

# El futuro de la inmunoterapia en la dermatitis atópica canina



*Aunque siguen faltando estudios de validación definitivos y una mejor caracterización de los alérgenos más relevantes, la inmunoterapia específica de antígeno se ha consolidado como tratamiento de elección.*

**D**iversos estudios en humanos y algunos en perros han documentado la eficacia de la inmunoterapia específica de alérgeno (ASIT) en el tratamiento de las enfermedades alérgicas. Actualmente, esta es la única terapia capaz de modificar, o incluso revertir los mecanismos patogénicos, aliviando los síntomas e impidiendo su progresión. La ASIT está, además, desprovista de los potenciales efectos adversos típicamente asociados a la terapia farmacológica a largo plazo. Sin embargo, en lo que a animales respecta, siguen existiendo cuestiones no resueltas. Una de ellas es la referente a las diferencias entre dermatitis atópica (AD) y los síndromes alérgicos respiratorios. Esto es debido a que la mayoría de los estudios en humanos han estado dirigidos a la rinitis y al asma, existiendo evidencia contradictoria sobre su utilidad en la AD. En perros la controversia ha estado ausente debido a que los primeros resultados del tratamiento de la AD canina (CAD) con ASIT fueron positivos, lo que ha conducido a que ésta se haya convertido en una parte fundamental de la terapia multimodal de la enfermedad.

---

### **La relevancia de los biomarcadores como medida objetiva de respuesta es un aspecto muy poco estudiado en veterinaria**

---

#### **Mecanismo de acción de la ASIT**

Los mecanismos por los que la ASIT es eficaz en perros no se conocen con exactitud. Sin embargo, es razonable suponer que son similares a los que operan en humanos; a saber, reducción de la actividad de células inmunitarias efectoras y predominancia de una respuesta linfocítica tolerante de tipo Th1, en oposición a la Th2, que es característica de la enfermedad no tratada. El desplazamiento de Th2 a Th1 se acompaña de un aumento en la proporción de linfocitos T reguladores (Tregs) y de la producción de las citoquinas TGF-beta e IL-10, lo que promueve un incremento de la producción de inmunoglobulina (Ig) G a expensas de la IgE específica de antígeno. La existencia de buena parte de estos mecanismos ya ha sido demostrada en perros.

#### **Eficacia de la ASIT en perros**

Aunque las inyecciones han sido durante décadas el modo más común de administración de la ASIT, la inmunoterapia subcutánea (SCIT) y sublingual (SLIT) se han convertido en preponderantes en la actualidad. En Europa la SCIT viene formulada como extractos de alérgeno precipitado en alumbre, lo que posibilita una liberación lenta y requiere, por tanto, menos inyecciones. Quizás debido a los potenciales efectos adversos asociados a la exposición crónica al aluminio, en algunas regiones del continente el uso de la SLIT ha superado al de la SCIT. Aunque en el pasado los estudios de eficacia de la SLIT han arrojado resultados contradictorios, recientemente la

Organización Mundial de la Alergia ha publicado diversos análisis y artículos de posición que reconocen la eficacia de la SLIT y su superior perfil de seguridad en comparación con la SCIT. Los pocos estudios existentes en la ASIT canina son en su mayoría pequeños, no controlados e incluyen variables que dificultan la interpretación de los resultados. En los dos estudios más representativos la tasa de respuesta fue de al menos el 50%, si bien en uno de ellos la contribución de la medicación concomitante al beneficio de la ASIT no pudo ser evaluada. El elevado coste económico y de tiempo, así como la regulación relativa a los productos biológicos son las principales causas de la ausencia de grandes estudios controlados. Por otro lado, y a diferencia de la ASIT en humanos, siguen faltando protocolos de estandarización para la ASIT canina, lo que resulta en que los veterinarios usen diferentes dosificaciones, extractos y pautas de administración. Los protocolos de administración rápida de la inmunoterapia están siendo utilizados solamente por una pequeña proporción de veterinarios, a pesar de ser prácticamente el único aspecto relativo a la pauta de administración que ha demostrado ser igualmente efectivo que la pauta convencional. Aplicada por los propietarios de los animales, esta pauta ofrece la ventaja de reducir el número de inyecciones, si bien a costa de mayor riesgo. Con respecto a la composición de los extractos, sigue estando abierta la cuestión relativa al número de alérgenos que deben incluir y si las proteasas requeridas deben ser administradas en conjunción con éstos o en inyecciones separadas. Tampoco está claro si la composición del extracto debe estar basada en los resultados de las pruebas intradérmicas o en las serológicas, o en ambas, y si ésta debe ser uniforme o estar basada en los alérgenos predominantes en la región geográfica. De los datos de ensayos clínicos en humanos polisensibilizados se desprende que la ASIT con un único alérgeno predominante es tan eficaz como la basada en múltiples alérgenos. Estos ensayos también han puesto de manifiesto la relevancia de los biomarcadores como medida objetiva de respuesta, un aspecto muy poco estudiado en veterinaria. Desde que se demostrara que el éxito de la ASIT en perros se asocia a un aumento de las concentraciones séricas de IgG1, se ha descrito con mayor detalle la naturaleza y características funcionales de las diferentes subclases de IgG. También se ha demostrado un aumento en la proporción de Tregs y en la producción de IL-10 en perros tratados exitosamente con ASIT. Sin embargo, estos hallazgos no han sido extendidos hasta el punto de poder validar el uso de estos parámetros como biomarcadores de eficacia de la terapia.

---

### **Los polímeros mucoadhesivos facilitan la permanencia del preparado sublingual en la mucosa oral**

---

### Modelos animales

Los modelos de CAD utilizados hasta la fecha presentan notables similitudes con los murinos y humanos, por lo que cabe esperar que la investigación en humanos también arroje luz sobre la enfermedad canina. Entre los avances más importantes en humanos que podrían ser aplicados en veterinaria cabe destacar el uso de alérgenos modificados, tales como los alérgenos recombinantes del alérgeno o de péptidos del mismo. Opciones igualmente prometedoras son la potenciación del efecto del alérgeno mediante adyuvantes inductores de IL-10, el empacado en del mismo en partículas quasi-virales y, en el caso de la SLIT, los polímeros mucoadhesivos que facilitan la permanencia del preparado en la mucosa oral. También se especula con la potencial utilidad de inmunomoduladores como los oligodeoxinucleótidos o los anticuerpos monoclonales, que podrían redirigir la respuesta inmunitaria en la dirección deseada. Los alérgenos recombinantes ofrecen un enorme potencial en veterinaria, ya que su síntesis garan-

tiza uniformidad y no requiere una costosa purificación ulterior. El uso de ésta modalidad con péptidos en lugar de alérgenos enteros permite generar combinaciones que inducen una respuesta equivalente a la del alérgeno nativo pero sin el riesgo de anafilaxis. Ensayos en ratones han demostrado que la ruta de administración puede tener un importante impacto en el éxito de la ASIT. La inyección epicutánea estimula la desensibilización sin inducir reacciones cutáneas o sistémicas. En humanos, la ASIT administrada a dosis minúsculas por vía intra-linfática produce un efecto terapéutico duradero de manera totalmente segura. Este enfoque está siendo actualmente explorado también en perros.

Aunque estudios recientes han puesto de manifiesto que ciclosporina, oclacitinib y el anticuerpo anti-IL-31 controlan bien los síntomas durante periodos prolongados, la necesidad de ser administrados de por vida y la ausencia de efecto sobre la patogénesis de la CAD hacen suponer que la ASIT continuará siendo en el futuro una opción terapéutica de primera línea. 🐾

### En algunas regiones de Europa el uso de la inmunoterapia sublingual ha superado al de la subcutánea

#### Fuente:

*The future of immunotherapy for canine atopic dermatitis: a review. DeBoer DJ. Vet Dermatol. 2017 Feb;28(1):25-e6*

