR, el patrón de citocinas varía, pudiendo promover respuestas Th1, Th2 o Tr1. Así, por ejemplo, la activación a través de TLR9 induce la producción de IL-12, necesaria para la inducción de IFN-gamma que, a su vez, condiciona una respuesta Th1.

Las secuencias de ADN bacteriano (CpG = deoxycytidylate-phosphate-deoxyguanylate) son el ligando de TLR9. Se conocen también como secuencias inmunoestimuladoras, ya que se descubrieron como las responsables del efecto inmunoestimulador del clásico adyuvante completo de Freund por su contenido en *Mycobacterium*. Hoy día, las secuencias CpG son oligonucleótidos de síntesis. Estos oligonucleótidos se pueden conjugar a proteínas. En el estudio comentado, la conjugación se hace al alérgeno principal (Amb a 1) del polen de *Ambrosia*. El conjugado tendría una doble función: por un lado activar las células dendríticas a través de TLR9 y, por otro, hacer que estas células dendríticas procesen y presenten el antígeno (Amb a 1) a los linfocitos T específicos, a los que se favorecería su diferenciación hacia Th1. Si la respuesta inducida por el conjugado es suficientemente eficaz, se podría acortar la duración de las vacunas antialérgicas (de 3 a 5 años en la actualidad) como parece sugerir el estudio presentado. La activación a través de TLR9 tiene, sin embargo, potenciales riesgos, dado que un número de enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea, esclerosis múltiple y otras) pueden agravarse o inducirse². En el estudio comentado no hay aparición de marcadores de autoinmunidad, como anticuerpos anti-DNA nativo o de cadena simple; sin embargo, como los propios autores indican, es necesario un estudio más amplio para valo-

rar la seguridad, no sólo a corto, sino más a largo plazo. En cuanto a la eficacia, la comparación se ha hecho con placebo, pero hubiese sido más interesante su comparación con la inmunoterapia estándar (sin adyuvante) con objeto de valorar su impacto real. En cualquier caso, es una aproximación racional al tratamiento específico de las enfermedades alérgicas y, en este sentido, es un avance importante. Los futuros ensayos clínicos revelarán en su justa medida si las expectativas de los autores se confirman.

Referencias

1. Creticos PS, Schroeder JT, Hamilton RG, Balcer-Whaley SL, Khattignavong AP, Lindblad R, Li H, Coffman R, Seyfert V,

Eiden JJ, Broide D, Immunotherapy with a Ragweed-Toll-Like Receptor 9 Agonist Vaccine for Allergic Rhinitis. *N Engl J Med* 2006;355:1445-1455

2. Sánchez E, Orozco G, Martín J. Toll-like receptors and human pathology. *Inmunología* 2004; 23:328-338.

Comentario realizado por:

Dr. José Luis Subiza

Especialista en Inmunología

F. E. A. del Servicio de Inmunología Hospital Clínico

San Carlos de Madrid

Director de los Laboratorios Inmunotek

Caso clínico

Paciente de 51 años con episodios de disnea espontánea sibilante, estornudos, obstrucción nasal y prurito ocular

Dr. Javier Subiza

Especialista en Alergología. Coordinador del Comité de Aerobiología de la SEAIC

Director del Centro de asma y alergia Subiza.

Correspondencia: www.clinicasubiza.com

Paciente de 51 años, que acudió a nuestro centro en 1993 porque desde hace unos 6 años sufría episodios de disnea espontánea sibilante que le obligaron en diversas ocasiones a acudir a un servicio de urgencias; se acompañaban, además, de estornudos, obstrucción nasal y prurito ocular. Las pruebas funcionales, en el momento de la consulta, eran normales (septiembre), pero en el test de metacolina se observó un PC₂₀ de 0,9 mg/ml (es decir, dentro rango asmático). Como los síntomas los refería sólo durante la primavera y en la batería de pruebas cutáneas (*prick tests*) realizadas con neuroalergenos habituales, sólo presentaba una positividad para el extracto de pólenes de gramíneas (1ª causa de asma polínico en nuestro medio), se le prescribió una hiposensibilización con un extracto de gramíneas. No obstante, cuando al año siguiente pudimos examinar su cartilla de síntomas (una cartilla donde cada noche el paciente, antes de acostarse, tenía que valorar en una escala de 0-10 la intensidad de sus síntomas de polinosis) observamos con sorpresa que los síntomas de asma aparecieron durante los meses de marzo y abril en lugar de mayo y junio, que es el periodo de polinización de las gramíneas. Comprobamos que los síntomas coincidían claramente con los recuentos de pólenes de *Platanus* (fig. 1), por lo que preparamos un extracto dializado al 1:10 p/v de polen de *Platanus* (entonces no teníamos extractos comerciales disponibles de él). Con el extracto de pólenes de *Platanus* realizamos pruebas cutáneas, provocaciones bronquiales y determinaciones de IgE sérica específica (ELISA), tanto en el paciente como en 2 pacientes asmáticos con un PC₂₀ de metacolina similar al del paciente que usamos como control. La respuesta en los tres tests fue claramente positiva en el paciente pero no en los controles (fig. 2). En ese momento los resultados encontrados fueron de gran interés para nosotros pues nos enseñaron dos hallazgos clínicamente importantes:

- a) Que las correlaciones entre síntomas diarios de polinosis (cartilla de síntomas) y los recuentos de pólenes

(Burkard) nos permiten, en un paciente polisensibilizado diferenciar sensibilizaciones clínicas (en este caso al *Platanus*) de subclínicas (en este caso a gramíneas), algo que en la actualidad utilizamos rutinariamente en nuestro centro para mejorar la eficacia de la inmunoterapia en pacientes polínicos polisensibilizados.

- b) Que el polen de *Platanus* podría ser una causa importante de polinosis, algo que luego se pudo comprobar no sólo en Madrid, sino en varias ciudades de España¹⁻⁴.

Como los síntomas del paciente se prolongaban durante más de cuatro semanas y éstos eran muy intensos, decidimos ensayar una inmunoterapia con un extracto de *Platanus*. Fue preparada en forma *depot* (precipitada en hidróxido de aluminio) y a una concentración de 10.000 UB/ml (Lab. Inmunotek, Madrid). Al pacien-

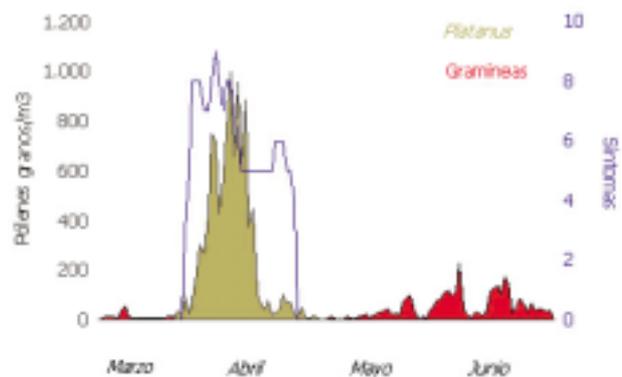


Figura 1. Obsérvese la cerrada correlación entre los síntomas de asma recogidos por el paciente en su cartilla de síntomas (línea azul) y los recuentos de *Platanus* obtenidos durante el mismo periodo. Por el contrario, durante la polinización de las gramíneas (área roja) no presentó síntomas.

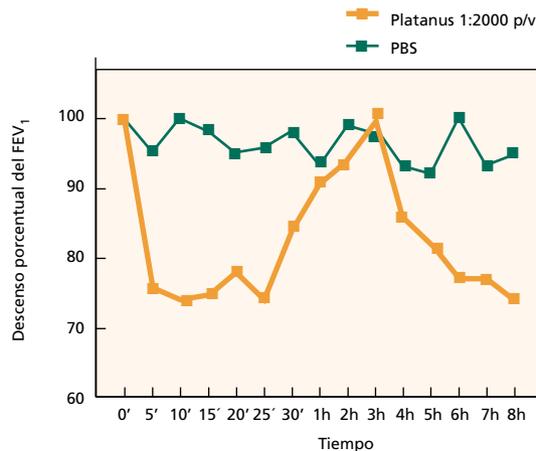


Figura 2. Provocación bronquial con extracto de *Platanus hispanica* 1:2000 p/v. Obsérvese una respuesta inmediata con recuperación espontánea para luego presentar una respuesta tardía (respuesta dual). Por el contrario, durante el día control, tras provocación con PBS no presentó ningún tipo de respuesta.

te se le explicó que como no teníamos ninguna experiencia previa con vacunas alérgicas de pólenes de *Platanus*, la mejor forma de comprobar su eficacia sería observando si los umbrales de reactivación iban disminuyendo con el paso del tiempo. Para ello el paciente tenía que ir apuntando sus síntomas de polinosis en su cartilla diaria y nosotros realizar los recuentos de pólenes de *Platanus* usando el colector Burkard. Se le dio por escrito un tratamiento a seguir (beta agonistas y corticoides inhalados) que debería comenzar sólo ante el inicio de los primeros síntomas de asma. La inmunoterapia se aplicó en dosis mensuales de 1 ml de forma continua sin interrupción, durante 5 años (1996-2000).

Como pueden ver en la figura 3, si bien los síntomas de asma en el año 1995 (antes de la inmunoterapia) aparecieron con sólo recuentos atmosféricos de 18 granos/m³ de aire, estos umbrales aumentaron a 98, 465, 1.585 y 2.830 granos/m³ en los años siguientes y, a partir del año 2000 ya no volvió a presentar síntomas de asma hasta el 2003 en que se le dejó de monitorizar. Puede ser argüido que la mejoría podría deberse a la evolución natural de la enfermedad, pero este hecho nos parece muy poco probable dada la severidad de la misma durante los 6 años previos a la inmunoterapia. Podría ser argüido que no hace falta un tratamiento tan largo para un periodo de síntomas tan corto, pero lo cierto es que el paciente fue el más entusiasmado con el tratamiento específico, ya que su alergia le suponía un menoscabo en su calidad de vida, pues le obligaba a estar siempre pendiente durante la primavera de su medicación antiastmática, esperando la llegada de la polinización del *Platanus*, la cual significaba un comienzo recortado y brusco de sus síntomas respiratorios y siempre en el momento más inoportuno.

La inmunoterapia específica con extractos alérgicos estandarizados se viene utilizando ampliamente en el tratamiento de las enfermedades alérgicas desde los años 50. Numerosos estudios han puesto de manifiesto la eficacia de esta terapia en el tratamiento de enfermedades respiratorias mediadas por IgE, así como en la anafilaxis por veneno

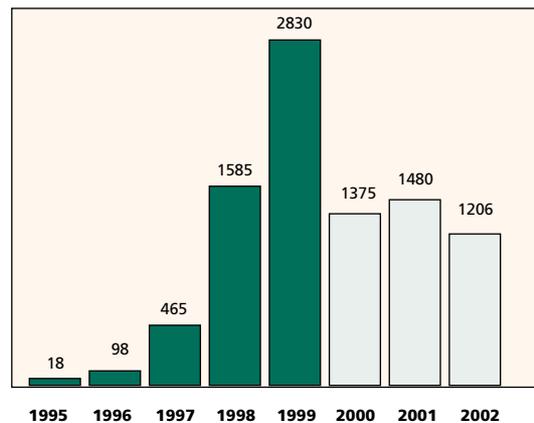


Figura 3. En 1995 el paciente sufrió síntomas de asma con recuentos de *Platanus* de tan sólo 18 granos/m³ de aire. Tras un año de inmunoterapia subió el umbral de reactivación a 98 granos/m³ y así sucesivamente hasta 1999 que fue el último año en que sufrió asma, siendo entonces necesario para reactivarle una concentración de 2.830 granos/m³. Aunque la inmunoterapia se finalizó en el año 2000, la mejoría obtenida persistió durante los 2 años siguientes, sin que se produjeran nuevos episodios de asma durante ningún día de la estación y eso a pesar de que hubo días pico > 1.200 granos/m³.

de himenópteros. En la actualidad se considera como el único tratamiento disponible capaz de modificar el curso natural de la enfermedad alérgica ya que su beneficio se extiende, no sólo durante su aplicación sino además, durante varios años tras su finalización⁵. Además, ha demostrado que en la población infantil, es capaz de disminuir el riesgo en la progresión de la rinitis polínica a asma así como en el desarrollo de nuevas sensibilizaciones^{6,7}. Si bien se ha demostrado su utilidad con diferentes tipos de pólenes (Ambrosia, gramíneas, *Betula*, *Olea*, *Parietaria*, etc.), parece probable que con pólenes de *Platanus*, también lo sea como lo fue en el paciente del caso clínico que hemos presentado.

Bibliografía

1. Subiza J, Cabrera M, Valdivieso R, et al. Seasonal asthma caused by airborne *Platanus* pollen. *Clin Exp Allergy* 1994; 24:1123-1129.
2. Varela S, Subiza J, Subiza JL, Rodríguez R, García B, Jerez M, et al. *Platanus* pollen as an important cause of pollinosis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 748- 754.
3. Valero AL, Rosell A, Amat P, Sancho J, Roig J, Piulats J, Malet. Hipersensibilidad a polen de *Platanus acerifolia*: detección de las fracciones alérgicas. *Rev Esp Alergl Inmunol Cli* 1999; 14: 220-226.
4. Bartra J, Subiza J, Pola J, Feo Brito F y Moral A. Estudio Multicéntrico Polinosis 2003: *Platanus hispanica* (en prensa).
5. Durham SR, Walker SM, Varga EM, et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341:468-475.
6. Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:251-256.
7. Des Roches A, Paradis L, Menardo JL, Bouges S, Daures JP, Bousquet J. Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:450-453.