

## Inmunoterapia con alérgenos para la prevención y el tratamiento de las enfermedades alérgicas respiratorias de la infancia

*Allergen immunotherapy for prevention and treatment of respiratory allergy in childhood*

Comité Nacional de Alergia<sup>a</sup>

En la actualidad, las enfermedades alérgicas respiratorias han alcanzado una prevalencia inusitadamente elevada, con el consiguiente incremento en los costos sanitarios necesarios para su control adecuado.<sup>1-3</sup>

La inmunoterapia (IT) con alérgenos, una modalidad terapéutica tradicional para el tratamiento de las enfermedades alérgicas respiratorias, se ha utilizado por años bajo el más estricto empirismo. Desde hace tres décadas, no obstante, la medicina basada en la evidencia (MBE) aporta certezas sobre sus indicaciones precisas, su eficacia clínica y sus mecanismos de acción; todo ello la aleja de aquella realidad inicial para incluirla entre los tratamientos sostenidos por las recomendaciones emanadas de las mejores evidencias.<sup>4</sup>

El Comité Nacional de Alergia de la Sociedad Argentina de Pediatría, al elaborar este documento de toma de posición, tiene como objetivo principal contribuir a que el pediatra acceda a una información científica precisa, con las mejores evidencias disponibles en la actualidad, acerca de esta valiosa herramienta terapéutica. Con ello se intenta mejorar la interacción entre el pediatra y el espe-

cialista alergólogo, en la elaboración de estrategias conjuntas para un mejor control de las enfermedades alérgicas de nuestros pacientes.

### DEFINICIÓN Y GLOSARIO

La inmunoterapia con alérgenos es la administración repetida de alérgenos específicos a pacientes con afecciones mediadas por IgE. El objetivo es modificar la respuesta inmunitaria e inducir un estado de tolerancia a la exposición alérgica con la consiguiente disminución de los síntomas alérgicos y de las reacciones inflamatorias asociadas con la exposición natural a dichos alérgenos.<sup>5-7</sup> Otras terminologías habitualmente empleadas como sinónimos son "vacunas específicas para alergia", "tratamiento hiposensibilizante" y "de-sensibilización alérgeno-específica".

Alergeno es toda sustancia, principalmente de naturaleza proteica, con capacidad para sensibilizar a individuos genéticamente predispuestos, por su aptitud para unirse a moléculas de inmunoglobulina E (IgE) de la membrana de los mastocitos.

Sensibilización es la activación y proliferación de linfocitos B y T inducida por la exposición a alérgenos,

a. **Autores:** Dr. Ricardo J. Saranz, Dr. Alejandro Lozano, Dra. María E. Cáceres, Dr. Roque G. Arnolt, Dr. Jorge F. Máspero, Dr. César M. Bozzola, Dr. Hugo E. Neffen, Dr. Víctor H. Croce, Dr. Octavio Gualtieri y Dr. Norberto Procopio.

**Colaboradores:** Dr. Víctor Skrie, Dra. Gloria Bandin, Dra. Renée Claeys, Dra. Elsa B. Mindel, Dra. Ofelia Miño, Dr. Jorge García, Dr. Antonio Sánchez Segovia, Dra. Andrea Mariño, Dr. Aldo Cavallo, Dr. Guillermo J. Bustos, Dr. Julio Orellana, Dr. Adolfo Blanco, Dra. Cristina Quinteros, Dra. Andrea Sala, Dra. Laura Sasia, Dra. Marta Sancho y Dra. Karina Salvucci.

Correspondencia:  
Dr. Ricardo J. Saranz:  
rsaranz@arnet.com.ar

Conflicto de intereses:  
Ninguno que declarar.

Recibido: 18-2-10  
Aceptado: 25-2-10

con producción de anticuerpos IgE específicos.

Reacción alérgica, es la consecuencia clínica, con órganos de choque variados, de la liberación de mediadores químicos del mastocito, producto de la unión alérgeno-IgE en la superficie de esa célula.

Extracto alérgico es el producto de la manufactura de alérgenos (únicos o múltiples) que pueden ser usados para la realización de inmunoterapia o pruebas diagnósticas.

### ANTECEDENTES HISTÓRICOS

La inmunoterapia subcutánea (SCIT, por su sigla en inglés) fue introducida en 1911 por Leonard Noon,<sup>8</sup> quien publicó un informe breve sobre la "inoculación profiláctica" del polen de la gramínea *Phleum pratense* a individuos con "fiebre de heno". Los primeros estudios a doble ciego y controlados con placebo sobre SCIT, con pólenes que atestiguaron su eficacia clínica en adultos, se publicaron hacia fines de la década de 1950, y con ácaros en niños con asma alérgica, en 1978, demostrándose mejoría sintomática clínica asociada con reducción de la respuesta tardía inducida por el alérgeno.<sup>9</sup>

La inmunoterapia sublingual (SLIT, por su sigla en inglés) fue introducida en la práctica clínica en Europa en la década de 1970, sin evidencia formal de eficacia; en 1990 se publica el primer estudio aleatorizado controlado con placebo en niños y se afianza esta vía de administración en aquel continente con la llegada del nuevo siglo.<sup>10</sup>

Una serie de documentos institucionales publicados desde 1998 por la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>5</sup> y ACAAI-AAAAI<sup>6,7</sup> aporta parámetros prácticos para el uso de la IT con fines terapéuticos basados en la evidencia científica. Metaanálisis recientes certifican la eficacia clínica de la SCIT y la SLIT en enfermedades alérgicas respiratorias, con fines preventivos y terapéuticos.<sup>11-13</sup>

### VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Tradicionalmente y desde principios del siglo XX se ha utilizado la forma de administración subcutánea (SCIT), cuya vigencia en la actualidad es plena. En la última década, nuevas y cada vez más numerosas evidencias aseguran que la vía mucosa puede ser empleada para la forma de administración sublingual (SLIT); tal proceder ha ganado interés y amplia difusión, principalmente en Europa, lo cual abre un espacio a una forma de aplicación de alérgenos más confortable y segura.<sup>14,15</sup> Esta vía aprovecha las características tolerogénicas presentes en la mucosa oral.<sup>16</sup> Las vías

de administración nasal y oral, inicialmente promisorias, no han sido aún aprobadas por la *Food and Drug Administration* (FDA) para su uso clínico. Con IT oral se han comunicado efectos adversos frecuentes en el tracto digestivo, por lo que aún se debate su utilidad.<sup>7</sup>

### MECANISMOS DE ACCIÓN

Los cambios inmunológicos provocados por la IT son complejos y muchos de ellos aún no están íntegramente dilucidados.<sup>17</sup> La IT subcutánea produce modificaciones inmunológicas con inducción de citoquinas del perfil linfocitario T cooperador 1 (T helper 1 o Th1) y de tolerancia inmunológica manifiesta por una reducción en la respuesta alérgeno específica y la generación de linfocitos T regulatorios CD4+CD15+. No obstante, el efecto de la IT no es dependiente de la reducción de los niveles de IgE alérgeno específica.<sup>7</sup> El aumento de los anticuerpos IgG específicos para alérgenos puede jugar un rol determinante de su eficacia clínica.<sup>17</sup>

La IT produce una reducción en las reacciones alérgicas inmediata y tardía, como consecuencia de la disminución del reclutamiento de eosinófilos, mastocitos y basófilos en piel, nariz, mucosa conjuntival y bronquial luego de la provocación natural por alérgenos.

Con la SLIT, la presentación antigénica tiene lugar en la mucosa oral. Se ha demostrado un aumento en la IgG<sub>4</sub> sérica, pero en menor cuantía que con la SCIT. La inducción de tolerancia se lleva a cabo por células T reguladoras e IL-10 con incremento del TGF-β. Recientes evidencias muestran una estimulación de la regulación de IL-18 y de moléculas de activación linfocitaria (SLAM), lo cual sugiere una mayor actividad de linfocitos Th1 en detrimento de los Th2<sup>18,19</sup> (Figura 1).

### ROL TERAPÉUTICO

La IT ha demostrado eficacia en el tratamiento de la rinitis, la conjuntivitis y el asma de origen alérgico y en la hipersensibilidad a venenos de insectos.<sup>5-7</sup> Existen nuevas evidencias acerca de su potencial utilidad en la alergia alimentaria, pero es aún muy temprano para su recomendación en la práctica clínica. Los datos clínicos son todavía limitados acerca de su efecto beneficioso en el eccema alérgico, pero la investigación en esta área es promisorio;<sup>20</sup> de hecho, puede usarse sin restricción en niños que manifiestan concomitantemente eccema alérgico y síntomas alérgicos respiratorios.<sup>9,21</sup>

El rigor del metaanálisis ha demostrado que la SCIT con alérgenos en el asma leve y moderado,

logra reducir la sintomatología, la hiperreactividad bronquial y el consumo de fármacos específicos.<sup>22</sup> En niños también se ha observado que con el empleo de SLIT se reducen los síntomas y el puntaje de uso de medicación.<sup>23,24</sup>

Revisiones sistemáticas recientes concluyen que el uso de SCIT y SLIT en la rinitis, en niños mayores de tres años, facilita una mejoría del puntaje de síntomas y reducción en el uso de medicamentos, particularmente en la rinitis estacional.<sup>25,26</sup>

### UTILIDAD PREVENTIVA

La SCIT con alérgenos puede prevenir el desarrollo de asma en niños con rinoconjuntivitis por pólenes, con efecto clínico sostenido a largo plazo y evitar nuevas sensibilizaciones en niños con rinitis y asma sensibles a ácaros domésticos.<sup>27-29</sup>

Un reciente estudio abierto de 3 años de duración con SLIT, en niños con rinitis, demostró su capacidad para prevenir nuevas sensibilizaciones y el inicio del asma.<sup>30</sup>

Este potencial preventivo de la IT le otorga el privilegio de ser la única modalidad terapéuti-

ca capaz de modificar la evolución natural de las enfermedades alérgicas en la infancia.<sup>5</sup> Dado que los cambios funcionales respiratorios y la sensibilización a alérgenos en niños con asma persistente pueden ocurrir precozmente en los primeros años de la vida<sup>31</sup> y que la rinitis es un factor de riesgo para el desarrollo de asma,<sup>3,4</sup> se refuerza la recomendación de la IT con alérgenos tan pronto como sea posible en la infancia. La *Tabla 1* muestra la calidad de las evidencias y la fuerza de recomendación que avalan la utilidad de ambas formas de IT.

### INDICACIONES

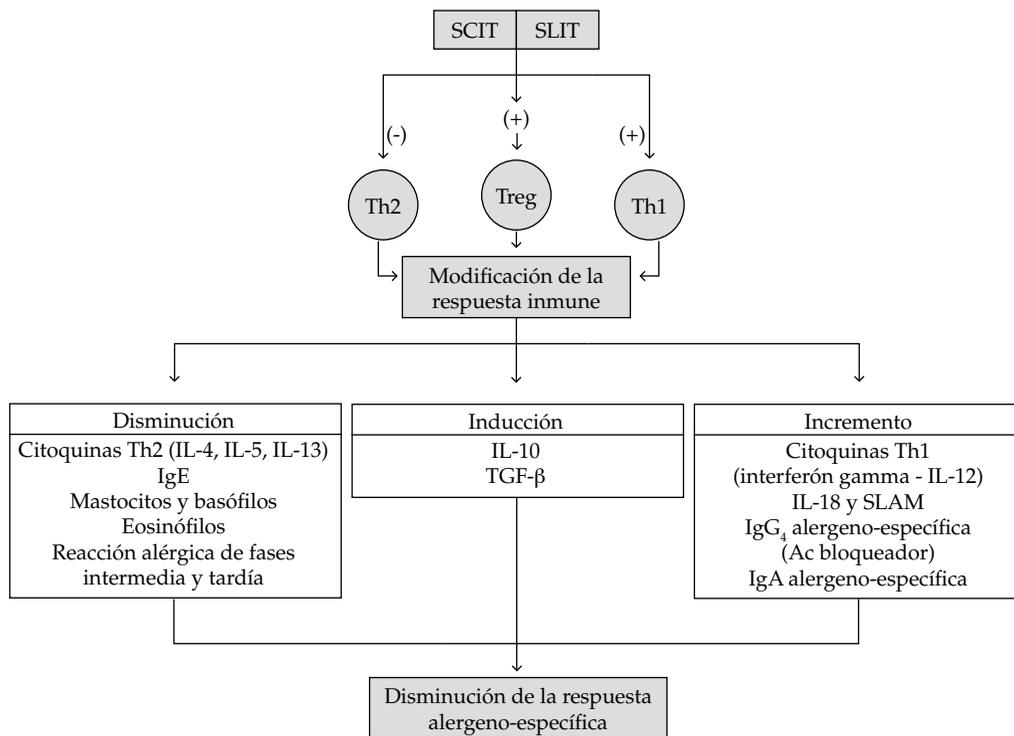
#### Selección de pacientes

Está indicada en niños con rinoconjuntivitis o asma con anticuerpos IgE específicos demostrados frente a alérgenos clínicamente relevantes, ubicuos y de difícil evitación, que se correlacionan con la actividad de la enfermedad ante la exposición.<sup>5-7,21</sup>

#### Evaluación previa

La demostración de la sensibilidad alérgica

FIGURA 1. Cambios inmunológicos inducidos por la inmunoterapia con alérgenos



SCIT: Inmunoterapia subcutánea; SLIT: Inmunoterapia sublingual; (-) Inhibición; (+) Estimulación; Th1: Linfocito T cooperador 1; Th2: Linfocito T cooperador 2; T reg: Linfocito T regulador; IL: Interleucina; SLAM: moléculas de activación linfocitaria; TGF-β: Factor de crecimiento transformante beta.

específica puede hacerse mediante pruebas cutáneas de lectura inmediata (pruebas de dermopunción, *prick test*) o determinación *in vitro* de IgE alérgeno específica, en circunstancias especiales (dermografismo extenso, urticaria y eccema grave, anafilaxia, niños muy pequeños; etc.). La provocación nasal, conjuntival o bronquial sólo se reserva para situaciones excepcionales y debe medirse cuidadosamente la relación riesgo-beneficio del procedimiento.<sup>7,21</sup>

**Indicaciones específicas en rinoconjuntivitis y asma**

- a. Presencia de síntomas producidos predominantemente por exposición a alérgenos no evitables.
- b. Concurrencia de síntomas de rinitis y asma de origen alérgico demostrado.
- c. Cuando los síntomas son producidos por un limitado número de alérgenos. La existencia de polisensibilización no es una contraindicación absoluta para el uso de IT, pero puede disminuir su eficacia cuando se emplean mezclas de alérgenos no adecuadas o por limitación de sus dosis.<sup>32</sup>
- d. Existencia de sensibilidad a pólenes que se prolongan en la estacionalidad.
- e. Intención de reducir la necesidad y los costos del tratamiento farmacológico a largo plazo.
- f. La indicación de IT se refuerza en pacientes no propensos al uso prolongado de medicamentos o que experimentan efectos secundarios indeseables a ellos.
- g. En rinitis alérgica: formas intermitente (moderada y grave) y persistente (leve, moderada y grave).<sup>3</sup>

- h. Asma persistente leve y moderada mediada por IgE; en asma grave o no controlada, sólo debiera usarse IT una vez lograda la estabilidad clínica y funcional respiratoria (FEV<sub>1</sub> >70% del valor predictivo).<sup>33</sup>
- i. La indicación de SLIT se extiende a niños con reacciones adversas sistémicas por SCIT o no complacientes con el uso de la vía inyectable a largo plazo.<sup>3,21</sup>

La indicación de IT debiera considerarse según el fenotipo de enfermedad alérgica y su gravedad, la necesidad de tratamiento sintomático, el riesgo-beneficio del tratamiento, los factores psicosociales y la actitud de los padres frente a la enfermedad y el tratamiento.<sup>21</sup>

Se recomienda el uso de IT como estrategia asociada a la farmacoterapia, el control ambiental de alérgenos relevantes y la educación del niño y su familia.<sup>3,33</sup>

**Selección de alérgenos y reactividad cruzada**

La oportunidad del uso de IT con alérgenos debe ser optimizada mediante el empleo exclusivo de aquellos alérgenos a los que el paciente es específicamente sensible, empleando además extractos estandarizados y de alta calidad.<sup>5-7</sup>

Los diferentes estudios clínicos con SCIT han demostrado eficacia con ácaros (*Dermatophagoides pteronyssinus* y *farinae*), hongos ambientales (*Alternaria sp*, *Cladosporium sp*), epitelio de animales (gato) y pólenes (gramíneas, abedul, cedro, ambrosía).<sup>5-7</sup> Existen evidencias de eficacia de SLIT en niños con rinitis o asma sensibles a pólenes (parietaria, olivo, gramíneas),<sup>3,7</sup> aunque su efecto no es tan concluyente con el uso de ácaros.<sup>34</sup>

Tabla 1. Grados de evidencia de eficacia \* y fuerza de recomendación\*\* de la inmunoterapia con alérgenos subcutánea (SCIT) y sublingual (SLIT) en niños

Efecto	SCIT		SLIT	
	Grado de evidencia	Fuerza de recomendación	Grado de evidencia	Fuerza de recomendación
Eficacia clínica en asma alérgica en niños	Ia	A	Ia	A
Eficacia clínica en rinitis alérgica en niños	Ib	A	Ia	A
Efecto sostenido a largo plazo	Ib	A	IIa	B
Prevención de nuevas sensibilizaciones alérgicas	Ib	A	Ib	A
Efecto preventivo del desarrollo de asma en niños con rinitis alérgica	Ib	A	Ib	A

\* Evidencia Ia. Evidencia obtenida de metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados con control.

Evidencia Ib. Evidencia obtenida de al menos un ensayo clínico aleatorizado con control.

Evidencia IIa. Evidencia obtenida de al menos un estudio con control placebo sin aleatorización.

\*\* Fuerza de recomendación A: Basada directamente en evidencia de categoría I.

Fuerza de recomendación B: Basada directamente en evidencia de categoría II o recomendación extrapolada de evidencia categoría I.

El conocimiento de la reactividad cruzada y la actividad enzimática de los alérgenos es fundamental, puesto que limita la cantidad a utilizarse en un mismo vial con directa implicancia en el éxito terapéutico final.<sup>32,35,36</sup> Asimismo, es prioritario conocer la aerobiología regional y las características de la exposición alérgica del niño en su hábitat hogareño y escolar.

### EDAD DE INICIO

La IT con alérgenos es más eficaz en niños, adolescentes y adultos jóvenes.<sup>7</sup> En general, la SCIT es bien tolerada por los niños. Tradicionalmente, se ha sugerido una eficacia superior en niños mayores de 5 años. No obstante, las ventajas de su utilización por debajo de esa edad deben ser cuidadosamente sopesadas por el especialista actuante, teniendo en cuenta la forma de IT utilizada, la gravedad clínica de la enfermedad y la magnitud de la sensibilidad alérgica del paciente convenientemente individualizado.<sup>21</sup>

El prejuicio de no usar IT debajo de los 5 años por la mayor posibilidad de efectos adversos surge de una recomendación de expertos y no tiene demasiados fundamentos científicos, dado que reacciones indeseables se han observado con formas aceleradas de SCIT que, en la actualidad, son de elección excepcional para uso clínico.<sup>33,37</sup>

El buen perfil de seguridad de SLIT hace promisorio su uso antes de los 5 años, con la posibilidad de lograr cambios precoces en los procesos inmunológicos de sensibilización que ocurren críticamente en los primeros años de la vida.<sup>13,38-40</sup>

### DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

No existe un acuerdo unánime acerca de la duración óptima del tratamiento. La mayoría de los expertos aconseja de 3-5 años para alcanzar y mantener una respuesta clínica favorable.<sup>6,7</sup> La adherencia, cooperación y motivación son especialmente importantes cuando se trata de niños. El cumplimiento y la adhesión pueden ser particularmente críticos en los adolescentes.<sup>7</sup>

La determinación de interrumpir su uso debe ser valorada para cada caso en forma individual, considerando la relación riesgo-beneficio de la decisión basada en la gravedad de la enfermedad, los beneficios clínicos obtenidos y la conveniencia de su continuidad en el contexto terapéutico integral.<sup>7,21</sup>

### EFICACIA

La eficacia de la IT está en directa relación con su indicación correcta y el uso de alérgenos de alta calidad y estandarización. Deberá siempre ser pres-

cripta por especialistas en alergia e inmunología y supervisada por médicos adecuadamente entrenados en el tratamiento de reacciones anafilácticas u otros episodios adversos potencialmente graves.

En los pacientes polisensibilizados deberá evitarse el uso de mezclas incompatibles de alérgenos<sup>35,36</sup> y, en todos los casos, no se debe emplear IT en niños cuya sintomatología es desencadenada predominantemente por gatillos "no alérgicos".<sup>5</sup> La SCIT con alérgenos comienza a brindar un beneficio clínico entre las 8 y 12 semanas de su inicio, con acción sostenida por el tiempo de duración del tratamiento y efecto persistente demostrado hasta 7 años después de su suspensión<sup>29,41</sup> (Figura 2).

La SCIT tiene ventajas comparativas respecto de la SLIT, en cuanto a su eficacia clínica, por datos publicados en población adulta.<sup>17</sup> Un reciente estudio comparativo entre ambas formas de IT en niños alérgicos a ácaros informa una eficacia similar.<sup>42</sup>

### MEDICIÓN DE LA EFICACIA

Los parámetros clínicos habitualmente empleados para evaluar la eficacia del tratamiento con alérgenos por vías subcutánea o sublingual son los síntomas y el consumo de medicamentos.<sup>6,7,21</sup>

La valoración secuencial del puntaje de calidad de vida específica para la enfermedad, las pruebas de función pulmonar y de la hiperreactividad bronquial pueden ser de ayuda adicional. El control mediante los niveles séricos totales de IgE o las pruebas cutáneas con alérgenos no se recomiendan para el monitoreo de los efectos de la IT.<sup>6,7</sup>

### SEGURIDAD

#### Efectos adversos

Ninguna forma de IT está exenta de riesgos. Con la SCIT se han observado reacciones locales (edema e inflamación en el sitio de inyección) y sistémicas (rinorrea, urticaria, angioedema, asma grave y *shock* anafiláctico) con riesgo excepcional de desenlaces fatales.<sup>5,7,43</sup>

La mayoría ocurre dentro de los 30 minutos de la aplicación de la dosis, aunque también pueden producirse reacciones tardías. Un niño con frecuentes reacciones locales incrementa el riesgo de reacciones sistémicas.<sup>21</sup>

La prevalencia de reacciones sistémicas graves varía del 1%, para la forma convencional de SCIT, al 36%, para la forma acelerada de IT, "rush" IT, poco aconsejada actualmente.<sup>7</sup>

La probabilidad de reacciones adversas se relaciona con la sensibilidad alérgica del paciente, la dosis administrada y el uso de extractos modifica-

dos de absorción retardada y se puede disminuir significativamente con la adecuada selección del paciente, el uso de dosis graduales y su utilización por especialistas expertos en el tratamiento de reacciones graves.<sup>7</sup> Los factores de riesgo relacionados con la posibilidad de reacciones adversas a la SCIT se enumeran en la *Tabla 2*.

La mayor ventaja de la SLIT respecto de la SCIT es su seguridad, dado que no se han comunicado efectos adversos fatales o casi fatales, aun con el uso de fórmulas con múltiples alérgenos de pólenes.<sup>44</sup> Las reacciones más comunes incluyen prurito, eritema y edema oral, que por lo general se resuelven espontáneamente en pocos minutos y, en casos menos frecuentes, edema de úvula, urticaria, dolor abdominal y vómitos.<sup>4,21,44</sup> Existen informes aislados de reacciones anafilácticas por SLIT.<sup>21</sup>

**Precauciones**

Las medidas precautorias para evitar o minimizar los efectos adversos por IT se enumeran a continuación:<sup>5,7,45</sup>

- a. Adecuada selección del paciente.
- b. Especial atención en pacientes asmáticos o muy alérgicos.

- c. Evitar o posponer dosis ante inestabilidad clínica.
- d. Monitoreo de uso de nuevas medicaciones (Ejemplo: betabloqueantes).
- e. Dosificación cuidadosa, especialmente en los cambios de concentración del vial.
- f. Ajustar convenientemente la dosis de acuerdo a la estacionalidad del alérgeno empleado.
- g. Identificar tempranamente una reacción adversa.
- h. Discontinuar en pacientes exageradamente reactivos a las dosis administradas.
- i. Controlar al paciente unos 30 minutos, como mínimo, después de la colocación de cada dosis (especialmente de SCIT).

**CONTRAINDICACIONES RELATIVAS Y ABSOLUTAS**

La IT debiera evitarse en el asma grave o inestable, con FEV<sub>1</sub> <70% a pesar del óptimo tratamiento farmacológico, por la mayor posibilidad de efectos indeseables.<sup>5,33</sup> En esa circunstancia, debiera analizarse con mayor énfasis la relación riesgo-beneficio de la indicación.

Es contraindicación absoluta su uso en niños con cardiopatías graves, inmunodeficiencias graves, infecciones crónicas, cáncer y tratamiento con betabloqueantes.<sup>21</sup> La IT debe utilizarse con precaución en niños con retraso mental, alteraciones psicológicas graves y enfermedades metabólicas. Es contraindicación relativa, la coexistencia de eczema atópica grave.

**INMUNOTERAPIA EN SITUACIONES CLÍNICAS ESPECIALES**

Por lo general, la IT puede continuarse durante el embarazo, con la precaución de no incrementar dosis o concentraciones, pero su inicio debiera evitarse en esa situación. En la gravidez debieran extremarse las medidas preventivas de eventuales reacciones adversas sistémicas, como aborto espontáneo, hipoxia fetal o parto prematuro.<sup>7</sup> No existen contraindicaciones para su uso durante la lactancia materna.

La utilización de IT en niños con enfermedades autoinmunitarias e inmunodeficiencias celu-

FIGURA 2. Espectro de efectos de la inmunoterapia con alérgenos

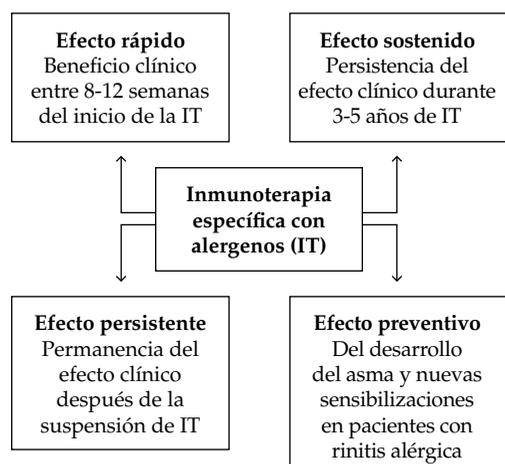


TABLA 2: Factores asociados con reacciones adversas a la inmunoterapia subcutánea (SCIT) con alérgenos

Factores relacionados con el paciente	Factores relacionados con la SCIT
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Asma inestable, grave o con función pulmonar alterada.</li> <li>• Alta sensibilidad alérgica.</li> <li>• Exacerbación estacional de la enfermedad alérgica.</li> <li>• Falta de control después de la administración del antígeno.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alta dosis de alérgenos y uso de antígenos no estandarizados.</li> <li>• Esquemas de dosis aceleradas.</li> <li>• Inicio de nuevos viales o cambios en la concentración.</li> <li>• Errores de dosificación.</li> </ul>

lares o humorales leves o moderadas debiera ser cuidadosamente individualizada.

### RELACIÓN COSTO-EFICACIA

Existe evidencia de que la utilización racional de la SCIT con alérgenos es costo-eficaz.<sup>46</sup> Existe información más limitada para la SLIT.<sup>47</sup> Por lo común, el gasto en IT a largo plazo es menor que el ocasionado por consumo de medicamentos y, más aun, puede contribuir a su ahorro.<sup>12,46</sup>

La indicación de SCIT en pacientes con rinitis y asma coexistentes contribuye a disminuir los costos en fármacos así como de otros gastos, directos e indirectos, ocasionados por estas enfermedades.<sup>46</sup> Esta es una de las principales razones por las cuales este Comité sostiene el uso conjunto de la IT con alérgenos, con las otras estrategias de tratamiento de las enfermedades alérgicas.

### FORMAS FUTURAS

La inmunoterapia sublingual en comprimidos ha sido aprobada en la Unión Europea, pero no por la FDA y no está disponible aún en nuestro medio. La inyección de extracto de ácaros combinado con un oligodesoxinucleótido inmunoestimulador de tipo A (A ISS ODN), en cortos cursos, ha producido un rápido efecto clínico con mejor tolerancia que la SCIT convencional. Un tipo B (B ISS ODN) está en estudio, en seres humanos con alergia a la ambrosía, con similares resultados.<sup>48</sup> En la actualidad se están realizando ensayos con alérgenos recombinantes, únicos o múltiples, con promisorios resultados y mínimos efectos adversos. La de-sensibilización con inyecciones intradérmicas de secuencias de péptidos y la inmunoterapia intralinfática requieren aún mayor desarrollo e investigación para aconsejar su aplicación futura en la práctica clínica.<sup>48,49</sup>

### CUESTIONES POR RESOLVER Y CONCLUSIONES

Las vacunas específicas con determinados alérgenos, de uso casi centenario, han demostrado eficacia clínica incontrastable en enfermedades alérgicas respiratorias, como rinitis-conjuntivitis y asma, de niños y adultos. Su uso debe estar estrictamente reservado al especialista en alergia e inmunología, con conocimiento de sus precisas indicaciones y del riesgo-beneficio de su aplicación.

Algunas cuestiones por resolver podrían contribuir a optimizar los beneficios de esta preciosa modalidad terapéutica. La extensión de su uso a un mayor número de alérgenos, nuevas formas de IT y la determinación de un parámetro objetivo que ayude al monitoreo y certificación

de la eficacia son aspectos que deberá resolver la ciencia en un futuro cercano. Asimismo, son necesarios estudios confirmatorios de la eficacia de la IT en los primeros años de la vida donde ocurren fenómenos inmunológicos y fisiopatológicos clave para el pronóstico final del enfermo alérgico.

La SLIT aporta una promisoriosa, atractiva y segura forma de IT, aunque sus efectos a largo plazo, sus dosis óptimas, sus precisos mecanismos de acción y su relación costo-beneficio debieran ser confirmados por ensayos clínicos bien diseñados en la población pediátrica.

Se necesitan futuros estudios que comparen la eficacia de la IT con medidas de control ambiental de alérgenos y modalidades farmacológicas, como antihistamínicos, esteroides nasales y bronquiales y omalizumab (anti-IgE).

Novedosas formas de IT en desarrollo apuntan a lograr la mayor eficacia en el menor tiempo y minimizan la posibilidad de efectos adversos indeseables.

### Agradecimientos

Los autores agradecen los importantes aportes realizados para la elaboración de este documento a los integrantes del Comité Nacional de Alergia. ■

### BIBLIOGRAFÍA

- Schoenwetter WF, Dupclay L Jr, Appajosyula S, Botteman MF, et al. Economic impact and quality of life burden of allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin* 2004;20:305-317.
- Kocabas CN, Civelek E, Sackesen C, Orphan F, et al. Burden of rhinitis in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2005;40:235-240.
- Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA<sup>2</sup>LEN and AllerGen). *Allergy* 2008;63 (suppl. 86):8-160.
- Passalacqua G, Durham SR. Allergic rhinitis and its impacts on asthma update: allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:881-991.
- Bousquet J, Lockey R, Malling H. WHO position paper: allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998;53 (suppl. 54):1-15.
- American Academy of Allergy Asthma and Immunology / American College of Allergy Asthma and Immunology Joint Task Force on Practice Parameters. Allergen immunotherapy: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90 (suppl.1):1-40.
- Cox L, Li JT, Nelson H, Lockey R. Allergen immunotherapy: a practice parameter second update. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120: s25-s85.
- Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911;(1):1572-1573.
- Norman PS. Immunotherapy: past and present. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:1-10.
- Norman PS. Immunotherapy 1999-2004. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1013-1023.

11. Roder E, Berger MY, de Groot H, van Wijk RG. Immunotherapy in children and adolescent with rhinoconjunctivitis: a systematic review. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:197-207.
12. Compalati E, Panagos M, Tarantini F, Passalacqua G, et al. Specific immunotherapy: state of the art according to current meta-analyses. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;102:22-28.
13. Larenas-Linnemann D. Sublingual immunotherapy in children: complete and update review supporting evidence of effect. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:168-176.
14. Frew AJ. Sublingual immunotherapy. *N Engl J Med* 2008;358:2259-64.
15. Passalacqua G, Pawankar R, Baena-Cagnani CE, Canonica GW. Sublingual immunotherapy: where do we stand? Present and future. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9:1-3.
16. Bozzola CM. Principios de la tolerancia oral. *Arch Alergia Immunol Clin* 2003;34(1):2-5.
17. Pipet A, Botturi K, Pinot D, Vervloet D, et al. Allergen-specific immunotherapy in allergic rhinitis and asthma. Mechanisms and proof of efficacy. *Respir Med* 2009;103:800-812.
18. Moingeon P, Batard T, Fadel R, Frati F, et al. Immune mechanisms of allergen-specific sublingual immunotherapy. *Allergy* 2006;61:151-165.
19. Scadding G, Durham S. Mechanisms of sublingual immunotherapy. *J Asthma* 2009;46:322-334.
20. Novak N. Allergen specific immunotherapy for atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:542-546.
21. Halken S, Lau S, Valovirta E. New visions in specific immunotherapy in children: an iPAC summary and future trends. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19(suppl. 19):60-70.
22. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD001186.
23. Calamita S, Saconato H, Pela AB, Atallah AN. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized clinical trials using the Cochrane collaboration method. *Allergy* 2006;61:1162-1172.
24. Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, Baena-Cagnani CE, et al. Meta-analysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in allergic asthma in pediatric patient 3 to 18 years of age. *Chest* 2008;133: 599-609.
25. Wilson DR, Lima MT, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2005;60:4-12.
26. Penagos M, Compalati E, Tarantini F, Baena-Cagnani CE, et al. Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:(2)141-148.
27. Des Roches A, Paradis L, Menardo JL, Bouges S, et al. 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.
28. Inal A, Altunas DU, Yilmaz M, Karacok GB, et al. Prevention of new sensitizations by specific immunotherapy in children with rhinitis and or asthma monosensitized to house dust mite. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007;17:85-91.
29. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, et al and the PAT investigator group. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy* 2007;62:943-948.
30. Marogna M, Tomassetti D, Bernasconi A, Colombo F, et al. Preventive effects of sublingual immunotherapy in childhood: an open randomized controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101:206-211.
31. Shapiro GG. Among young children who wheeze, which children will have persistent asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:562-564.
32. Nelson HS. Multiallergen immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:763-769.
33. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRAC-TALL consensus report. *Allergy* 2008;63:5-34.
34. Compalati E, Passalacqua G, Bonini M, Canonica GW. The efficacy of sublingual immunotherapy for house dust mites respiratory allergy: result of a GA<sup>2</sup>LEN meta-analysis. *Allergy* 2009;64:1570-1579.
35. Weber RW. Guidelines for using pollen cross-reactivity in formulating allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:219-221.
36. Esch RE. Allergen immunotherapy: what can and cannot be mixed? *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:659-660.
37. Bousquet J, Hejjaoui A, Dhivert H, Clauzel AM, et al. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. III. Systemic reactions during the rush protocol in patients suffering from asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989;82:797-802.
38. Di Rienzo VD, Minelli M, Musarra A, Sambugaro R, et al. Post-marketing survey on the safety of sublingual immunotherapy in children below the age of 5 years. *Clin Exp Allergy* 2005;35:560-564.
39. van Wijk RG. When to initiate immunotherapy in children with allergic disease? Lessons from the paediatric studies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:565-570.
40. Campbell DM. Sublingual immunotherapy for children: are we there yet? Defining its role in clinical practice. *Paed Respir Rev* 2009;10:69-74.
41. Jacobsen L. Preventive aspects of immunotherapy: prevention for children at risk of developing asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87(suppl 1):s43-s46.
42. Antúnez C, Mayorga C, Corzo JL, Jurado A, et al. Two year follow-up of immunological response in mite-allergic children treated with sublingual immunotherapy. Comparison with subcutaneous administration. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:210-218.
43. Windom HH, Lockey RF. An update on the safety of specific immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;8:571-576.
44. Valovirta E, Jacobsen L, Ljorring C, Koivikko A, et al. Clinical efficacy and safety of sublingual immunotherapy with tree pollen extract in children. *Allergy* 2006;61:1177-1183.
45. Canonica GW, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, Bousquet PJ, et al. Recommendations for standardization of clinical trials with allergen specific immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce. *Allergy* 2007;62:317-324.
46. Brügggenjürgen B, Reinhold T, Brehler R, Laake E, et al. Cost-effectiveness of subcutaneous immunotherapy in patients with allergic rhinitis and allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101:316-324.
47. Ciprandi G, Agostinis F, Amoroso S, Ariano R, et al. Economic evaluation of sublingual immunotherapy: an analysis of literature. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2007;39:21-26.
48. Thomas WR. Innovation in immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2009;39:450-454.
49. Akdis M, Akdis CA. Therapeutic manipulation of immune tolerance in allergic diseases. *Nature Rev (Drug Discovery)* 2009;8:645-660.