

# Inmunoterapia con alérgenos, ¿cuándo y por qué?

Libia Susana Díez Zuluaga<sup>1</sup>, Ricardo Cardona Villa<sup>1</sup>, María Nelly Restrepo Colorado<sup>3</sup>, Jorge Mario Sánchez Caraballo<sup>2</sup>

## RESUMEN

La inmunoterapia específica con alérgenos es el único tratamiento que modifica el curso natural de algunas enfermedades alérgicas como asma, rinitis, conjuntivitis, dermatitis atópica y alergia al veneno de himenópteros. Sin embargo, aún existe cierta controversia respecto a su seguridad y su utilidad clínica. En el presente artículo se presenta una revisión de los mecanismos moleculares, las indicaciones y contraindicaciones de dicha inmunoterapia, y se evalúan su seguridad y eficacia en cada una de estas enfermedades mediante casos ilustrativos y una breve revisión del tema.

## PALABRAS CLAVE

*Alérgenos; Atopia; Asma; Conjuntivitis; Dermatitis; Eczema; Himenópteros; Hipersensibilidad; Inmunoterapia; Modulación; Rinitis*

## SUMMARY

### Allergen immunotherapy, when and why?

Allergen specific immunotherapy is currently the only treatment that modifies the natural course of allergic diseases. Its present indications are asthma, rhinitis, conjunctivitis, atopic dermatitis and hymenoptera venom allergy. However, there still is some controversy regarding its safety and clinical utility. In this article, we present a review about the molecular mechanisms, indications, contraindications, safety and efficacy of immunotherapy in each one of these diseases, by means of illustrative cases.

## KEY WORDS

*Allergens; Allergy; Asthma; Atopy; Conjunctivitis; Dermatitis; Hymenoptera; Immunotherapy; Rhinitis; Sensitization*

---

<sup>1</sup> Alergólogo Clínico, IPS Universitaria, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

<sup>2</sup> Alergólogo Clínico, IPS Universitaria, Universidad de Antioquia. Gerente de proyectos, Fundación para el Desarrollo de las Ciencias Biológicas (FUNDEMEB), Medellín, Colombia.

<sup>3</sup> Alergóloga Clínica, Clínica Medellín, Medellín, Colombia.

Correspondencia: Jorge Mario Sánchez Caraballo; jotamsc@yahoo.com; Ricardo Cardona ricardona@une.net.co

Recibido: diciembre 02 de 2013

Aceptado: febrero 18 de 2014

## RESUMO

### Imunoterapia com alérgenos, quando e por quê?

A imunoterapia específica com alérgenos é o único tratamento que modifica o curso natural de algumas doenças alérgicas como asma, rinite, conjuntivite, dermatite atópica e alergia ao veneno de himenópteros. No entanto, ainda existe certa controvérsia com respeito a sua segurança e sua utilidade clínica. No presente artigo se apresenta uma revisão dos mecanismos moleculares, as indicações e contraindicações de dita imunoterapia, e se avaliam sua segurança e eficácia em cada uma destas doenças mediante casos ilustrativos e uma breve revisão do tema.

### PALAVRAS CHAVE

*Alérgenos; Atopia; Asma; Conjuntivite; Dermatite; Eczema; Himenópteros; Hipersensibilidade; Imunoterapia; Modulação; Rinite*

## INTRODUCCIÓN

Se considera que la inmunoterapia (IT) con alérgenos, denominada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como “*vacunas terapéuticas para las enfermedades alérgicas*” (1), es el único tratamiento capaz de modificar el curso natural de algunas alergias mediadas por IgE. Consiste en la administración de un extracto que contiene alérgenos clínicamente relevantes para un paciente previamente sensibilizado, con el fin de mejorar los síntomas asociados con las exposiciones posteriores al alérgeno causante de su enfermedad, mediante la desviación de la respuesta mediada por IgE y de linfocitos ayudadores Th2 (linfocito *helper* 2) hacia una respuesta no mediada por IgE. Esta administración se puede hacer por diferentes rutas, pero actualmente las que cuentan con mayor soporte científico son la subcutánea y la sublingual. Desde hace tres décadas se vienen haciendo estudios clínicos controlados que validan su uso en la práctica clínica y que han permitido la creación de guías que la recomiendan como una opción efectiva y segura en pacientes con múltiples enfermedades alérgicas (2).

A continuación se describen los mecanismos moleculares de la IT y se presenta una revisión enfocada en

su seguridad y eficacia clínica en el asma, la rinitis, la dermatitis atópica y la alergia a himenópteros, utilizando una serie de casos ilustrativos de pacientes con estas enfermedades a quienes se les ha indicado este tratamiento como parte de su manejo médico.

## MECANISMOS MOLECULARES

La IT ocasiona cambios inmunológicos importantes que ocurren muy temprano en el transcurso del tratamiento y persisten por varios años luego de suspenderlo (3).

Una vez identificada la fuente que produce los síntomas (por ejemplo, ácaros, epitelio de mascotas, granos de polen, etc.), se administra un extracto estandarizado con los alérgenos relevantes para el paciente. A las 2 a 4 semanas de la administración del extracto, se generan linfocitos T reguladores (Treg) específicos productores de interleucina 10 (IL-10) y factor transformante de crecimiento beta (TGF- $\beta$ ), que favorecen el cambio del isotipo IgE al IgG, principalmente la subclase IgG4, la cual compite por el alérgeno con la IgE específica, pero sin tener la capacidad de producir una respuesta inflamatoria, ya que no activa el complemento ni desencadena la degranulación de los mastocitos, sino que actúa como un anticuerpo bloqueador (3,4). Este “bloqueo” tiene varias consecuencias, entre ellas la interferencia con la presentación de alérgenos a los linfocitos B y T (5). Otro anticuerpo con actividad de bloqueo que se aumenta con la administración de la IT es la IgA, que ejerce esta función principalmente en las mucosas (6,7).

En la IT se ha visto aumento de los linfocitos Treg del subtipo FoxP3<sup>+</sup>25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>25<sup>+</sup>, que tienen varios efectos por su contacto con las células presentadoras de antígenos. Uno de ellos es la activación de la indolamina 2,3 dioxigenasa. Esta enzima lleva al catabolismo del triptófano, que las células presentadoras de antígenos requieren en el procesamiento antigénico. Además, los metabolitos que resultan de este catabolismo como la leunurenina tienen un potente efecto inmunosupresor en el ambiente local (8,9). Los Treg también tienen un efecto sobre las OX40, que son moléculas coestimuladoras de la producción de lipopoyetina estromal tímica, que es un potente inductor proinflamatorio; parece ser que la célula Treg por la interacción OX40L/OX40R evita la liberación de mediadores

proinflamatorios preformados en los mastocitos por impedir la entrada extracelular de calcio (10). Estos cambios celulares y humorales tienen como consecuencia la menor producción de citocinas proinflamatorias Th2 y Th17 por parte de las células dendríticas, así como la generación de más IL-10 creando un círculo favorecedor de la tolerancia a los alérgenos que entran al cuerpo (3,9,11).

Junto con estos cambios, suele ocurrir un aumento temporal de la IgE total (12) que, a diferencia de la IgE específica, genera una respuesta policlonal inespecífica con afinidad y especificidad bajas por el receptor de alta afinidad de la IgE, presente en la membrana de los mastocitos y basófilos (4). Otros cambios atribuidos a la IT son la disminución de la expresión de los receptores de histamina HR-1 en los linfocitos y el aumento en el número de receptores HR-2 especialmente en células

Th2, que llevan a una supresión de la secreción de IL-4 e IL-13, y a la producción y proliferación de las células T (13). Se ha observado durante la IT una menor secreción de quimiocinas, por lo que hay una disminución de la infiltración celular en las mucosas, especialmente de eosinófilos, los cuales median la respuesta inflamatoria tardía (14,15).

Como consideración general, los mecanismos por los cuales actúa la IT subcutánea y sublingual son similares; sin embargo, al parecer, en la IT subcutánea la respuesta humoral es mayor que en la ruta sublingual, mientras que en esta última predomina la anergia celular. Estas diferencias parecen estar relacionadas con el sitio de aplicación (16,17). Los efectos propuestos y los cambios cronológicos en el sistema inmune asociados al uso de la IT se presentan en la tabla 1 y la figura 1.

**Tabla 1. Efectos de la inmunoterapia**

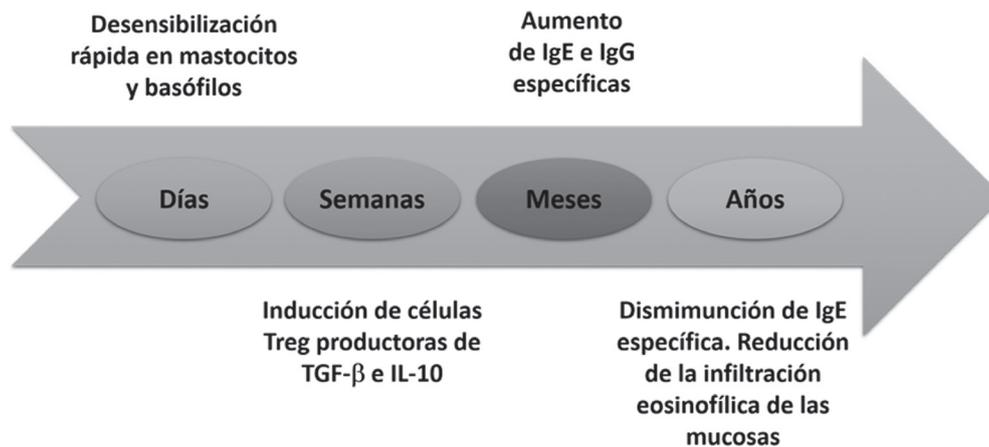
Célula	Efecto
Célula dendrítica*	Disminución de la producción de citocinas inflamatorias Disminución del procesamiento antigénico Desviación a un perfil Th1 Aumento del umbral de activación
Linfocitos T*	Aumento de los Treg Aumento de la producción de IL-10 y TGF- $\beta$ Disminución de las células Th2 Disminución de la proliferación de LT estimulada por alérgenos Disminución de citocinas estimulada por alérgenos Aumento del umbral de activación de los linfocitos T
Linfocitos B*	Aumento del umbral de activación de los linfocitos B productores de IgE Estimulación de los clones productores de IgM e IgG4 alérgeno-específicos
Mastocitos, basófilos y eosinófilos*	Aumento del umbral de estimulación para la infiltración tisular Disminución de la liberación de mediadores Disminución de citocinas proinflamatorias
Respuesta humoral	Disminución parcial de la IgE específica Aumento de IgG1, IgG4 e IgA

\*Expresión de moléculas supresoras como TGF- $\beta$ R, CTLA-4, PD-1, HR2

## UTILIDAD CLÍNICA

La principal indicación para la IT es la demostración de una sensibilización clínicamente relevante en el cuadro clínico del paciente; para eso se requieren

un buen interrogatorio y la demostración de la IgE específica a un alérgeno por pruebas intraepidérmicas (*prick test*) o por técnicas de laboratorio como el InmunoCAP (2,18). Entre los resultados clínicos que se esperan luego de la IT con alérgenos, además



**Figura 1.** La inmunoterapia subcutánea ha mostrado tener efectos desensibilizantes rápidos en los mastocitos y basófilos, con lo que se logra alguna protección de las respuestas anafilácticas en días o semanas. Con el paso de las semanas hay evidencia de la inducción de células T reguladoras que expresan IL-10 y TGF-β. Aproximadamente 2 meses después del comienzo del tratamiento hay un aumento de la IgE específica con un incremento posterior de la IgG específica, particularmente de la IgG4, lo cual precede a la disminución de la IgE específica, que es evidente solo después de 3 a 4 años de tratamiento. Estudios hechos con biopsias de seguimiento varios años después del comienzo de la inmunoterapia han demostrado disminución de la infiltración celular

del alivio sintomático (19) y la reducción del uso de medicamentos, está la prevención de nuevas sensibilizaciones y evitar la progresión de la enfermedad a formas más graves (20). En el estudio PAT (*Preventive Allergy Treatment*) se demostró que la IT en niños menores de 6 años con rinitis disminuía significativamente el riesgo de desarrollar posteriormente asma en comparación con los niños tratados solo con farmacoterapia a pesar de estar controlados de la rinitis (21).

Con frecuencia se hace IT con ácaros del polvo o granos de polen por la poca eficacia de las medidas para evitar estas fuentes (22,23). En la alergia a venenos de himenópteros la indicación absoluta para usarla es la historia de reacciones alérgicas sistémicas graves o locales repetidas en pacientes susceptibles de ser picados nuevamente (24). En el paciente con alergia a epitelios de animales, se indica la IT específica cuando no es posible evitar la fuente (ejemplos: veterinarios o apego familiar) (25). En cuanto a la alergia desencadenada por otras fuentes como esporas de hongos, cucarachas, mosquitos, alimentos o látex, aunque algunos estudios controlados reportan una buena respuesta, su eficacia ha sido menos estudiada que con las fuentes ya mencionadas (26-29).

Ambas rutas de administración han demostrado su eficacia en la alergia a ácaros, granos de polen y epitelios de mascotas; la ruta subcutánea es de acción más rápida y algunos estudios parecen indicar que tiene una mayor eficacia en el caso de alergia a ácaros (30). Sin embargo, también se deben tener en cuenta factores como la seguridad y la comodidad del paciente en cuanto a la ruta de administración, en el momento de escoger una de las dos rutas. La duración de la IT es de 3 a 5 años para que sus efectos perduren incluso luego de 10 años de suspenderla, y se debe evaluar periódicamente su eficacia en cuanto al control de los síntomas y la reducción de los medicamentos controladores.

## SEGURIDAD

Los eventos adversos más comúnmente relacionados con la IT son las reacciones locales que consisten en eritema, habones y/o edema en el sitio de aplicación. La frecuencia (26%-82%) de las reacciones locales varía según el tipo de extracto aplicado, la dosis administrada y otros factores no controlables como el tipo de piel del paciente. Estas reacciones se autolimitan en cuestión de minutos u horas y no se consideran

un riesgo de reacciones más graves, por lo que no es necesario suspender el tratamiento (31). El manejo de las reacciones locales, cuando resultan incómodas para los pacientes, se basa en el uso de antihistamínicos orales y la aplicación de compresas frías (2).

La gravedad de las reacciones sistémicas puede ir desde una simple exacerbación de los síntomas nasales hasta una anafilaxia con compromiso respiratorio y muerte si no se tratan de manera adecuada (32). Las reacciones sistémicas de cualquier grado se presentan aproximadamente en 1 a 20 de cada 10.000 aplicaciones, y el factor de riesgo más importante para desarrollarlas es la administración de la IT en pacientes con asma no controlada, por lo que en ellos no está indicada. La mayoría de las reacciones sistémicas se presentan en los primeros 30 a 60 minutos luego de la aplicación, por lo cual se recomienda vigilancia médica estricta durante este período (33). Los efectos locales y sistémicos son compartidos por ambas rutas de administración, pero la frecuencia de efectos adversos sistémicos con la IT sublingual es significativamente menor que con la subcutánea por lo que su perfil de seguridad es mayor. Como ya se mencionó, en el momento de escoger la ruta de administración se deben tener en cuenta varios factores como seguridad, eficacia y adherencia del paciente.

En lo posible, los pacientes que van a iniciar IT no deben estar recibiendo medicamentos beta-bloqueadores, debido a que estos se han asociado a reacciones más graves o difíciles de tratar por su interferencia con la acción de la adrenalina (epinefrina) requerida en caso de anafilaxia (34). Esto no es una contraindicación absoluta ya que, por ejemplo, en los casos de reacciones sistémicas a la picadura de himenópteros, el riesgo/beneficio está a favor de utilizar la IT aun en pacientes que no pueden suspender los beta-bloqueadores (35).

Finalmente, aunque es bajo el riesgo de efectos adversos graves de la IT, antes de iniciarla se debe informar de ellos a todos los pacientes y obtener el consentimiento informado por escrito, bien sea del paciente mismo o de sus acudientes en el caso de los menores de edad.

## CONSIDERACIONES ESPECIALES

La mayoría de los consensos sugieren que la IT se debe iniciar después de los 5 años, básicamente por

la dificultad para reconocer tempranamente las reacciones sistémicas en los niños y para poder tener una caracterización clara de la enfermedad. Sin embargo, en ciertos casos, teniendo en cuenta la historia clínica del paciente, el alergólogo puede plantear su comienzo antes de los 5 años (36,37). En el caso de los adultos, no existe un límite superior de edad para iniciarla (38).

Las enfermedades autoinmunes y las inmunodeficiencias no son contraindicación para el uso de la IT; sin embargo, el beneficio de este tratamiento se debe considerar frente a los riesgos en cada paciente (2). No es recomendable iniciar la IT en mujeres embarazadas, pero si ya la venían recibiendo antes del embarazo, no es necesario suspenderla (39).

## PRIMER CASO CLÍNICO (ASMA)

Mujer de 47 años, con historia personal de asma desde los 37 años y rinitis alérgica intermitente leve desde los 40. En tratamiento farmacológico con formoterol/budesonida inhalador 4,5/160 µg un *puff* cada 12 horas, montelukast 10 mg y furoato de mometasona nasal cada 24 horas. Se hizo estudio alergológico y se demostró sensibilización a ácaros (*Dermatophagoides farinae* y *Dermatophagoides pteronyssinus*), por lo que se decidió iniciar la IT. Después de la octava dosis la paciente pasó de requerir salbutamol al menos una vez a la semana a no requerirlo como rescate por un período mayor de tres meses. Actualmente se encuentra en fase de desmonte de los medicamentos y los síntomas nasales están controlados.

Los estudios que evalúan la eficacia de la IT en el asma tienen más de 50 años. Recientemente se han publicado diferentes metaanálisis que sustentan su eficacia; el primero fue el de Abramson en 1995, que recolectó todos los estudios publicados entre 1954 y 1990 (40). Recientemente, Abramson hizo un nuevo metaanálisis con 81 estudios controlados (22), 42 de los cuales usaron IT para ácaros, principal fuente de alérgenos en la región del trópico en pacientes con diagnóstico de asma. Estos metaanálisis concluyeron que la IT en el asma produce una reducción importante de los síntomas y del uso de medicamentos. Zielen y colaboradores observaron que luego de dos años de IT subcutánea, había una reducción significativa de casi 50% en la dosis de esteroides inhalados

al comparar con un grupo control; además se observó una tendencia a mejorar la función pulmonar (41). Se han encontrado resultados similares con la IT sublingual (42,43).

La prevención de nuevas sensibilizaciones es otro desenlace esperado con el uso de la IT, esto ayuda a prevenir exacerbaciones en el paciente. En un estudio se comparó a 7.182 pacientes monosensibilizados, con diagnóstico de rinitis y/o asma, tratados con IT subcutánea por 4 años, con 1.214 pacientes control tratados con medicamentos controladores y de rescate; 68% de los pacientes del grupo control habían desarrollado una o más nuevas sensibilizaciones, comparados con 27% en los pacientes que recibieron IT (44,45). En otro estudio, tres años después de haber terminado la IT, 75% de los pacientes del grupo control y 25% de los del grupo activo habían desarrollado una nueva sensibilización (20). La IT ha demostrado su seguridad y eficacia en pacientes con asma, lo que nos lleva a concluir que se debe incluir en el manejo inicial de la enfermedad y no dejarla como una alternativa para cuando han fallado otros tratamientos, ya que el uso de medicamentos y la IT no son mutuamente excluyentes.

## SEGUNDO CASO CLÍNICO (RINITIS ALÉRGICA Y CONJUNTIVITIS)

Paciente de 11 años con rinitis persistente moderada/grave que se inició a los 5 años de edad. Desde los 7 años viene recibiendo esteroides nasales y antihistamínicos con mejoría de los síntomas, pero con recaídas fuertes y frecuentes cuando se olvida de utilizar el medicamento o intenta suspenderlo. Ha presentado sangrado nasal ocasional secundario a errores en la técnica del uso del dispositivo nasal y al uso crónico del mismo. En algunas ocasiones (en promedio dos por año) recibió cursos de antibióticos orales por rinosinusitis. A los 9 años asistió por primera vez al Servicio de Alergología Clínica y se demostró sensibilización a ácaros (*D. farinae* y *D. pteronyssinus*) y a epitelio de perro. Se decidió iniciar la IT para ácaros (*D. farinae*, *D. pteronyssinus*). A los 12 meses de estarla recibiendo, el uso de los antihistamínicos pasó de ser diario a requerirlo solo en caso de exacerbaciones y se disminuyó a la mitad la dosis del esteroide nasal. Durante el segundo año de IT el paciente no presentó nuevos cuadros de rinosinusitis y en los últimos cuatro

meses ha utilizado solo de forma ocasional el esteroide nasal y los antihistamínicos orales.

La rinitis alérgica anteriormente llamada "fiebre del heno" fue la enfermedad que motivó el nacimiento de la IT, ya que las primeras descripciones hechas por Noon y Freeman en 1911 fueron para el tratamiento de síntomas nasales estacionales desencadenados por la exposición al polen de hierbas (46,47). Recientemente un metaanálisis de Cochrane que incluyó 51 ensayos clínicos con asignación aleatoria (RCT, por la sigla en inglés de *randomized control trials*), con un total de 1.645 pacientes en el grupo activo, tratados con una gran variedad de alérgenos estacionales halló una diferencia significativa a favor del grupo de pacientes tratados con IT frente a los controles, y una reducción en la necesidad de medicamentos, con un efecto moderado para ambas medidas pronósticas (23). Resultados similares se han encontrado cuando la IT se hace por la ruta sublingual (48-52).

La conjuntivitis alérgica es una enfermedad fuertemente ligada a la rinitis alérgica (RA), aproximadamente el 90% de los pacientes con RA experimentan síntomas oculares (53). Es importante anotar que la mejoría de estos últimos no ha sido tenida en cuenta como desenlace primario en los estudios que evalúan la efectividad de la IT en la rinitis alérgica, pero hay trabajos que resaltan el beneficio significativo sobre ellos tanto de la IT subcutánea (23) como de la sublingual; con respecto a esta última, un metaanálisis agrupó 42 RCT, 41 de los cuales evaluaron el efecto de la IT en los síntomas oculares en pacientes con rinoconjuntivitis; se concluyó que esta terapia es efectiva en la mejoría de los signos y síntomas oculares, y a la misma conclusión llegó un estudio en pacientes con solo conjuntivitis (54).

## TERCER CASO CLÍNICO (DERMATITIS ATÓPICA)

Paciente de 11 años con dermatitis atópica que se inició a los 3 meses de vida, rinitis desde los 3 años y asma desde los 6 años. Sensibilizado a ácaros (*Blomia tropicalis*, *D. farinae* y *D. pteronyssinus*), excrementos de paloma, cucarachas, epitelio de perro y camarón, con IgE total de 3.370 KU/L.

Desde hacía 8 años venía recibiendo esteroides y tacrolimus tópicos con mejoría parcial de los síntomas, pero con frecuentes recaídas consistentes en aumento

del prurito y del número de placas eczematosas, tratadas en ocasiones con esteroides orales (5 ciclos en el último año) y con otros inmunomoduladores como azatioprina (8 meses), fototerapia (64 sesiones) y cursos repetidos de antibióticos orales con poca respuesta clínica.

En la primera evaluación por Alergología Clínica presentaba afectación del 78% de la superficie corporal y un SCORAD (*SCORing Atopic Dermatitis*-) de 63. Se decidió continuar con un esteroide tópico de mediana potencia y una crema emoliente y se inició IT a ácaros (*D. farinae* y *D. pteronyssinus*). A los 9 meses de tratamiento con IT específica se suspendió el uso del esteroide tópico sin que se presentaran exacerbaciones y solo requirió un ciclo de esteroide oral. Al año de iniciar la IT no presentaba eczema activo, y el SCORAD era de 13.

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria frecuente en los menores de 5 años caracterizada por prurito intenso, xerodermia y eczema recurrente. Si bien está claro que en su desarrollo intervienen diferentes componentes de la respuesta inmune Th1, existe evidencia convincente de que los alérgenos juegan un papel relevante en el inicio y el agravamiento de la enfermedad en la mayoría de los pacientes (55). La DA suele iniciarse en la infancia y tiende a resolverse durante ella. Sin embargo, un 15% de los pacientes presentan síntomas de difícil tratamiento, que se prolongan en el tiempo y tienen poca respuesta al manejo convencional, lo que afecta de manera importante su calidad de vida. Debido a esto, muchas veces es necesario iniciar tratamiento con esteroides sistémicos u otros inmunosupresores que pueden tener efectos adversos graves (56). Recientemente se han publicado algunos trabajos, con resultados variables, sobre el efecto de la IT en la DA (57,58). Estudios en pequeños grupos de pacientes con DA han hallado que la IT, sea subcutánea o sublingual, es bien tolerada en la mayoría de los pacientes y produce mejoría clínica (59-61). En la mayoría de los estudios la mejoría de los síntomas se ha visto en pacientes con formas leves o moderadas de DA, aunque en un estudio multicéntrico llevado a cabo en el 2006 el mayor beneficio terapéutico se encontró en los pacientes con un SCORAD mayor de 40, que incluye pacientes graves (61). Otro estudio mostró que los cambios en la respuesta humoral, como la disminución de la IgE y el

aumento de la IgG4, eran más significativos en los pacientes con DA grave y se relacionaban con la mejoría clínica (59). En un estudio reciente, nuestro grupo evaluó 61 participantes, 30 con IT y tratamiento farmacológico y 31 solo con este último durante un año de seguimiento prospectivo. Los 30 pacientes con IT con ácaros presentaron mejoría significativa de los síntomas y reducción importante del área corporal afectada a partir del primer trimestre de tratamiento, las cuales se mantuvieron durante el año de seguimiento en comparación con el grupo que recibió solo manejo farmacológico. Además, se observó un aumento del anticuerpo IgG4 específico para *Der f 1* y *Der p 1* lo que ha sido asociado con un efecto inmunomodulador protector; también se observó una disminución significativa en el uso de medicamentos, especialmente en la necesidad de esteroides orales (62).

Con base en los estudios actuales del tema, consideramos que la IT mejora considerablemente la calidad de vida de los pacientes con DA y reduce la necesidad de los esteroides. Aunque se necesitan más estudios para entender mejor varios aspectos del uso de la IT en estos pacientes, los estudios sugieren que es un tratamiento eficaz y seguro en el manejo de esta enfermedad.

#### **CUARTO CASO CLÍNICO (ALERGIA A HIMENÓPTEROS)**

Hombre con antecedente de anafilaxia (urticaria generalizada, angioedema y dificultad respiratoria) después de picadura de hormiga a los 2 años de edad. Como parte del estudio se hizo prueba intraepidérmica para insectos, que fue positiva para *Solenopsis invicta*. Por el resultado de la prueba y la historia personal del paciente se decidió iniciar la IT con extracto de hormiga (*Solenopsis invicta*). Después de haber recibido 16 dosis de IT, fue mordido en tres ocasiones por hormiga en forma accidental, y presentó solo eritema y un habón locales, sin ningún síntoma sistémico asociado.

Los himenópteros son un orden de insectos con unas doscientas mil especies aproximadamente. El nombre de himenóptero proviene de los términos griegos *hymen* y *ptera* (membrana y ala, respectivamente). En este orden, las familia *Apidae* (abejas), *Vespidae* (avispas, avispones) y *Formicidae* (hormigas) son las más implicadas en las reacciones en humanos (63), que

pueden ser tóxicas o alérgicas. Las reacciones alérgicas por picaduras de himenópteros pueden ocurrir a cualquier edad, y de ellas, aproximadamente el 3% en adultos y el 1% en niños son sistémicas. Entre las herramientas terapéuticas disponibles se encuentra la IT con extracto del veneno o del cuerpo del himenóptero implicado, la cual fue introducida hace 30 años y se ha usado ampliamente en los últimos 15 años (64). Se recomienda usarla en niños y adultos que hayan tenido una reacción sistémica grave con síntomas cardiovasculares o respiratorios además de la presencia de IgE específica; así se logra prevenir las reacciones sistémicas a picaduras o mordeduras posteriores hasta en un 95% de los pacientes tratados con veneno de avispa y un 75% a 85% de los tratados con veneno de abeja (65). No se recomienda en casos de reacciones locales extensas, ni en las reacciones sistémicas que no pongan en riesgo la vida del paciente como la urticaria, el eritema y el prurito, aunque se podría plantear en este grupo de pacientes si tienen un riesgo adicional como exposición frecuente, alteración de la calidad de vida por ansiedad, niveles de triptasa basales elevados o difícil acceso a los servicios de salud (24,66).

Se ha demostrado que la premedicación con antihistamínicos hace disminuir significativamente el número y la gravedad de las reacciones locales y de las sistémicas como urticaria que pueden ocurrir cuando se aplica la IT con extracto de himenópteros.

La IT con veneno o con cuerpo completo de himenópteros es un tratamiento eficaz que logra disminuir de manera significativa el número de reacciones en quienes la están recibiendo (67). Algunos estudios que evalúan las reacciones a picaduras accidentales en pacientes manejados con IT han observado que la mejor respuesta ocurre cuando los tratamientos son superiores a 3 años. Hafner y colaboradores encontraron que de 227 pacientes manejados con IT por 3 a 5 años, el 55,5% tuvieron picaduras accidentales después de haber finalizado el tratamiento y solo el 8% presentaron reacciones sistémicas, que fueron referidas como de menor intensidad que las presentadas antes del tratamiento (64). Otros estudios han logrado demostrar la eficacia años después de suspender el tratamiento: Muller y colaboradores encontraron 12% de reacciones sistémicas en 200 pacientes al ser re-tados 7 años después de haber concluido la IT (68).

Debido a que las picaduras o mordeduras de insectos suelen ser accidentales y ocurren de manera fortuita, usualmente no se dispone de las herramientas o el personal médico necesarios para controlar rápidamente una posible anafilaxia. Por tanto, la IT con himenópteros es la herramienta más eficaz en el manejo preventivo del paciente con alergia a estos insectos.

## CONCLUSIONES

La inmunoterapia es un tratamiento efectivo y seguro en diferentes tipos de alergias mediadas por IgE. Para evitar las reacciones sistémicas graves y mejorar la posibilidad de control clínico, es necesario que su indicación y aplicación las haga personal experto en el tema, el cual podrá escoger la mejor ruta y el extracto requerido, conociendo las características de cada paciente. Para elegir la ruta de aplicación se deben tener en cuenta varios aspectos incluyendo las preferencias del paciente y la experiencia del médico tratante.

## CONFLICTO DE INTERESES Y FINANCIACIÓN

Los autores declaran no tener conflicto de intereses. Este trabajo no requirió financiación externa.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol.* 1998 Oct;102(4 Pt 1):558–62.
2. Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Jan;127(1 Suppl):S1–55.
3. Jutel M, Akdis CA. Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Allergy.* 2011 Jun;66(6):725–32.
4. Shamji MH, James LK, Durham SR. Serum immunologic markers for monitoring allergen-specific immunotherapy. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2011 May;31(2):311–23, x.
5. van Neerven RJ, Wikborg T, Lund G, Jacobsen B, Brinch-Nielsen A, Arned J, et al. Blocking antibodies induced by specific allergy vaccination prevent the activation of CD4+ T cells by inhibiting serum-

- IgE-facilitated allergen presentation. *J Immunol.* 1999 Sep 1;163(5):2944–52.
6. Platts-Mills TA, von Maur RK, Ishizaka K, Norman PS, Lichtenstein LM. IgA and IgG anti-ragweed antibodies in nasal secretions. Quantitative measurements of antibodies and correlation with inhibition of histamine release. *J Clin Invest.* 1976 Apr;57(4):1041–50.
  7. Scadding GW, Shamji MH, Jacobson MR, Lee DI, Wilson D, Lima MT, et al. Sublingual grass pollen immunotherapy is associated with increases in sublingual Foxp3-expressing cells and elevated allergen-specific immunoglobulin G4, immunoglobulin A and serum inhibitory activity for immunoglobulin E-facilitated allergen binding to B. *Clin Exp Allergy.* 2010 Apr;40(4):598–606.
  8. Johnson BA, Baban B, Mellor AL. Targeting the immunoregulatory indoleamine 2,3 dioxygenase pathway in immunotherapy. *Immunotherapy.* 2009 Jul;1(4):645–61.
  9. Soyer OU, Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of subcutaneous allergen immunotherapy. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2011 May;31(2):175–90, vii–viii.
  10. Gri G, Piconese S, Frossi B, Manfredi V, Merluzzi S, Tripodo C, et al. CD4+CD25+ regulatory T cells suppress mast cell degranulation and allergic responses through OX40-OX40L interaction. *Immunity.* 2008 Nov;29(5):771–81.
  11. Bellinghausen I, König B, Böttcher I, Knop J, Saloga J. Inhibition of human allergic T-helper type 2 immune responses by induced regulatory T cells requires the combination of interleukin-10-treated dendritic cells and transforming growth factor-beta for their induction. *Clin Exp Allergy.* 2006 Dec;36(12):1546–55.
  12. Müller U, Helbling A, Bischof M. Predictive value of venom-specific IgE, IgG and IgG subclass antibodies in patients on immunotherapy with honey bee venom. *Allergy.* 1989 Aug;44(6):412–8.
  13. Jutel M, Watanabe T, Klunker S, Akdis M, Thomet OA, Malolepszy J, et al. Histamine regulates T-cell and antibody responses by differential expression of H1 and H2 receptors. *Nature.* 2001 Sep 27;413(6854):420–5.
  14. Wilson DR, Irani AM, Walker SM, Jacobson MR, Mackay IS, Schwartz LB, et al. Grass pollen immunotherapy inhibits seasonal increases in basophils and eosinophils in the nasal epithelium. *Clin Exp Allergy.* 2001 Nov;31(11):1705–13.
  15. Durham SR, Ying S, Varney VA, Jacobson MR, Sudderick RM, Mackay IS, et al. Grass pollen immunotherapy inhibits allergen-induced infiltration of CD4+ T lymphocytes and eosinophils in the nasal mucosa and increases the number of cells expressing messenger RNA for interferon-gamma. *J Allergy Clin Immunol.* 1996 Jun;97(6):1356–65.
  16. Nouri-Aria KT, Wachholz PA, Francis JN, Jacobson MR, Walker SM, Wilcock LK, et al. Grass pollen immunotherapy induces mucosal and peripheral IL-10 responses and blocking IgG activity. *J Immunol.* 2004 Mar 1;172(5):3252–9.
  17. Dahl R, Kapp A, Colombo G, de Monchy JGR, Rak S, Emminger W, et al. Sublingual grass allergen tablet immunotherapy provides sustained clinical benefit with progressive immunologic changes over 2 years. *J Allergy Clin Immunol.* 2008 Feb;121(2):512–518.e2.
  18. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and Allergen). *Allergy.* 2008 Apr;63(Suppl 86):8–160.
  19. Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: a 15-year prospective study. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Nov;126(5):969–75.
  20. Purello-D'Ambrosio F, Gangemi S, Merendino RA, Isoola S, Puccinelli P, Parmiani S, et al. Prevention of new sensitizations in monosensitized subjects submitted to specific immunotherapy or not. A retrospective study. *Clin Exp Allergy.* 2001 Aug;31(8):1295–302.
  21. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy.* 2007 Aug;62(8):943–8.
  22. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane database Syst Rev.* 2010 Jan;(8):CD001186.
  23. Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane database Syst Rev.* 2007 Jan;(1):CD001936.
  24. Krishna MT, Ewan PW, Diwakar L, Durham SR, Frew AJ, Leech SC, et al. Diagnosis and management of

- hymenoptera venom allergy: British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI) guidelines. *Clin Exp Allergy*. 2011 Sep;41(9):1201–20.
25. Raap U, Wagenmann M, Pfaar O. [Allergen-specific immunotherapy in pet allergy - an update]. *Hautarzt*. 2011 Sep;62(9):657–62.
  26. Kuna P, Kaczmarek J, Kupczyk M. Efficacy and safety of immunotherapy for allergies to *Alternaria alternata* in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Feb;127(2):502–508.e1–6.
  27. Cortellini G, Spadolini I, Patella V, Fabbri E, Santucci A, Severino M, et al. Sublingual immunotherapy for *Alternaria*-induced allergic rhinitis: a randomized placebo-controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010 Nov;105(5):382–6.
  28. Dreborg S, Agrell B, Foucard T, Kjellman NI, Koi-vikko A, Nilsson S. A double-blind, multicenter immunotherapy trial in children, using a purified and standardized *Cladosporium herbarum* preparation. I. Clinical results. *Allergy*. 1986 Feb;41(2):131–40.
  29. Gastaminza G, Algorta J, Uriel O, Audicana MT, Fernandez E, Sanz ML, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of sublingual immunotherapy in natural rubber latex allergic patients. *Trials*. 2011 Jan;12:191.
  30. Eifan AO, Calderon MA, Durham SR. Allergen immunotherapy for house dust mite: clinical efficacy and immunological mechanisms in allergic rhinitis and asthma. *Expert Opin Biol Ther*. 2013 Nov;13(11):1543–56.
  31. Tankersley MS, Butler KK, Butler WK, Goetz DW. Local reactions during allergen immunotherapy do not require dose adjustment. *J Allergy Clin Immunol*. 2000 Nov;106(5):840–3.
  32. Cox L, Jacobsen L. Comparison of allergen immunotherapy practice patterns in the United States and Europe. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009 Dec;103(6):451–59; quiz 459–61, 495.
  33. Bernstein DI, Epstein T. Systemic reactions to subcutaneous allergen immunotherapy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2011 May;31(2):241–9, viii–ix.
  34. Lang DM. Do beta-blockers really enhance the risk of anaphylaxis during immunotherapy? *Curr Allergy Asthma Rep*. 2008 Mar;8(1):37–44.
  35. Hunt KJ, Valentine MD, Sobotka AK, Benton AW, Amodio FJ, Lichtenstein LM. A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. *N Engl J Med*. 1978 Jul 27;299(4):157–61.
  36. Rodríguez Pérez N, Ambriz Moreno M de J. [Safety of immunotherapy and skin tests with allergens in children younger than five years]. *Rev Alerg Mex*. 53(2):47–51.
  37. Finegold I. Immunotherapy: when to initiate treatment in children. *Allergy Asthma Proc*. 28(6):698–705.
  38. Asero R. Efficacy of injection immunotherapy with ragweed and birch pollen in elderly patients. *Int Arch Allergy Immunol*. 2004 Dec;135(4):332–5.
  39. Shaikh WA. A retrospective study on the safety of immunotherapy in pregnancy. *Clin Exp Allergy*. 1993 Oct;23(10):857–60.
  40. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 Apr;151(4):969–74.
  41. Zielen S, Kardos P, Madonini E. Steroid-sparing effects with allergen-specific immunotherapy in children with asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Nov;126(5):942–9.
  42. Calamita Z, Saconato H, Pelá AB, Atallah AN. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration method. *Allergy*. 2006 Oct;61(10):1162–72.
  43. Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, Baena-Cagnani CE, Orozco S, Pedroza A, et al. Metaanalysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age. *Chest*. 2008 Mar;133(3):599–609.
  44. Cox L. Allergen immunotherapy and asthma: efficacy, safety, and other considerations. *Allergy Asthma Proc*. 29(6):580–9.
  45. Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, Jacobsen L, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol*. 2002 Feb;109(2):251–6.
  46. Noon, L. Cantab, BC. Eng. FROS. Prophylactic Inoculation Against Hay Fever. *The Lancet*. 1911 Jun;177(4580):1572–3.
  47. Freeman J. Further Observations on the treatment of hay fever by hipodermic inoculations of pollen vaccines. *Lancet*. 1911 Sep;178(4594):814–7.

48. Radulovic S, Calderon MA, Wilson D, Durham S. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane database Syst Rev*. 2010 Jan;(12):CD002893.
49. Penagos M, Compalati E, Tarantini F, Baena-Cagnani R, Huerta J, Passalacqua G, 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 Aug;97(2):141-8.
50. Olaguibel JM, Alvarez Puebla MJ. Efficacy of sublingual allergen vaccination for respiratory allergy in children. Conclusions from one meta-analysis. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2005 Jan;15(1):9-16.
51. Compalati E, Passalacqua G, Bonini M, Canonica GW. The efficacy of sublingual immunotherapy for house dust mites respiratory allergy: results of a GA2LEN meta-analysis. *Allergy*. 2009 Nov;64(11):1570-9.
52. Di Bona D, Plaia A, Scafidi V, Leto-Barone MS, Di Lorenzo G. Efficacy of sublingual immunotherapy with grass allergens for seasonal allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Sep;126(3):558-66.
53. Jedrzejczak-Czechowicz M, Lewandowska-Polak A, Jarzebska M, Kowalski ML. Mast cell and eosinophil activation during early phase of grass pollen-induced ocular allergic reaction. *Allergy Asthma Proc*. 2011 Jan-Feb; 32(1):43-8.
54. Mortemousse B, Bertel F, De Casamayor J, Verin P, Colin J. House-dust mite sublingual-swallow immunotherapy in perennial conjunctivitis: a double-blind, placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy*. 2003 Apr;33(4):464-9.
55. Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2008 Apr 3;358(14):1483-94.
56. Takiguchi R, Tofte S, Simpson B, Harper E, Blauvelt A, Hanifin J, et al. Efalizumab for severe atopic dermatitis: a pilot study in adults. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Feb;56(2):222-7.
57. Pajno GB, Caminiti L, Vita D, Barberio G, Salzano G, Lombardo F, et al. Sublingual immunotherapy in mite-sensitized children with atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Jul;120(1):164-70.
58. Bussmann C, Böckenhoff A, Henke H, Werfel T, Novak N. Does allergen-specific immunotherapy represent a therapeutic option for patients with atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Dec;118(6):1292-8.
59. Bussmann C, Maintz L, Hart J, Allam J-P, Vrtala S, Chen K-W, et al. Clinical improvement and immunological changes in atopic dermatitis patients undergoing subcutaneous immunotherapy with a house dust mite allergoid: a pilot study. *Clin Exp Allergy*. 2007 Sep;37(9):1277-85.
60. Einarsson R, Dreborg S, Hammarström L, Löfkvist T, Smith CI, Svensson G. Monitoring of mite *Dermaphagoides farinae* allergen-specific IgG and IgG subclass distribution in patients on immunotherapy. *Allergy*. 1992 Apr;47(2 Pt 1):76-82.
61. Werfel T, Breuer K, Ruëff F, Przybilla B, Worm M, Grewe M, et al. Usefulness of specific immunotherapy in patients with atopic dermatitis and allergic sensitization to house dust mites: a multi-centre, randomized, dose-response study. *Allergy*. 2006 Feb;61(2):202-5.
62. Sánchez Caraballo JM, Cardona Villa R. Clinical and immunological changes of immunotherapy in patients with atopic dermatitis: randomized controlled trial. *ISRN Allergy*. 2012 Jan;2012:183983.
63. Severino M, Bonadonna P, Passalacqua G. Large local reactions from stinging insects: from epidemiology to management. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009 Aug;9(4):334-7.
64. Hafner T, DuBuske L, Kosnik M. Long-term efficacy of venom immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008 Feb;100(2):162-5.
65. Golden DBK. Long-term outcome after venom immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010 Aug;10(4):337-41.
66. Bonifazi F, Jutel M, Biló BM, Birnbaum J, Muller U. Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. *Allergy*. 2005 Dec;60(12):1459-70.
67. Incorvaia C, Frati F, Dell'Albani I, Robino A, Cattaneo E, Mauro M, et al. Safety of hymenoptera venom immunotherapy: a systematic review. *Expert Opin Pharmacother*. 2011 Nov;12(16):2527-32.
68. Müller U, Helbling A, Berchtold E. Immunotherapy with honeybee venom and yellow jacket venom is different regarding efficacy and safety. *J Allergy Clin Immunol*. 1992 Feb;89(2):529-35.