



Inmunoterapia sublingual en rinitis alérgica y asma en niños de dos a cinco años sensibilizados con ácaros

Olimpio Rodríguez Santos*

RESUMEN

Antecedentes: desde hace más de 10 años se han realizado pruebas de prick a niños desde los 12 meses de edad y a muchos de ellos se les aplicó inmunoterapia sublingual con significativa aceptación por parte de la familia y sin que se reportaran reacciones indeseables.

Objetivo: valorar la eficacia y la inocuidad de la inmunoterapia sublingual en niños.

Pacientes y métodos: se realizó un ensayo clínico en 138 niños con asma o rinitis que tenían prueba de prick positiva a *Dermatophagoides pteronyssinus*, *D. siboney* y *Blomia tropicalis*. Por asignación al azar, 69 recibieron inmunoterapia sublingual, aplicando dos gotas en concentraciones crecientes de 500, 1,000, 2,000, 10,000 y 20,000 unidades biológicas. La concentración de 20,000 se dejó como mantenimiento hasta completar el esquema.

Resultados: de los 138 niños en estudio, los 69 que recibieron inmunoterapia sublingual manifestaron una diferencia en variables con respecto al grupo control, y la asistencia a los servicios de urgencias fue menor en el grupo de estudio que en los controles para un riesgo relativo de 0.39 con un intervalo de confianza de 95% de 0.19, 0.81. El consumo de corticoesteroides fue menor en los tratados para un riesgo relativo de 0.37 e intervalo de confianza de 95% de 0.14, 0.79. Once de los 69 tuvieron reacciones adversas leves y moderadas (8.6 y 7.2%, respectivamente).

Conclusiones: el 84% no tuvo ninguna reacción, por lo que se concluye que la inmunoterapia sublingual con extractos alérgicos de ácaros es eficaz e inocua en el tratamiento del asma y la rinitis alérgica.

Palabras clave: rinitis alérgica, asma, ácaros, inmunoterapia sublingual, eficacia, inocuidad.

ABSTRACT

Background: More than 10 years ago prick tests have been applied to children from the age of 12 months and a lot of them were given sublingual immunotherapy with significant acceptance from family and without undesirable reactions.

Objective: To assess the efficacy and safety of sublingual immunotherapy in children.

Patients and methods: A clinical trial was done in 138 children with asthma or rhinitis and positive prick test to *Dermatophagoides pteronyssinus*, *D. siboney* and *Blomia tropicalis*. Randomly 69 received sublingual immunotherapy, applying two drops in growing concentrations of 500, 1,000, 2,000, 10,000 and 20,000 biological units. The concentration of 20,000 was left as maintenance till completes the scheme.

Results: Out of the 138 children included in the study 69, who received sublingual immunotherapy, showed a difference in variables in relation to control group, and the attendance to emergency services was lower in the study group than in the control one for a relative risk of 0.39 with a 95% confidence interval of 0.19, 0.81. Corticosteroid consumption was lower in patients treated for a relative risk of 0.37 and 95% confidence interval of 0.14, 0.79. Out of the 69 patients, 11 had mild (8.6%) and moderate (7.2%) adverse reactions.

Conclusions: 84% did not have any reaction, thus, sublingual immunotherapy with allergenic extracts of acarus is effective and safe in the treatment of asthma and allergic rhinitis.

Key words: allergic rhinitis, asthma, acarus, sublingual immunotherapy, efficacy, safety.

La inmunoterapia consiste en la administración de dosis crecientes de antígenos vinculados con el proceso alérgico con el propósito de lograr tolerancia inmunológica. Desde 1911 se ha inyectado, pero en los últimos años se produjo una tendencia al uso de la inmunoterapia sublingual en el tratamiento de las enfermedades alérgicas.¹⁻⁴

Una de las causas más frecuentes de alergias respiratorias son las partículas fecales que excretan los ácaros, que pueden quedar suspendidas en el aire y alcanzar la vía respiratoria.

Los ácaros son artrópodos microscópicos que cohabitan con el hombre en el ambiente doméstico, fundamentalmente en el polvo acumulado en las camas,

colchones, ropas, muebles tapizados y alfombras. En Cuba las especies de mayor importancia desde el punto de vista alergénico son: *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides siboney* y *Blomia tropicalis*.⁵

La administración subcutánea de un extracto de ácaros induce respuesta inmunitaria con memoria inmunológica específica de larga duración. Entre sus efectos están la inducción de anticuerpos IgG y particularmente IgG4, reducción de la IgE específica sérica y alteración del equilibrio Th1/Th2, manifestado en la reducción de las citocinas IL-4 e IL-5 o incremento en INF- γ e IL-12.⁶

La inmunoterapia específica contra ácaros se asocia con la producción de IL-10 y de factor transformante de crecimiento beta (TGF- β) cuyo resultado es la menor proliferación de células específicas de alérgeno y menor producción de citocinas. Además, estos factores modifican el perfil de producción de inmunoglobulinas por parte de los linfocitos B hacia la secreción de IgA e IgG4, ambas supresoras de IgE.⁷

Se ha planteado que durante la inmunoterapia sublingual las células de Langerhans (dendríticas) capturan al alérgeno en la mucosa oral y subsecuentemente esas células maduran y migran a nódulos linfáticos proximales. Esos nódulos linfáticos locales pueden favorecer la producción de anticuerpos IgG bloqueadores y la inducción de linfocitos con función supresora. La mayor parte de los estudios que utiliza inmunoterapia sublingual ha reportado incremento en las concentraciones en suero de IgG4 supresora, con un aumento relativamente bajo en comparación con la inmunoterapia con inyecciones, por lo que se demuestra clínicamente y por el mecanismo de

acción la importancia de la investigación que realizamos en nuestro medio, con el propósito de valorar la eficacia e inocuidad de la inmunoterapia sublingual con extractos de ácaros producidos y estandarizados en el país.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se tomó una muestra de 138 niños con edad media de 3 años y 4 meses, 51% con asma y rinitis, 19% con asma y 30% con rinitis del área de salud Previsora y Joaquín de Agüero en Camagüey. A los padres o tutores se les pidió firmar el consentimiento previa explicación y lectura por parte del equipo de salud respecto a la investigación que pretendía hacerse.

Todos los niños de la muestra dieron positivo en la prueba cutánea con prick a uno o más de los extractos alergénicos VALERGEN-DP (*Dermatophagoides pteronyssinus*), VALERGEN-DS (*D. siboney*) y VALERGEN-BT (*Blomia tropicalis*). Todos eran pacientes del equipo de salud y estaban registrados en las áreas mencionadas.

El extracto fue obtenido a partir del cultivo de ácaros de las especies *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides siboney* o *Blomia tropicalis*. El extracto contenía los alérgenos identificados del grupo 1 de 25 kDa (Der p 1, Der s 1) y del grupo 2 de 15 kDa (Der p 2, Der s 2).

Se estandarizaron en unidades biológicas (UB): 10,000 UB/mL indujeron una reacción cutánea de igual tamaño a la que produce una solución de clorhidrato de histamina 10 mg/mL o fosfato de histamina 16.68 mg/mL, en la mediana de los pacientes.

Cada bulbo contenía: 100,000 UB de extracto alérgico. Una vez reconstituido en 5 mL de solución diluyente, cada mL contiene:

| | |
|---------------------------------|--------------|
| • Extracto alérgico | 20,000 UB |
| • Fenol | 4 mg |
| • Seroalbúmina humana | 0.3 mg |
| • Cloruro de sodio | 8 mg |
| • Cloruro de potasio | 0.2 mg |
| • Fosfato de sodio dibásico | 1.2 mg |
| • Fosfato de potasio monobásico | 0.2 mg |
| • Agua para inyección | cs para 1 mL |

* Especialista de segundo grado en alergología. Policlínico Universitario Docente Previsora. Profesor e investigador universitario, Camagüey, Cuba.

Correspondencia: Dr. Olimpio Rodríguez Santos. Calle Heredia, edificio D, apartamento 2 e/ Bembeta y Lugareño, Reparto Boves. Camagüey, Cuba. CP 70100.
E-mail: olimpiors@finlay.cmw.sld.cu, olimpio49@gmail.com
Recibido: marzo, 2008. Aceptado: abril, 2008.

Este artículo debe citarse como: Rodríguez SO. Inmunoterapia sublingual en rinitis alérgica y asma en niños de dos a cinco años sensibilizados con ácaros. Rev Alerg Mex 2008;55(2):71-75. La versión completa de este artículo también está disponible en: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

De los 138 niños 69 recibieron, por asignación al azar, inmunoterapia sublingual con el extracto al cual dieron positivo en la prueba de prick o con una concentración a partes iguales si se trataba de más de un ácaro, durante un periodo de dos años.

Los frascos de 5 mL se prepararon con propilenglicol a razón de 4:1 (4 mL del extracto y 1 mL del vehículo).

Para inmunoterapia sublingual se aplicaron gotas en concentraciones crecientes de 500, 1,000, 2,000, 10,000 y 20,000 unidades biológicas (UB), a razón de dos gotas diarias. La fase de incremento fue al finalizar cada frasco. La concentración de 20,000 UB se dejó como mantenimiento hasta completar el esquema. Los 69 restantes se consideraron controles. Los 138 niños recibieron medicación ajustada a los síntomas con cromoglicato disódico inhalado, salbutamol a demanda, beclometasona inhalada y ketotifeno por vía oral.

Las variables estudiadas fueron: asistencia a servicios de urgencia y consumo de corticoesteroides. Se comprobaron además los efectos secundarios de la inmunoterapia sublingual. Se determinó la fuerza de asociación utilizando el paquete estadístico Epiinfo 2000.

RESULTADOS

De los 138 niños estudiados, los 69 que recibieron inmunoterapia sublingual manifestaron una diferencia en las variables con respecto al grupo control. Esta diferencia se muestra en el cuadro 1, donde la variable asistencia a los servicios de urgencia mostró un valor riesgo relativo (RR) de 0.39 con intervalo de confianza (IC) de 95% de 0.19, 0.81. Para la variable consumo de corticoesteroides el RR fue de 0.37 con IC 95% de 0.14, 0.79.

En el cuadro 2 se aprecia que 11 pacientes de los 69 tratados con inmunoterapia sublingual tuvieron reacciones adversas consideradas como leves y moderadas, 8.6 y 7.2%, respectivamente. El 84% no tuvo ninguna reacción.

Cuadro 2. Efectos secundarios en pacientes tratados con inmunoterapia sublingual

| Clasificación | Número | % |
|---------------|--------|------|
| Leves | 6 | 8.6 |
| Moderados | 5 | 7.2 |
| Sin efecto | 58 | 84.0 |
| Total | 69 | 100 |

DISCUSIÓN

Los resultados de este ensayo clínico controlado y al azar se consideran promisorios para este tipo de inmunoterapia, similares a los que encontraron Di Rienzo y su grupo, quienes trataron a un grupo de niños con inmunoterapia sublingual con mejores resultados que los que recibieron sólo medicamentos.⁸

Silvestri y su grupo terminaron un estudio en niños sin detectar reacciones adversas a inmunoterapia sublingual.⁹ Los pacientes que recibieron inmunoterapia sublingual tuvieron una puntuación más baja de los síntomas con variación en parámetros de la rinoconjuntivitis e incremento significativo de IgG después de 12 meses de tratamiento.¹⁰ En nuestro ensayo clínico controlado y al azar la reacción adversa reportada como leve fue el picor y como moderada el picor y el enrojecimiento de la mucosa oral en menos de 15% del área total de la boca, sin reportarse síntomas sistémicos en ninguno de los pacientes.

Coincidimos con este autor que la inmunoterapia sublingual asociada con medicamentos es una alternativa importante en el tratamiento de la alergia respiratoria; los pacientes tratados de esta manera tuvieron menos exacerbación del asma que el grupo placebo.¹¹ Algunos plantean que se requieren más evaluaciones para recomendar inmunoterapia sublingual como práctica de rutina clínica,¹² aunque en nuestra experiencia y con este y otros resultados consideramos que puede utilizarse, al

Cuadro 1. Variables en los pacientes tratados con inmunoterapia sublingual

| Variable | Riesgo relativo (RR) | IC 95% | Probabilidad (p) |
|------------------------------|----------------------|------------|------------------|
| Servicio de urgencia | 0.39 | 0.19, 0.81 | 0.010 |
| Consumo de corticoesteroides | 0.37 | 0.14, 0.79 | 0.004 |

igual que Frew y Pajno,^{13,14} quienes comprobaron que, después de dos años de inmunoterapia sublingual, decrecieron significativamente los síntomas de asma en los niños sensibilizados a ácaros y la medicación disminuyó en relación con el grupo placebo. Además, Guez y su grupo¹⁵ demostraron que con inmunoterapia sublingual decrecieron los síntomas de rinitis perenne después de 12 meses de tratamiento en el grupo de estudio, no así en el grupo placebo, y no se reportaron reacciones adversas de consideración en los niños y adultos con asma y rinitis tratados con inmunoterapia sublingual.

La inmunoterapia sublingual con ácaros domésticos proporciona un perfil de inocuidad y mejora la función respiratoria y la hiperreactividad bronquial.¹⁶ También es clínicamente efectiva en la rinoconjuntivitis al disminuir la inflamación provocada por los alérgenos por inmunomediación,^{17,18} criterios que fortalecen nuestros resultados.

La inmunoterapia sublingual después de 12 meses de tratamiento reduce los síntomas de rinitis, además, es bien tolerada,¹⁹ sin reportes de reacciones adversas.²⁰

En un estudio multicéntrico las concentraciones de IgE fueron mayores en el grupo placebo que en el que recibió inmunoterapia sublingual; después de 24 meses se redujeron las concentraciones de anticuerpos IgE en el grupo que recibió inmunoterapia sublingual, y después de 12 a 24 meses se incrementaron las concentraciones de IgG y de IgG4. El grupo placebo no sufrió cambios. En los pacientes tratados con inmunoterapia sublingual también aumentaron los valores de CD8+ y disminuyó significativamente la razón CD4+/CD8+.²¹

De acuerdo con 22 ensayos clínicos que incluyeron a 979 pacientes con rinitis alérgica los síntomas y el consumo de medicamentos se redujeron significativamente.²²

En todas las referencias y en un estudio nuestro anterior efectuado en niños de 5 a 15 años se demuestra la eficacia de la inmunoterapia sublingual²³⁻²⁵ y en este ensayo clínico controlado y al azar se esclarece, además de la eficacia, la inocuidad del tratamiento.

REFERENCIAS

- Martínez B, Ayala Mejías S, Molina Quirós C, Colmenero Ruiz M, Sanz Fernández R. Inmunoterapia sublingual en la rinitis alérgica estacional. Revisión en 30 pacientes. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2005;56:112-5.
- Frati F, Sensi L, Di Rienzo V, Senna GE, Incorvaia C, Marcucci F. A model for management of sublingual immunotherapy. *Allerg Immunol (Paris)* 2003;35(2):56-60.
- Canonica GW, Passalacqua G. Noninjection routes for immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(3):437-48.
- Madonini E, Agostinis F, Barra R, Berra A, Donadio D, Pappacoda A, Stefani E, Tierno E. Long-term and preventive effects of sublingual allergen-specific immunotherapy: a retrospective, multicentric study. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2003;16(1):73-79.
- Alergia a ácaros domésticos. Disponible en: <http://www.biocen.cu/>
- Información para médicos. Disponible en: <http://www.biocen.cu/>
- Schmidt Weber CB, Blaser K. T-cell tolerance in allergic response. *Allergy* 2002;(57):762-8.
- Di Rienzo V, Marcucci F, Puccinelli P, Parmiani S, et al. Long-lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a 10-year prospective study. *Clin Exp Allergy* 2003;33(2):206-10.
- Silvestri M, Spallarossa D, Battistini E, Sabatini F, et al. Changes in inflammatory and clinical parameters and in bronchial hyperreactivity asthmatic children sensitized to house dust mites following sublingual immunotherapy. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2002;12(1):52-59.
- Tari MG, Mancino M, Monti G. Efficacy of sublingual immunotherapy in patients with rhinitis and asthma due to house dust mite. A double-blind study. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1990;18(5):277-84.
- Passalacqua G, Canonica GW. Allergen-specific sublingual immunotherapy for respiratory allergy. *BioDrugs* 2001;15(8):509-19.
- Bahçeciler NN, Isik U, Barlan IB, Basaran MM. Efficacy of sublingual immunotherapy in children with asthma and rhinitis: a double-blind, placebo-controlled study. *Pediatr Pulmonol* 2001;32(1):49-55.
- Frew AJ, Smith HE. Sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(3):441-4.
- Pajno GB, Morabito L, Barberio G, Parmiani S. Clinical and immunologic effects of long-term sublingual immunotherapy in asthmatic children sensitized to mites: a double-blind, placebo-controlled study. *Allergy* 2000;55(9):842-9.
- Guez S, Vatrinet C, Fadel R, André C. House dust mite sublingual-swallow immunotherapy (SLIT) in perennial rhinitis: a double-blind, placebo-controlled study. *Allergy* 2000;55(4):369-75.
- André C, Vatrinet C, Galvain S, Carat F, Sicard H. Safety of sublingual-swallow immunotherapy in children and adults. *Int Arch Allergy Immunol* 2000;121(3):229-34.
- Mungan D, Misirligil Z, Gürbüz L. Comparison of the efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy in mite-sensitive patients with rhinitis and asthma—a placebo controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82(5):485-90.
- Bousquet J, Scheinmann P, Guinépain MT, Perrin-Fayolle M, et al. Sublingual-swallow immunotherapy (SLIT) in patients with asthma due to house-dust mites: a double-blind,

- placebo-controlled study. *Allergy* 1999;54(3):249-60.
19. Passalacqua G, Albano M, Fregonese L, Riccio A, et al. Randomised controlled trial of local allergoid immunotherapy on allergic inflammation in mite-induced rhinoconjunctivitis. *Lancet* 1998;351(9103):629-32.
20. Hirsch T, Sähn M, Leupold W. Double-blind placebo-controlled study of sublingual immunotherapy with house dust mite extract (*D.pt.*) in children. *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8(1):21-27.
21. Almagro E, Asensio O, Bartolomé JM, Bosque M y col. Estudio multicéntrico de farmacovigilancia de inmunoterapia sublingual en pacientes alérgicos. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1995;23(4):153-9.
22. Tari MG, Mancino M, Madonna F, Buzzoni L, Parmiani S. Immunologic evaluation of 24 month course of sublingual immunotherapy. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1994;22(5):209-16.
23. Rodríguez Santos OR, Rodríguez VM. Asma bronquial en niños. Inmunoterapia sublingual con *Dermatophagoides pteronyssinus* como alternativa de tratamiento. *Ciencia Pediatría* 2005;25(6):18-21.
24. Wilson DR, Torres Lima M, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2003. Oxford: Update Software.
25. Wilson DR, Torres Lima M, Durham SR. Inmunoterapia sublingual para la rinitis alérgica (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus, número 4*, 2006. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2006 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

XVI Curso Internacional de Inmunología y Padecimientos Alérgicos Julio Cueva

AVAL:

Hospital Juárez de México
American College of Allergy, Asthma & Immunology
Academia Mexicana de Cirugía
Consejo Nacional de Inmunología Clínica y Alergia, AC

FECHA: del 14 al 19 de julio del 2008

SEDE: Auditorio Magno del Hospital Juárez de México

INFORMES: Sociedad de Cirugía del Hospital Juárez de México
Av. Instituto Politécnico Nacional 5160, colonia Magdalena de las Salinas, México, DF
Tel.: 5147-7560 al 69 ext. 322 y 324, 4747-7611.
Fax: 5747-7611 y 5754-4473
E-mail: sch62@prodigy.net.mx, primo65@prodigy.net.mx

Costo: \$800.00

PROFESOR TITULAR: Dr. Daniel Aguilar Ángeles

PROFESOR ADJUNTO: Dr. Gustavo Acosta Altamirano

COORDINACIÓN: Dr. Alejandro Escobar Gutiérrez, Dr. Víctor Zepeda Buitron