

INMUNOTERAPIA EN LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS

Colegio Mexicano de Alergia, Asma e Inmunología Pediátrica
(COMAAIPE)
INMUNOTERAPIA

INMUNOTERAPIA EN EL NIÑO CON ENFERMEDADES ALÉRGICAS
(Consenso del Comité de Inmunoterapia del Colegio Mexicano de Alergia,
Asma e Inmunología Pediátrica)

INTRODUCCIÓN

El término de inmunoterapia es el que actualmente se acepta - y no otros como desensibilización ó hiposensibilización - para describir al procedimiento que, junto con el control ambiental, caracteriza al tratamiento **específico** de las enfermedades alérgicas. La inmunoterapia es un proceso de inmunización lenta que, a través de la administración parenteral de dosis crecientes de un aeroalergeno específico en pacientes con enfermedad de etiología alérgica demostrable, induce tolerancia progresivamente mayor al alergeno involucrado y, en consecuencia, disminución paulatina de sus síntomas.¹⁻⁷

Desde el reporte original de Noon y Freeman⁸⁻⁹ cuando se describió el empleo de extractos del polen de *Phleum pratense* en pacientes con rinitis alérgica, la inmunoterapia específica (ITE) ha sido ampliamente utilizada en el tratamiento de múltiples patologías alérgicas. El uso de la ITE en el asma sigue vigente en la actualidad pero nunca ha dejado de ser controversial debido a múltiples factores: la existencia de algunos estudios en los que la eficacia clínica del procedimiento es incierta, el riesgo de efectos colaterales inmediatos severos, interpretaciones personales sobre la historia natural de la enfermedad, conocimiento incompleto de los mecanismos de acción, sobrevaloración de los efectos benéficos del control ambiental y del tratamiento farmacológico profiláctico, sintomático ó antiinflamatorio, etc. Sin embargo, los resultados favorables superan a los argumentos en contra de la ITE y tanto en los más recientes consensos internacionales^{4,5,10-14} como en los estudios de metaanálisis^{15-18, 56-58} se ha documentado y mantenido la vigencia de su indicación precisa en tres entidades clínicas: alergia a himenópteros, rinitis alérgica y asma. No hay controversia alguna en la alergia a himenópteros en donde es el tratamiento de primera elección y de hecho el único capaz de prevenir la anafilaxia en pacientes susceptibles, es indudablemente eficaz en el tratamiento de la rinitis alérgica perenne y/ó estacional y se ha demostrado su eficacia en el tratamiento del asma alérgica.

Los comités del Colegio Mexicano de Alergia, Asma e Inmunología Pediátrica (COMAAIPE) tienen entre sus objetivos los de marcar las pautas oficiales del Colegio en definición, diagnóstico y tratamiento de las diferentes enfermedades alérgicas y servir de apoyo educacional para los Alergólogos Pediatras y demás médicos interesados en la Alergia e Inmunología Pediátricas. El presente trabajo tiene la finalidad de revisar brevemente los hechos que avalan las indicaciones actuales de la ITE en las enfermedades alérgicas, especialmente el asma, y el punto de vista del Comité de Inmunoterapia acerca de una de las áreas controversiales: la indicación de la ITE en el niño pequeño dado que por ahora los consensos internacionales consideran como contraindicación relativa su aplicación en niños menores de 5 años.

JUSTIFICACIÓN E INDICACIONES

Quizás el cambio más significativo en la definición del asma es el de considerarla como una enfermedad inflamatoria crónica de la vías aéreas pues, en consecuencia, los esquemas de tratamiento se han ido orientando cada vez más al manejo temprano e integral del proceso inflamatorio. En la definición del panel de expertos de 1991 ya se reconocía que la reversibilidad de la obstrucción de vías aéreas (distintivo en las antiguas definiciones) podía no ser completa en algunos pacientes y, aunque los esquemas terapéuticos de primera elección se basaban ya en el uso de medidas orientadas a prevenir y/o revertir la inflamación, el uso de un tratamiento antiinflamatorio continuo se proponía a partir del grado moderado de severidad.¹⁰

INMUNOTERAPIA

Actualmente la definición del segundo reporte del panel de expertos destaca tres aspectos fundamentales:

1. La atopia (predisposición genética para el desarrollo de respuestas a alérgenos mediadas por IgE) es el principal factor predisponente para el desarrollo del asma.
2. Entre los cambios inmunohistopatológicos destacan la denudación del epitelio de vías aéreas, depósito de colágena por debajo de la membrana basal y un infiltrado inflamatorio que incluye linfocitos T_{H2}.
3. El asma es una enfermedad **inflamatoria en cualquier grado de severidad** y por tanto las indicaciones del tratamiento antiinflamatorio continuo inician desde el asma leve persistente.¹⁴

Si bien algunos fármacos como los β 2 adrenérgicos, teofilina y antihistamínicos tienen ciertos efectos sobre el proceso inflamatorio, su acción global los ubica más bien como sintomáticos y los medicamentos aceptados

actualmente como antiinflamatorios incluyen sólo a los corticoesteroides inhalados ó sistémicos, nedocromil sódico, cromoglicato de sodio y modificadores de leucotrienos. Por otra parte, el tratamiento no farmacológico del asma incluye, además de la imprescindible educación del paciente, las únicas medidas terapéuticas con carácter de especificidad y que tienen influencia directa sobre la progresión del proceso inflamatorio dado que limitan la evolución natural de la enfermedad: 1) El control ambiental que al evitar la exposición a irritantes y/o alérgenos específicos impide el desencadenamiento de la inflamación en la vía aérea hiperreactora y 2) La inmunoterapia específica que, al modificar el fenómeno inmunopatológico subyacente, previene también el desencadenamiento del proceso inflamatorio y sus posibles consecuencias a largo plazo tales como la denudación epitelial – mayor hiperreactividad e inflamación – remodelación de la vía aérea, etc.

La ITE es una modalidad segura y eficaz de tratamiento para ciertas enfermedades alérgicas cuando es realizada en circunstancias óptimas, es decir, bajo criterios precisos de indicación que incluyen:

- 1) Presencia de alguna (s) de las enfermedades mediadas por IgE que responden a la ITE (asma, rinitis y alergia a himenópteros).
- 2) Documentación, mediante pruebas cutáneas o RAST, de sensibilidad a aeroalérgenos específicos y correlación laboratorio-clínica.
- 3) Severidad de la enfermedad que justifique los inconvenientes de la ITE; esto se valora por medio de las características, intensidad, duración, progresión y recurrencias de los síntomas, afectación de la calidad de vida y falla del control ambiental y tratamiento farmacológico.
- 4) Debe ser administrada con extractos alérgicos de estandarización óptima, en dosis y tiempo suficientes y por especialistas en alergia e inmunología clínica.¹⁻⁵

MECANISMOS DE ACCIÓN:

El conocimiento de los mecanismos de acción de la ITE ha evolucionado en forma similar al de la fisiopatogenia de la respuesta inmune y del proceso inflamatorio en el asma. Noon y Freeman creían que los pólenes actuaban como toxinas y la inmunoterapia como inductora de antitoxinas. Hoy sabemos, aunque todavía es incompleto nuestro conocimiento, que la ITE afecta sensiblemente diversas áreas del proceso inmunopatológico subyacente en el asma alérgica y que por tanto hay evidencias científicas que explican su eficacia clínica:

INMUNOTERAPIA

1. **Anticuerpos Bloqueadores:** La ITE induce la síntesis de IgG alérgeno-específica o anticuerpos bloqueadores que compiten con la IgE por la

fijación del alérgeno y esto correlaciona tanto con la evolución clínica del paciente como con la disminución en la liberación de histamina por basófilos.¹⁹⁻³¹

2. **Disminución de la IgE:** La ITE induce inicialmente un leve y transitorio incremento en los niveles séricos de IgE total y específica seguido, como efecto final, de una disminución gradual y sostenida que correlaciona con el incremento en los niveles de IgG; asimismo, disminuye el incremento postestacional de IgE antígeno-específica y disminuye la sensibilidad en las pruebas cutáneas.^{32-39, 64-65}
3. **Modulación de Células Cebadas y Basófilos:** La ITE disminuye la liberación de histamina, prostaglandina D₂ y leucotrienos por basófilos y células cebadas después de reto antigénico in vitro y esto precede a la disminución de la IgE específica y al incremento de la IgG.^{40-47, 59-61}
4. **Linfocitos T:** Aunque el estudio inicial de los mecanismos de acción se centró primordialmente en los puntos anteriores, actualmente se considera que muy probablemente estos son consecuencia de diversos efectos, más complejos e importantes, que la ITE tiene sobre las respuestas de las células T a los alérgenos y que dan como resultado final la reorientación de la respuesta inmune alterada (T_{H0}-T_{H2}-T_{H1}) y/o la inducción de anergia:

La ITE incrementa la actividad supresora de los linfocitos T, induce la diferenciación preferencial de T_{H2} a T_{H1} y cambia en consecuencia el perfil de producción de citocinas hacia IL-2 e INF gamma con inhibición de la producción de IgE dependiente de IL-4, reduce la activación de células cebadas dependiente de IL-3, disminuye la actividad quimiotáctica de neutrófilos y eosinófilos así como la liberación de PAF y TNF, reduce la eosinofilia y células cebadas en la mucosa nasal, disminuye las respuestas inmediata y tardía y la hiperreactividad específica e inespecífica, hay supresión de la proliferación de linfocitos y de la liberación de citocinas, generación de células supresoras para la proliferación de linfocitos y para la síntesis de IgE, generación de linfocitos T CD8⁺ alérgeno-específicos, menor síntesis de factores liberadores de histamina por mononucleares, disminución del reclutamiento inducido por alérgenos de linfocitos CD4⁺ y de eosinófilos, aumento significativo en el número de células cutáneas que expresan HLA-DR y CD25 (IL-2R), aumento en la producción de IL-10 por linfocitos T CD4⁺, inducción de anergia hacia alérgenos en células T de sangre periférica, disminución de los receptores de baja afinidad para IgE en linfocitos B, disminución de la liberación de IL-4 post-reto antigénico y aumento en las células (macrófagos principalmente) que expresan RNA para INF gamma y RNA para IL-12.^{48-55, 62-63, 66-80} Todos estos efectos en conjunto, y ninguno de ellos en forma aislada, nos hablan de un amplio espectro antiinflamatorio dado que hay interferencia sobre múltiples áreas de la fisiopatología de la respuesta inflamatoria alérgica.

CONTRAINDICACIONES

Como ya mencionamos, el asma alérgica, rinitis alérgica y alergia a himenópteros son las únicas patologías en las que la ITE ha demostrado de manera fehaciente su eficacia clínica y por tanto constituyen en la actualidad las únicas indicaciones vigentes.^{1-7, 10-14, 81} Por otra parte, se reconocen las siguientes contraindicaciones de la ITE⁷⁴ (todas relativas de acuerdo al criterio de la OMS⁷⁵):

- Inmunodeficiencia severa subyacente.
- Neoplasias malignas.

INMUNOTERAPIA

Cualquier patología que disminuya la capacidad de sobrevivir a una reacción anafiláctica o dificulte la administración del tratamiento de primera elección en estos casos (adrenalina):

- Asma severa no controlada con tratamiento farmacológico y/u obstrucción irreversible de vías aéreas con FEV₁ <70% después de un tratamiento adecuado.
- Paciente bajo tratamiento con β bloqueadores.
- Enfermedad cardiovascular severa (angina inestable, historia de infarto miocardio, hipertensión arterial sistémica no controlada, etc.)
- Trastornos psicológicos severos que deterioren la capacidad de comunicación del paciente.
- Cooperación deficiente para el seguimiento del tratamiento.
- Embarazo (no debe iniciarse la ITE si hay embarazo pero sí puede continuarse en pacientes que están bajo tratamiento y lo han tolerado bien).
- Niños menores de 5 años.

El perfil de efectos indeseables de la ITE difiere considerablemente del de otras modalidades terapéuticas: los efectos colaterales en el mediano y largo plazo son prácticamente nulos lo cual adquiere especial importancia si consideramos los riesgos potenciales de algunas variantes de tratamiento farmacológico (esteroides, β_2 adrenérgicos, teofilina, etc.). En cambio, las reacciones adversas inmediatas son las que tienen mayor relevancia: las locales (eritema, prurito, inflamación, dolor) por su alta frecuencia, y las sistémicas (eritema generalizado, urticaria-angioedema, rinoconjuntivitis, edema laringeo, obstrucción bronquial, choque anafiláctico, etc.) que por su severidad dan origen a las principales contraindicaciones de la ITE y nos obligan a realizarla en óptimas condiciones de infraestructura y adiestramiento del personal,

seleccionando adecuadamente a los pacientes y por médicos especialistas en Alergia e Inmunología Clínica.⁸²⁻⁸⁷

Las reacciones sistémicas pueden ser graves e incluso mortales pero en manos de expertos son poco comunes: la incidencia de reacciones severas es de 0 a 0.06% y la mortalidad es del orden del 1 por cada 2 millones de dosis administradas, cifras muy similares a las de la alergia a penicilina y siendo los principales factores de riesgo el asma inestable, uso de β -bloqueadores, pacientes con alto grado de hipersensibilidad, la fase de incremento en las dosis y errores en la dosificación.⁸⁷ En México, Rodríguez y cols. reportaron 25 reacciones sistémicas (0.03%) en 20 de 1149 pacientes (1.74%) a quienes se les administraron 65,397 dosis de ITE supervisada, sin registrar reacciones fatales y sin que la incidencia en niños menores de 5 años fuese mayor;⁸⁸ Vilchis y cols tampoco encuentran mayor incidencia de reacciones adversas en niños.¹⁴⁸

La ITE En El Niño Menor De 5 Años Con Asma-Rinitis. Consenso Del Comité De Inmunoterapia Del COMAAIPE

Uno de los puntos más importantes de la presente revisión es el cuestionamiento que queremos hacer en relación a la contraindicación relativa que los consensos internacionales le dan a la ITE en niños menores de 5 años pues consideramos que no hay razones suficientes que justifiquen dicha contraindicación. Describiremos brevemente el consenso del Comité de Inmunoterapia del COMAAIPE acerca de cada uno de los razonamientos que con mayor frecuencia se aducen al respecto.

1. Epidemiología e Historia Natural de la Enfermedad: Es ampliamente conocido el hecho de que alrededor del 80% de los pacientes asmáticos inician su patología antes de los 5 años de edad (más del 50% antes de los 2 años); por lo tanto, resulta ilógico hablar de diagnóstico temprano y tratamiento integral y oportuno (piedras angulares para el control de cualquier enfermedad) cuando a la población mayoritariamente afectada le limitamos el uso de una modalidad terapéutica que ha documentado su eficacia clínica en los demás grupos etarios. Si

INMUNOTERAPIA

Los reportes del panel de expertos reconocen como se enfatizó en un principio a) que la atopia es el principal factor predisponente para el desarrollo del asma y b) que hay un complejo proceso inmunopatológico subyacente que afecta predominantemente a la población pediátrica, resulta nuevamente absurdo el limitarnos al tratamiento farmacológico que sólo puede ser profiláctico, sintomático o antiinflamatorio pero siempre inespecífico y no curativo.

2. Diagnóstico de Asma y Alergia: En nuestro medio es común que al niño asmático se le den pseudodiagnósticos como “Bronquitis Asmática”, “Bronquitis Asmatiforme”, “Bronquitis o Bronquiolitis de Repetición”, etc. que sólo ocasionan deficiencias profundas en la calidad y oportunidad de su tratamiento. En los reportes del panel de expertos se reconoce que el diagnóstico de asma en el niño pequeño puede ser difícil pero de ninguna manera imposible¹³. No corresponde al presente trabajo el revisar con detalle el diagnóstico del asma por lo que sólo puntualizaremos que la edad nunca ha sido una condicionante para su definición; el diagnóstico es eminentemente clínico y viable a cualquier edad siempre y cuando logremos documentar el cuadro clínico de cronicidad y recurrencias reversibles de obstrucción bronquial en ausencia de las patologías que conforman el diagnóstico diferencial. Por otra parte, las pruebas cutáneas siguen siendo el método de primera elección para el diagnóstico de alergia y tampoco existen límites de edad para su realización^{13,89,90} dado que la reactividad cutánea es completamente normal en lactantes⁸⁹⁻⁹⁴ y podemos encontrar pruebas positivas a cualquier edad si el paciente cursa con patología dependiente de IgE; hay desde luego algunas dificultades técnicas en los niños pero el procedimiento en general es fácil de realizar, rápido y poco traumático pues de primera elección se realizan las pruebas por punción (no las intradérmicas) que son más cómodas y prácticas, su especificidad y sensibilidad son altas y para las que contamos con diversos dispositivos desechables que facilitan considerablemente su realización; la única diferencia y dificultad adicional que enfrentamos los alergólogos es el saber que la respuesta cutánea es algo diferente puesto que predomina el eritema y la pápula es cuantitativamente menor (igual que en mayores de 50 años cuando comienza la disminución fisiológica de la reactividad cutánea).^{89, 90, 95}

3. Efectos Colaterales: Se ha mencionado que las reacciones sistémicas son más frecuentes y de difícil control en menores de 5 años⁷⁴ pero sólo existe un estudio (con inmunoterapia rápida) en el que se encontró esto⁹⁶; en todas las revisiones sobre reacciones sistémicas severas (incluyendo las fatales y casi fatales) se documenta que son más frecuentes en los adultos^{82, 84, 87, 96, 98-104}, en población mexicana tampoco se ha encontrado mayor incidencia de reacciones sistémicas en niños^{88, 148} y, finalmente, la edad no está entre los factores de riesgo que se reconocen actualmente para el desarrollo de reacciones sistémicas severas por ITE⁹⁷ por lo que concluimos que no hay hechos que avalen la existencia de un riesgo mayor de la ITE en niños.

4. Tratamiento Farmacológico y Relación Costo/Beneficio: En el tratamiento de las enfermedades alérgicas, especialmente asma y rinitis, siempre se ha privilegiado el uso de los medicamentos debido en parte a una sobrevaloración de su potencial terapéutico y a una subestimación de sus costos reales. La eficacia del tratamiento farmacológico es incuestionable pero debemos reconocer que no es de carácter curativo, se limita a la profilaxis, el control sintomático temporal o la modificación del proceso inflamatorio y no incide sobre la historia natural de la enfermedad que es uno de los rasgos

sobresalientes de la ITE. La farmacoterapia ha sido hasta ahora ineficaz para abatir el grave problema epidemiológico y económico en que se han convertido las principales enfermedades alérgicas cuya prevalencia ha seguido aumentando en todo el mundo y especialmente en países industrializados: ¹⁰⁵ para la rinitis alérgica se han reportado en diversas partes del mundo prevalencias desde el 1.4% hasta el 39.7% ¹⁰⁶, en USA afecta al 20% de la población (desde 1% hasta 35% dependiendo del grupo etario) y se ha reportado hasta 42% en menores de 6 años ¹⁰⁷⁻¹¹¹, al año se requieren 16.7 millones de consultas para sólo un 14% de los afectados, ocasiona más de 4 millones de días de actividad laboral restringida, 811,000 días laborales perdidos, 0.8 a 2 millones de días escolares perdidos y los costos anuales directos se calculan en 6 billones de dólares así como cuatro

INMUNOTERAPIA

Billones más por días laborales perdidos ^{107-109, 112}. El asma afecta a 14-15 millones de personas en USA (48 millones de niños) ¹³, la prevalencia aumentó de 3.1% en 1980 a 5.4% en 1994 siendo el mayor incremento (160%) en los niños menores de 5 años ^{113,114} y en algunos estudios se han reportado hasta un 26% de prevalencia global ¹¹⁵, al año ocasiona 470,000 hospitalizaciones, más de 5,000 muertes, 100 millones de días de actividad laboral restringida ¹³ y los costos directos e indirectos en 1990 eran de 6.2 billones de dólares ¹¹⁶. Contamos con algunos datos sobre el costo comparativo de la ITE vs. el de la farmacoterapia y que se han calculado en base a la magnitud de mejoría inducida por la ITE: ya mencionamos inicialmente que la eficacia clínica de la ITE ha sido suficientemente documentada y que en los estudios de metaanálisis de Abramson ^{15,16} y Ross ⁵⁶⁻⁵⁸ se establece que disminuye significativamente la hiperreactividad bronquial, los síntomas y el consumo de medicamentos; basándose en el hecho de que el consumo de medicamentos disminuye aproximadamente en un 80%, Sullivan hace el cálculo comparativo de costos y concluye que en la Rinitis Perenne el costo de 6 años de tratamiento con ITE es \$1,300 a \$2,900 USA menos que con medicamentos solos, el costo de 6 años de tratamiento en pacientes con Rinitis Perenne y Asma Moderada se reduce con la ITE en \$7,000 USA y no hay diferencias significativas en rinitis estacional por lo que podemos afirmar que la relación costo/beneficio de la ITE es favorable.

5. Control Ambiental: Se acepta en general que la forma primaria de tratamiento “antiinflamatorio” en las enfermedades alérgicas es el control ambiental, es decir, el evitar la exposición a aeroalergenos que es el desencadenante primordial del proceso inflamatorio ¹¹⁷. Sin embargo, su eficacia clínica es menor a lo esperado debido a que la mayoría de los alergenicos de importancia clínica son perennes y de distribución cosmopolita, con frecuencia vemos pacientes con sensibilizaciones múltiples, las medidas de control ambiental a menudo son imprácticas o difíciles de realizar satisfactoriamente y

aún cuando se llevan en forma adecuada en el hogar siempre sigue habiendo exposición extramuros de magnitud variable.

Por ejemplo, en relación a *Dermatophagoides* (acaros del polvo casero) que es el aeroalergeno más común e importante para el desarrollo del asma^{118,119} se sabe que hay concentraciones umbral tanto para la sensibilización como para el desencadenamiento de síntomas^{117,120-122} y que el llevar a los pacientes sensibilizados a ambientes “libres de alergenios” produce mejoría clínica, menor consumo de medicamentos y disminución de la hiperreactividad bronquial;^{117, 123, 124} sin embargo, esto no es tan fácil de realizar ya que los llamados “ambientes libres de alergenios” son hospitales con menos del 5% (0.24-0.4 mcg/g de polvo) de la concentración de alergenios de *Dermatophagoides* que hay en una casa habitación convencional (europea); por lo tanto, la interpretación correcta de estos estudios es que para que un régimen de control ambiental sea altamente eficaz en reducir los síntomas y la hiperreactividad bronquial debe incluir la reducción de más del 95% de los aeroalergenios relevantes en el ambiente, situación muy difícil en la vida diaria sobre todo si consideramos las características de la casa habitación en nuestro medio y las frecuentes exposiciones extramuros. Además, es importante recordar que, aunque existen medidas generales aplicables a todos los pacientes (evitar tabaquismo y otros irritantes inespecíficos por ejemplo), el control ambiental como modalidad terapéutica es un tratamiento específico que requiere inicialmente de un diagnóstico específico (realización de pruebas cutáneas).

El control ambiental, especialmente en lo referente a la exposición intradomiciliaria, es parte indispensable e ineludible del manejo integral del paciente alérgico (igual que el tratamiento farmacológico); al resaltar los inconvenientes y dificultades para su óptima realización no pretendemos restarle importancia a su práctica sino ubicarnos en la virtual imposibilidad de recurrir a una modalidad terapéutica aislada en calidad de monoterapia del asma-rinitis alérgica.

6. Eficacia Clínica y Efectos Profilácticos: La eficacia de la ITE ha sido evaluada y documentada en todos los niveles de latencia y duración, es decir, en el corto, mediano y largo plazo y está bajo investigación la posibilidad de ciertos efectos profilácticos. Un gran número de los estudios de eficacia incluidos en los metaanálisis y los referentes a los mecanismos de acción de la ITE demuestran tanto sus efectos tempranos (antes de las 15 semanas) como los persistentes

INMUNOTERAPIA

(3 a 5 años mientras se aplica la inmunoterapia); por otra parte, también se ha demostrado su eficacia en el largo plazo, o sea, la persistencia de su efecto benéfico después de haber interrumpido el tratamiento (al menos hasta 6 años) lo

cual le da un valor adicional al procedimiento.¹²⁵⁻¹²⁹ Actualmente se encuentran bajo reevaluación los posibles efectos preventivos de la ITE pues éste tópico se había abandonado desde que en 1968 Johnston publicó los resultados de un estudio a largo plazo (14 años) en niños con rinitis alérgica en el que encontró un efecto preventivo de la ITE para el desarrollo de asma (28% en los tratados con ITE vs 78% en el grupo placebo)¹³⁰; es un estudio no controlado de acuerdo a los estándares actuales y por tanto de validez limitada pero sirvió de base para que a partir de la década de los 90's se retomara el tema mediante el diseño de un estudio multicéntrico en el norte de Europa ("Preventive Allergy Treatment" study ó PAT) y del que ya se han presentado y publicado algunos resultados preliminares favorables que incluyen: 1) La ITE previene el desarrollo del asma en niños con rinitis alérgica sensibilizados a algunos pólenes o a Dermatophagoides y 2) Disminuye la aparición de nuevas sensibilizaciones durante la inmunoterapia.¹³¹⁻¹³⁶

Consideramos que la evidencia de los efectos preventivos de la ITE con estudios controlados representa otro argumento relevante a favor de la conveniencia de su administración en edades tempranas sobre todo si, de acuerdo a las tendencias actuales, dejamos de ver a la rinitis y al asma como enfermedades separadas; la información disponible orienta más hacia una fuerte asociación de ambas entidades pues se ha documentado que la rinitis alérgica es un importante factor de riesgo para el desarrollo del asma¹³⁹, es extraordinariamente frecuente la asociación de asma y rinitis^{107, 140} y hay evidencia de que, al igual que con la ITE, el tratamiento farmacológico de la rinitis puede generar simultáneamente una mejoría en la evolución del asma¹⁴⁰⁻¹⁴⁷.

CONCLUSIONES

El presente trabajo ha tenido la finalidad de revisar someramente las indicaciones absolutas de la ITE en las enfermedades alérgicas así como el consenso del Comité de Inmunoterapia del COMAAIPE acerca de algunos aspectos polémicos. Actualmente hay indicación precisa para el uso de la ITE clásica, de duración prolongada (3 a 5 años), por vía subcutánea, únicamente con aeroalergenos y como parte del tratamiento integral del asma y rinitis alérgica; es el único tratamiento eficaz disponible en la alergia a himenópteros. No hay suficientes evidencias científicas que justifiquen su uso sistemático en otras enfermedades alérgicas así como por otras vías de administración; toda la información descrita está en relación con la ITE administrada por vía subcutánea y están aún en investigación vías como la nasal, sublingual, oral y bronquial siendo las dos primeras las que han tenido resultados más favorables.

Se considera que el grupo etario óptimo para indicar la ITE es el de pacientes jóvenes (niños mayores y adultos jóvenes)¹⁴⁹ pero el consenso del Comité de Inmunoterapia del COMAAIPE está a favor de su uso en los niños menores de 5 años que cumplen cabalmente con los criterios para su indicación: diagnóstico clínico de asma y/o rinitis alérgica, documentación por pruebas

cutáneas o RAST de hipersensibilidad mediada por IgE hacia aeroalergenos no evitables y clínicamente relevantes y una vez que han fallado las medidas de control ambiental y tratamiento farmacológico.

El antecedente inmediato de este punto de vista en nuestro medio lo tuvimos en el Primer Consenso Nacional de Inmunoterapia realizado en la Ciudad de México en 1996 y en el que no se considera a la edad como un factor excluyente¹⁵⁰. Creemos indispensable el insistir en que la mayor parte de la evidencia científica está a favor del uso de la ITE en el niño pequeño, que la mayoría de las contraindicaciones absolutas ocurren sólo en los adultos y que el término de contraindicación relativa aplicado por la OMS no se refiere a la prohibición de su uso sino a

INMUNOTERAPIA

La necesidad de ser más cauto en la indicación y aplicación del procedimiento por personal médico y paramédico especializado en la materia.

El asma y la rinitis alérgica afectan predominantemente a la población infantil e inician antes de los 5 años en la mayoría de los casos, su diagnóstico es eminentemente clínico y no depende de la edad del paciente, el diagnóstico paraclínico de alergia por pruebas cutáneas o in vitro también es viable a cualquier edad, no se ha demostrado que los efectos colaterales de la ITE sean más frecuentes y/o severos en los niños, el tratamiento farmacológico es inespecífico, no curativo, también asociado a la posibilidad de efectos colaterales importantes y su relación costo/beneficio no es mejor que el de la inmunoterapia, las medidas de control ambiental tampoco son resolutivas por sí solas y con frecuencia son imprácticas y difíciles de realizar en nuestro medio, se ha demostrado la eficacia clínica de la ITE y no hay razón alguna (en cuanto a mecanismos de acción que también han sido ampliamente demostrados) para pensar que los resultados no son extrapolables a los niños pequeños y, por último, quizás lo más importante es que tanto la capacidad de modificar el curso normal de la enfermedad como los posibles efectos profilácticos de la ITE nos deben inclinar a indicar su aplicación en etapas tempranas de la enfermedad alérgica. El asma y las enfermedades alérgicas relacionadas tienen su origen en etapas tempranas de la vida y en consecuencia las mejores opciones para un tratamiento curativo están en el diagnóstico temprano y en el tratamiento oportuno e integral.

La ITE no es la panacea de las enfermedades alérgicas, es necesario no sobrevalorar su potencial terapéutico y debe ser considerada como parte de un tratamiento integral que incluye educación, control ambiental y medicamentos antiinflamatorios y sintomáticos. Es fundamental enfatizar que no debemos involucrarnos en la controversia inútil y estéril de la farmacoterapia contra la inmunoterapia porque estamos ante modalidades terapéuticas que, aunque diferentes, no son antagónicas sino más bien complementarias en un amplio

grupo selecto de pacientes alérgicos con asma y/o rinitis. Educación, control ambiental, farmacoterapia e inmunoterapia tienen acciones y funciones diferentes que no se excluyen mutuamente y tienen por lo tanto un lugar insustituible en el tratamiento de las enfermedades alérgicas. El hacer un diagnóstico oportuno y específico (clínico-pruebas cutáneas), educar al paciente, un control ambiental específico, un tratamiento específico (inmunoterapia) y un adecuado tratamiento farmacológico sintomático-antiinflamatorio tienen en conjunto un potencial terapéutico óptimo que nos acerca más al ideal de la curación o, al menos, a limitar significativamente la progresión de la enfermedad llevando al paciente a una calidad de vida normal.

La ITE dista mucho de ser un tratamiento perfecto y hay actualmente numerosas áreas de investigación necesarias para mejorar su margen de seguridad (estandarización de alergenos, aumento de inmunogenicidad y/o disminución de alergenidad) y para determinar con mayor precisión sus alcances terapéuticos (niños menores de 5 años, periodicidad y duración óptimas, efectos profilácticos, a largo plazo y por su uso temprano, etc.).

Las posibilidades de incidir sobre la respuesta inmune del paciente alérgico son diversas, no se limitan a la ITE clásica y actualmente hay al menos dos áreas que se perfilan como alternativas terapéuticas: oligonucleótidos inmunoestimulantes conjugados a aeroalergenos estandarizados que reducen considerablemente la alergenidad aumentando así el margen de seguridad ¹⁵¹⁻¹⁵³ y los anticuerpos monoclonales humanizados anti-IgE (rhu-MAb-E25) que reconocen y fijan todas las formas de IgE circulante y con ello pueden afectar sus niveles séricos, síntesis y fijación al receptor de alta afinidad. ¹⁵⁴⁻¹⁵⁶