

Inmunoterapia con un extracto de ácaros en niños menores de cinco años

M. J. Paniagua, M. Bosque, O. Asensio, H. Laramona y M. T. Marco

Unidad de Alergia, Inmunología y Neumología Pediátrica. Hospital de Sabadell. Corporació Parc Taulí. Sabadell. España.

RESUMEN

Antecedentes: La inmunoterapia específica con alergenos es el único tratamiento capaz de modificar el curso natural de las enfermedades alérgicas, siendo más eficaz cuanto más precozmente se inicie. Sin embargo, las recomendaciones de la OMS continúan considerando la edad inferior a 5 años como una contraindicación relativa. Por este motivo se ha revisado un grupo de 22 niños que han iniciado inmunoterapia antes de los 5 años de edad en la unidad de alergia pediátrica hospitalaria.

Métodos y resultados: El grupo está formado por 22 niños diagnosticados de asma bronquial con hipersensibilidad a ácaros domésticos que iniciaron la inmunoterapia antes de los 5 años de edad. En todos ellos se utilizaron extractos estandarizados biológicamente siguiendo pauta convencional subcutánea y control hospitalario. La tolerancia y eficacia de inmunoterapia se evaluaron mediante criterios clínicos. La duración media del tratamiento fue de 16,95 ($\pm 10,12$) meses. Se observaron reacciones adversas locales en 5 niños y sistémicas moderadas en 7 niños. En los niños que llevaban más de 1 año de tratamiento (15 niños) se observó una reducción del número de crisis anuales (de 5,13 a 2,57) y de los ingresos hospitalarios (5 niños antes y 2 niños después). Los requerimientos de tratamiento farmacológico de alivio disminuyeron en 10 niños.

Conclusión: Los datos de este estudio sugieren que la inmunoterapia específica con un extracto de ácaros bajo control hospitalario puede ser iniciada precozmente con buena tolerancia y mejoría clínica.

Palabras clave: Inmunoterapia. Niños menores de 5 años. Alergia a ácaros. Asma bronquial.

Allergol et Immunopathol 2002;30(1):20-24.

INTRODUCCIÓN

La inmunoterapia con alergenos consiste en administrar cantidades gradualmente crecientes de un extracto alergénico a un sujeto sensibilizado para mejorar la sintomatología causada por la exposición a dicho alergeno.

Noon y Friedman introdujeron la inmunoterapia con alergenos para tratar la rinitis alérgica en 1911. Desde entonces, se ha utilizado en el tratamiento de enfermedades alérgicas causadas por alergenos inhalados, y se ha demostrado eficaz en los pacientes con rinoconjuntivitis alérgica y/o asma.

La inmunoterapia con alergenos está indicada en pacientes que presentan anticuerpos IgE específicos frente a alergenos clínicamente relevantes. La justificación de su prescripción depende de la imposibilidad de evitar la exposición al alergeno de una forma eficaz, de la gravedad y evolución de la enfermedad, así como de los requerimientos y respuesta a tratamientos farmacológicos. La inmunoterapia es el único tratamiento que puede modificar el curso natural de las enfermedades alérgicas y en la actualidad se admite que es más eficaz cuanto más precozmente se inicie. Sin embargo, las recomendaciones de la OMS (1, 2) continúan considerando la edad inferior a 5 años

como una contraindicación relativa aunque no existen estudios que la avalen.

Por este motivo se ha considerado oportuno revisar un grupo de niños diagnosticados de asma bronquial con hipersensibilidad a ácaros que han iniciado inmunoterapia antes de los 5 años de edad en la Unidad de Alergología e Inmunología Pediátrica del Hospital de Sabadell (Corporació Parc Taulí) y presentar los resultados obtenidos en cuanto a tolerancia y eficacia clínica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes

El grupo está formado por 22 niños diagnosticados de asma bronquial con hipersensibilidad a ácaros domésticos que iniciaron la inmunoterapia antes de los 5 años de edad (tabla I).

El diagnóstico de asma bronquial se realizó mediante criterios clínicos (3), realizando las pruebas complementarias necesarias para descartar otras enfermedades que cursan con tos y/o sibilancias (hemograma, fórmula leucocitaria, inmunoglobulinas, velocidad de sedimentación globular, radiografía de tórax, prueba de Mantoux, prueba del sudor).

El diagnóstico de hipersensibilidad a los ácaros se realizó mediante pruebas cutáneas (*prick test*) y determinación de IgE específica en suero.

Métodos

Después de un período de observación en el que se valoró el número de ingresos hospitalarios y de crisis asmáticas, así como los requerimientos de tratamiento farmacológico, se procedió a iniciar la inmunoterapia.

Se empleó un extracto de ácaros estandarizados biológicamente (*Dermatophagoides pteronyssimus* y *Dermatophagoides farinae*) según una pauta convencional por vía subcutánea. El tratamiento se efectuó en un área hospitalaria, por personal entrenado, bajo supervisión médica especializada en alergología pediátrica y en un espacio equipado para tratar reacciones sistémicas. La administración de las dosis se inició con una pauta progresiva semanal hasta alcanzar las dosis de mantenimiento recomendadas. Estas dosis se administraron mensualmente hasta finalizar la inmunoterapia.

Antes de cada inyección, se evaluaron el estado general, los síntomas y los cambios recientes efectuados en el tratamiento habitual, así como se

Tabla I
Distribución por edades de los 22 niños incluidos en el estudio

Edad	N.º de niños	Porcentaje
< 3 años	4	18,1
3 años	11	50
4 años	7	31,8
Total	22	100,0

efectuó la exploración física. Esta evaluación tenía el fin de descartar descompensaciones del asma u otras contraindicaciones para la administración de la dosis correspondiente (1, 2). Tras la inyección del extracto, el niño esperaba 30 min en reposo, siguiendo las recomendaciones de la European Academy of Allergy and Clinical Immunology (4), y, en caso necesario, se realizaba tratamiento dependiendo de la sintomatología: medidas locales (hielo,...) o sistémicas (broncodilatadores, antihistamínicos, corticosteroides,...). Pasado este período de tiempo, y antes de remitir al paciente a su domicilio, se repetía la evaluación clínica con el objetivo de comprobar la ausencia y/o resolución de los posibles efectos adversos.

Los parámetros utilizados para valorar la eficacia de la inmunoterapia fueron: la mejoría clínica (reducción del número de crisis y de ingresos hospitalarios) y la reducción de la medicación de recuperación (agonistas β_2 de acción corta y pautas cortas de corticosteroides). Dado que se trata de un estudio retrospectivo, en el momento de ser incluidos para valorar el efecto de la inmunoterapia, no todos los niños llevaban el mismo tiempo de tratamiento hiposensibilizante. Por ello, se seleccionaron para la evaluación de la inmunoterapia sólo los niños que llevaban más de 1 año de tratamiento que fueron 15 pacientes.

La tolerancia de la inmunoterapia fue valorada por un especialista en alergología pediátrica clasificando las reacciones en locales y/o sistémicas (1). Se definió como reacción local cualquier reacción inflamatoria producida en la zona de la inyección con un diámetro superior a 20 mm. Se consideró reacción sistémica aquellos signos y/o síntomas que ocurrían en un lugar diferente a la zona de inyección (p. ej., tos espástica, rinitis, broncoespasmo,...). Según la gravedad, se clasificaron en reacciones inespecíficas, sistémicas moderadas, sistémicas graves y choque anafiláctico.

El número de pacientes disponibles sólo ha permitido realizar un análisis descriptivo de los datos obtenidos, habiéndose calculado para las variables

Tabla II

Duración del tratamiento con inmunoterapia en los 22 niños incluidos en el estudio

Meses de tratamiento	Frecuencia	Porcentaje
< 6	3	13,63
6-12	4	18,18
13-18	7	31,81
19-24	3	13,63
25-30	2	9,09
31-37	3	13,63
Total	22	100

Tabla III

Reducción del número de crisis de asma tras un período mínimo de 1 año de inmunoterapia específica con un extracto de ácaros en los 15 niños estudiados

	Mínimo	Máximo	Media	DE
Crisis/año preinmunoterapia	4	6	5,13	0,83
Crisis/año postinmunoterapia	1	6	2,57	1,33

Tabla IV

Número de ingresos hospitalarios antes y después de un período mínimo de 1 año de inmunoterapia específica con un extracto de ácaros en los 15 niños estudiados

	N.º de ingresos	Frecuencia	Porcentaje
Preinmunoterapia	0	10	66,7
	1	3	20,0
	2	1	6,7
	4	1	6,7
	Postinmunoterapia	0	13
	1	2	13,3

Tabla V

Reducción de los requerimientos de tratamiento farmacológico de rescate para el asma bronquial tras un período mínimo de 1 año de inmunoterapia específica con un extracto de ácaros en los 15 niños estudiados

Tratamiento	Frecuencia	Porcentaje
No modificación	5	33,3
Disminución	10	66,7

Tabla VI

Reacciones adversas observadas en 22 niños con asma bronquial tratados con inmunoterapia específica con un extracto de ácaros

N.º de reacciones por paciente	RA locales		RA sistémicas moderadas	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
0	17	77,3	15	68,2
1	1	4,5	4	18,2
2	1	4,5	2	9,1
3	2	9,1	1	4,5
4	0	0	0	0
5	1	4,5	0	0

cuantitativas la media, desviación típica, valor mínimo y valor máximo y, para las categóricas, las frecuencias y porcentajes.

RESULTADOS

El grupo está formado por 22 niños (17 niños y 5 niñas) diagnosticados de asma bronquial con hipersensibilidad a ácaros que iniciaron la inmunoterapia antes de los 5 años de edad (tabla I).

La media de meses de tratamiento fue de 16,95 ($\pm 10,12$) con un máximo de 37 meses y un mínimo de 2 meses (tabla II).

Los resultados del estudio de eficacia de la inmunoterapia en los 15 pacientes seleccionados se reflejan en las tablas III a V.

Los resultados del estudio de tolerancia de la inmunoterapia en los 22 pacientes incluidos se reflejan en la tabla VI. Las reacciones adversas locales fueron de escasa intensidad, la mayoría coincidió con aumentos de las dosis de la vacuna y fueron fácilmente controlables con la aplicación de hielo en el lugar de la inyección. Las reacciones sistémicas fueron en forma de asma leve y se controlaron con reposo o uso de agonistas β_2 . En ningún caso requirieron interrupción del tratamiento, occasionando únicamente modificaciones en la pauta de administración.

DISCUSIÓN

El asma es una enfermedad crónica con una morbilidad considerable cuya prevalencia está aumentando en muchos países.

Los tratamientos habituales del asma están ideados para suprimir la inflamación de la vía aérea característica de la enfermedad. Ninguno de estos tratamientos es curativo y el asma recurre rápidamente al suspenderlos. Además, ninguna de las terapias habituales va dirigida contra los agentes que podrían causar el asma. La evitación del alergeno se ha propuesto como una medida parcialmente útil, pero a pesar de que se ha demostrado que medidas ambientales estrictas pueden mejorar el control del asma, es probable que su cumplimiento sea difícil para muchos pacientes.

La inmunoterapia alergénica específica ofrece la posibilidad de desviar la respuesta inmune de la reacción alérgica hacia una respuesta menos dañina o más protectora. Sin embargo, el uso de la inmunoterapia como tratamiento en el asma de origen alérgico sigue siendo controvertido.

En 1995 Abramson et al publicaron el primer meta-análisis sobre la eficacia de la inmunoterapia con alergenos específicos en el tratamiento del asma. Estos mismos autores siguieron realizando revisiones sistemáticas de este tema cuyos resultados se hicieron públicos en la Cochrane Library Document (5). Estas revisiones concluían que los sujetos que habían recibido inmunoterapia presentaban menos síntomas de asma, tenían menos probabilidad de deterioro de su asma, requerían menos medicación antiasmática y presentaban una reducción significativa de la hiperreactividad bronquial específica al alergeno. La mayoría de los trabajos de meta-análisis que incluían niños o adolescentes, no se realizaron exclusivamente en esta población, sino que incluían pacientes en un margen de edad amplio, de niños a adultos. Los autores puntualizan, al valorar el efecto de la inmunoterapia sobre la evolución clínica, que los resultados de estudios con niños fueron más homogéneos que en adultos, por lo que su significación en esta población sería más importante.

Sin embargo, ninguno de los meta-análisis publicados hasta el momento analiza por separado los trabajos realizados exclusivamente en niños, ni hace consideraciones relevantes importantes con respecto a los pacientes en edad pediátrica. Las indicaciones de inmunoterapia en niños diagnosticados de asma alérgica serían pues similares a las del adulto (1), es decir:

1. No presentar una forma grave de enfermedad.
2. Presencia de síntomas que no se controlan de forma adecuada mediante la evitación del alergeno y el tratamiento farmacológico.
3. Presencia de síntomas tanto nasales como bronquiales.
4. Rechazo al tratamiento farmacológico a largo plazo.

5. Efectos adversos del tratamiento farmacológico.

A pesar de ello, la normativa sobre inmunoterapia que surgió tras la reunión de expertos en inmunoterapia celebrada en Ginebra en 1997 (1) considera que la edad del paciente por debajo de 5 años, excepto en el caso de alergia a veneno de himenópteros, es una contraindicación relativa para la administración de inmunoterapia. La razones para esta recomendación pueden basarse en que la inmunoterapia en pediatría presenta una serie de consideraciones especiales (6). En primer lugar, existe una dificultad en el diagnóstico diferencial entre el asma y las infecciones virales agudas recurrentes en los niños menores de 4-5 años, lo que repercute en la indicación terapéutica. En segundo lugar, la administración de pautas rápidas de inmunoterapia se asocia con una mayor incidencia de reacciones sistémicas en niños menores de 5 años, desconociéndose también las dosis óptimas de mantenimiento. Por último, la dependencia de la colaboración de los adultos, padres o tutores, para un correcto grado de cumplimentación y adherencia al tratamiento implica la necesidad de una educación familiar.

Por otra parte, el tratamiento precoz con inmunoterapia en niños con enfermedad alérgica puede tener un carácter preventivo modificando la historia natural de la enfermedad, bien previniendo la sensibilidad a nuevos alergenos en pacientes monosensibilizados, o bien previniendo la inflamación pulmonar causada por la exposición a los alergenos (7). además, la administración de inmunoterapia en niños que sólo padecen rinoconjuntivitis alérgica puede evitar la aparición de asma como sugieren los datos obtenidos hasta el momento en un estudio multicéntrico europeo (8). Datos de este estudio obtenidos hasta el momento han mostrado que la inmunoterapia en niños de corta edad es efectiva en términos de disminución significativa del índice de síntomas y del riesgo de desarrollar asma comparado con el placebo sin reacciones adversas graves.

En el presente estudio, aunque se incluye un número reducido de niños, se trata de un grupo formado exclusivamente por menores de 5 años de edad. El estudio observacional de estos pacientes ha permitido constatar una mejoría clínica en forma de disminución del número de crisis anuales, del número de ingresos y de los requerimientos de medicación y, lo que es más importante, una ausencia de reacciones sistémicas graves y/o choque anafiláctico. Estos datos apoyarían la utilidad de la inmunoterapia en pacientes de corta edad con asma alérgica a ácaros cuando se cumplen unas normas adecuadas de administración. Parece clara la necesidad de estudios prospectivos a largo plazo, controlados y

aleatorizados para poder establecer diferencias entre los niños que han recibido únicamente tratamiento farmacológico y los que, además, han recibido inmunoterapia.

La conclusión de este estudio es que los datos clínicos disponibles del grupo de 22 niños menores de 5 años que han recibido tratamiento con inmunoterapia específica con un extracto de ácaros bajo control hospitalario sugieren que este tratamiento puede ser iniciado precozmente en el asma bronquial infantil con una ausencia de reacciones adversas graves observándose también una mejoría en la sintomatología tras 1 año de tratamiento.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a la Dra. García Ortega y al Dr. Gaig Jané la revisión crítica del manuscrito.

SUMMARY

Background: Specific immunotherapy with allergens is the only treatment capable of modifying the natural course of allergic diseases. Although its effectiveness is higher when started in early stages, WHO guidelines still consider age under 5 years as relative contraindication.

A review of a group of 22 children starting immunotherapy before the age of 5 years in a pediatric allergy unit was attempted to assess the effectiveness and safety of this treatment.

Methodology and results: Clinical charts of 22 children with house dust mite asthma starting conventional immunotherapy before the age of 5 years were reviewed. In all cases, biologically standardized extracts and conventional subcutaneous schedules have been used and

administration was performed in a hospital setting. Effectiveness and safety were evaluated by clinical scores.

The average treatment period was 16.95 (\pm 10.12) months. Systemic reactions (moderate) were observed in 7 children and local reactions in 5. Children treated for more than 1 year (15 patients) showed a decrease in the number of yearly acute exacerbations (from 5.13 to 2.57) and in hospital

Correspondence:

M. J. Paniagua Rodríguez
Unidad de Alergia. Hospital Universitario Joan XXIII
de Tarragona
Avda. Dr. Mallafré Guasc, 4
43007 Tarragona. España
Fax: 34 977 224011
E-mail: alergia@hjxxiii.scs.es

admissions (from 5 to 2 children). In 10 patients, drug requirements for bronchial asthma were reduced.

Conclusion: The clinical data of this study suggest that house dust mite specific immunotherapy under hospital control can be begun in young children with good tolerance and clinical improvement.

Key words: Immunotherapy. Childrens younger than 5 years. Bronchial asthma.

REFERENCES

1. Bousquet J, Lockey RF, Malling HJ. WHO Position Paper. Allergen immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998;53(Suppl 44):2-42.
2. Theodoropoulos DS, Lockey RF. Allergen immunotherapy: Guidelines, update, and recommendations of the World Health Organization. *Allergy Asthma Proc* 2000;21:159-66.
3. Warner JO, Naspritz DK. Third International consensus statement on the management of childhood asthma. *Pediatric Pulmonology* 1998;25:1-17.
4. Malling HJ, Weekes B. Immunotherapy. Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 1993;48(Suppl 4):9-35.
5. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *The Cochrane Library*, 2000; Issue 4.
6. Ibáñez Sandín MD. Valoración de los aspectos pediátricos del documento de la OMS y del metaanálisis sobre inmunoterapia. *Allergol et Immunopathol* 2000;28:81-9.
7. Boquete M, Carballada F, Expósito F, González AL. Inmunoterapia preventiva. *Allergol et Immunopathol* 2000;28:89-93.
8. Valovirta E. Capacity of specific immunotherapy in prevention of allergic asthma: The preventive allergic treatment study (PAT). *J Investig Allergol Clin Immunol* 1997;7:369-70.