



Inmunoterapia en América Latina. Del pasado al futuro

Carlos E. Baena Cagnani,^{*,**} Richard F. Lockey,^{***} Giovanni Passalacqua,^{**} G. Walter Canonica^{**}

RESUMEN

En Latinoamérica las enfermedades alérgicas son sumamente frecuentes en comparación con otros países y siguen en aumento. En esta región la cantidad de especialistas en alergia es grande, aun cuando la alergología no es reconocida como especialidad en todos los países del área. La inmunoterapia específica es el único inmunomodulador de la respuesta de alérgenos capaz de aliviar los síntomas y modificar el curso natural de las enfermedades alérgicas y, por lo tanto, representa una importante herramienta terapéutica para los especialistas. Durante los últimos 20 años la práctica de la inmunoterapia ha mejorado mucho en Latinoamérica, especialmente debido a la difusión de programas educativos, la divulgación de las guías internacionales y la adopción de la metodología de medicina basada en evidencias. En este sentido, las indicaciones, contraindicaciones y límites de la inmunoterapia son bien conocidos en la actualidad. En Latinoamérica los especialistas en alergia hacen uso correcto de la inmunoterapia para alérgenos inhalantes y venenos de insectos, aunque todavía se indican algunas formas de inmunoterapia no basada en evidencias (como la inmunoterapia bacteriana o para el tratamiento de la dermatitis atópica). Actualmente la inmunoterapia sublingual es aceptada como una alternativa a la administración tradicional subcutánea y ya comenzó a estudiarse y prescribirse en algunos países latinoamericanos. Persiste el debate sobre la administración de terapéutica mono o polialérgica y la disponibilidad de alérgenos estandarizada no es uniforme. Finalmente, esta modalidad terapéutica no es siempre gratuita para pacientes de bajos ingresos y las diferentes modalidades de coberturas y reembolsos frecuentemente son una limitación para su aplicación. Mucho se ha hecho para mejorar el uso de la inmunoterapia en América Latina, los principales desafíos y propósitos para el futuro próximo son: mayor difusión de la medicina basada en evidencias, mejor estandarización de los extractos y procedimientos y lograr mayor disponibilidad para un mayor número de pacientes.

Palabras clave: padecimientos alérgicos, inmunoterapia, América Latina.

ABSTRACT

In Latin America, allergic diseases have a very high prevalence, comparable to that of many other countries of the world, and that prevalence is constantly increasing. Within the region, the number of allergy specialists is quite high, although allergy is not recognized as a full specialty in all countries. Specific immunotherapy is the only available allergen-oriented immunomodulator, capable of improving symptoms and modifying the natural course of the disease, and therefore it represents a powerful therapeutic tool for specialists. During the last 20 years, the practice of immunotherapy in Latin America has much improved, especially because of the intensive educational effort, the widespread divulgation of the international guidelines and the adoption of the paradigm of the evidence-based medicine. In this regard, indications, contraindications, and limits of immunotherapy, are currently well acknowledged. In Latin America, immunotherapy is properly prescribed for inhalant allergens and hymenoptera venom by allergy specialists, although some non-evidence based forms of immunotherapy (e.g. bacterial extracts, treatment of atopic dermatitis) are still occasionally practiced. Sublingual immunotherapy is now accepted as a viable alternative to the traditional subcutaneous administration, and it begins to be proposed and studied also in some Latin American countries. Some debate remains on the use of immunotherapy for one or few *versus* multiple allergens, and also the availability of standardized extracts is not uniform. Finally, this therapeutic modality is not always given for free to low income patients such is the case in some countries and the different modalities of reimbursement among countries often represent a limit to the use of this treatment. Much has been done in improving the use of immunotherapy in Latin America. The main challenges and objectives for the near future are greater diffusion of the evidence-based medicine, a better standardization of extracts and procedures, and the achievement of the availability of immunotherapy for a greater number of subjects.

Key words: allergic diseases, immunotherapy, Latin America.

* Universidad Católica de Córdoba, Argentina.

** Universidad de Génova, Italia.

*** Universidad de Florida del Sur, Estados Unidos.

E-mail: cebaenac@arnet.com.ar

Recibido: noviembre, 2007. Aceptado: enero, 2008.

Correspondencia: Prof. Carlos E. Baena Cagnani. Santa Rosa 381. X 5000 ESG. Córdoba, Argentina.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.actualizacionmedica.com.mx

Las enfermedades alérgicas son muy comunes en Latinoamérica y, sorprendentemente, la región ocupó el tercer lugar en términos de prevalencia de asma, rinitis y eccema; aunque, como en otras partes del mundo, hay una gran variabilidad en la prevalencia entre distintos países del área e incluso en diferentes regiones en un mismo país.¹ Recientemente se describió el aumento de la prevalencia del asma y otras alergias en algunas regiones de América Latina² (cuadro 1). Los pólenes son frecuentes inductores de sensibilización alérgica en la región, tanto en adultos como en niños. En los países en los que las estaciones del año están claramente diferenciadas (Argentina, Chile y Uruguay), los síntomas suelen mantener un patrón compatible con la clásica alergia estacional;³ en cambio, cuando predominan los climas tropicales y subtropicales la estación de polinización suele ser más larga y, como consecuencia de la más extensa exposición natural a los pólenes, los síntomas permanecen durante periodos más prolongados.⁴

Los alérgenos más comúnmente hallados en la región son los de los ácaros del polvo doméstico, los cuales conforman una fauna muy rica y variada. En el polvo doméstico de distintos lugares de Latinoamérica se han identificado: *Dermatophagoides pteronissynus* y *farinae*, *Lepidoglyphus*, *Tarsonemus*, *Euroglyphus* y *Blomia tropicalis*, entre otros, y también se han hallado alérgenos en muestras domiciliarias.^{5,6} Todos estos alérgenos de ácaros son potencialmente sensibilizantes y la mayoría de niños y adultos con rinitis y asma tienen pruebas cutáneas positivas a extractos de ácaros.⁷ Alérgenos de cucarachas, de hongos y de soya también se han identificado como agentes sensibilizantes.⁸⁻¹⁰ Por último, debido a los diferentes climas (fríos, tropicales y subtropicales), hay una gran variedad de insectos potenciales inductores de reacciones alérgicas.

ALERGOLOGÍA Y LOS ALERGISTAS

La alergología es una especialidad reconocida en muchos países de América Latina y muy aceptada entre los pacientes que padecen enfermedades de este tipo. Hay muchos especialistas en alergología en Argentina, Brasil, Colombia, México y Venezuela; en la mayor

Cuadro 1. Tendencia en la prevalencia de síntomas de asma en niños: ISAAC fase 3

	6-7 años (%)	13-14 años (%)
Europa Occidental	+0.20	-0.07
Oceanía	-0.21	-0.39
América Latina	+0.07	+0.32
Europa Oriental y del Norte	+0.05	+0.26
África	+0.10	+0.16
América del Norte	+0.32	+0.12
Región mediterránea oriental	+0.79	-0.10
Asia-Pacífico	-0.06	+0.07
India (subcontinente)	+0.06	+0.02

parte de los otros países de la región también hay especialistas, aunque en menor proporción. La práctica de la inmunoterapia específica con alérgenos tiene más de 60 años. En el pasado recibió otras denominaciones, como: hiposensibilización, desensibilización o antígeno-terapia;¹¹ todos estos términos deberían reemplazarse por el recomendado en la actualidad: inmunoterapia con alérgenos o vacunas con alérgenos. En los últimos 30 años las sociedades de alergia e inmunología de América Latina crearon excelentes programas educativos que recomendaban la inmunoterapia de acuerdo con las guías internacionales más prestigiadas y relevantes que usan la metodología de medicina basada en evidencias.¹²⁻¹⁴ En cursos, publicaciones, congresos nacionales y programas especiales se incluyen temas relacionados con esta modalidad terapéutica, y frecuentemente destacados expertos internacionales en inmunoterapia intercambian experiencias con colegas latinoamericanos.

INMUNOTERAPIA EN AMÉRICA LATINA

En algunos países la inmunoterapia se proporciona de forma gratuita a pacientes alérgicos de bajos ingresos que recurren a hospitales públicos y, en ocasiones, ésta es la única forma de tratamiento que reciben muchos pacientes pobres por la imposibilidad de adquirir los medicamentos prescritos. En muchos países latinoamericanos los sistemas de seguro social cubren el costo de la inmunoterapia o lo reembolsan; sin embargo, muchos pacientes que deberían recibir inmunoterapia no pueden hacerlo

debido a limitaciones económicas o porque el sistema de salud pública no lo provee.

En la actualidad hay una controversia entre los alergólogos de Norteamérica y los de Europa respecto a la cantidad de alérgenos que se administran durante el tratamiento. En Europa se prefiere y recomienda el uso de un solo alérgeno, mientras que en Norteamérica la administración de múltiples alérgenos es común y aceptada en las guías sobre el tema. En América Latina las inyecciones con múltiples alérgenos son muy comunes y, excepto en los casos de hipersensibilidad a insectos, raramente se usa inmunoterapia con un solo alérgeno. Esto se debe probablemente a la gran influencia de la alergología americana en los últimos 40 años.

La principal indicación de la inmunoterapia es en la alergia a insectos; sin embargo, la prescripción en pacientes con asma y rinitis es significativamente mayor. Los datos de su efectividad en estos procesos son contundentes y sostenidos por muchos estudios clínicos aleatorios y metanálisis.

A pesar de la divulgación de guías locales e internacionales sobre inmunoterapia, algunos médicos, sobre todo no especialistas en alergología, todavía prescriben inmunoterapia con alérgenos sin ningún soporte de la medicina basada en evidencias, como es el caso de la "inmunoterapia bacteriana" y, paralelamente, hay una gran utilización de extractos alérgénicos no estandarizados como recomienda la Organización Mundial de la Salud.¹⁵ La alergología pediátrica está muy avanzada en América Latina pero hay una excesiva aplicación de inmunoterapia en niños menores de cuatro años, particularmente en aquellos con sibilancias recurrentes que corresponden al grupo de sibilancias transitorias, cuyos síntomas desaparecen posteriormente.¹⁶ A algunos pacientes se les indica inmunoterapia para el tratamiento de diversas formas de alergia cutánea (eccema atópico, urticaria y angioedema), lo cual no tiene ningún soporte de pruebas científicas. Aunque recientemente se publicó un artículo que muestra un resultado favorable al usar inmunoterapia con ácaros en pacientes con eccema atópico,¹⁷ todavía no debe recomendarse su indicación en la práctica diaria. Este tratamiento es más común en dermatología, aunque también es indicado por algunos alergólogos.

La forma más común de administrar inmunoterapia en Latinoamérica todavía es la inyectable y en la actualidad hay fabricantes locales que elaboran buenos extractos, incluyendo alérgenos locales relevantes. Las autoridades sanitarias y regulatorias deberían ejercer un control más duro sobre la producción de extractos alérgénicos y el control de calidad. Las sociedades de alergia, por su lado, deberían colaborar con aquellas para garantizar la buena práctica clínica de este procedimiento. En los últimos 15 años varios laboratorios productores de alérgenos de Estados Unidos y Europa distribuyeron extractos para inmunoterapia en la región.

INMUNOTERAPIA SUBLINGUAL

En las últimas dos décadas una gran cantidad de investigaciones, provenientes sobre todo de Europa, establecieron claramente la efectividad de la inmunoterapia sublingual en asma y rinitis.¹⁸ Guías internacionales como ARIA la han incluido en su menú de recomendaciones terapéuticas para rinitis,¹⁹ y metanálisis realizados posteriormente²⁰ insisten en esta recomendación en actualización (ARIA 2007, en preparación). Recientemente se publicó un metanálisis que demostró la efectividad de la inmunoterapia sublingual en niños con rinitis alérgica²¹ y ya se envió a publicación otro metanálisis sobre el efecto de la inmunoterapia sublingual en niños con asma.²² Un aspecto especial de la inmunoterapia sublingual es el favorable perfil de inocuidad que permite la autoadministración. Debe recordarse que las guías internacionales sobre inmunoterapia, como las de la OMS, recomiendan la administración de las inyecciones en consultorios, con control posterior durante al menos media hora. La inocuidad de la inmunoterapia sublingual se ha comprobado debidamente en niños menores de cinco años con alergia respiratoria.²³ Recientemente se evaluó el papel preventivo de la inmunoterapia sublingual en pacientes con rinitis para retrasar la aparición de síntomas de asma.²⁴ Aunque se ha sugerido que éste es un efecto que iría más allá del clásico de la inmunoterapia,²⁵ se necesitan más investigaciones para tener una posición definitiva.

En los últimos años se difundió el uso de la inmunoterapia sublingual en América Latina, especialmente en Brasil y México, en donde reconocidos productores europeos de inmunoterapia sublingual (principalmente de Italia, Dinamarca y España) distribuyen sus preparados. En otros países de la región, como Argentina y Paraguay, esta práctica está en sus comienzos; en éstos e incluso en aquellos que tienen distribuidores confiables de preparados europeos, se administra inmunoterapia sublingual con componentes con limitadas, cuando no inexistentes, pruebas que sostengan su uso y con escaso control de calidad por parte de las autoridades regulatorias. Algunos productores locales promueven el uso de extractos para uso subcutáneo diluidos para administración sublingual, lo cual carece de fundamento y tiene riesgos potenciales. La inmunoterapia sublingual es una herramienta terapéutica excelente, pero sólo deben prescribirla y administrarla médicos alergólogos adiestrados y que utilicen preparados adecuados y validados por la investigación clínica. Las sociedades de alergia de los países de Latinoamérica deben tener mayor colaboración con las autoridades regulatorias para ejercer más control sobre la producción de extractos, lo cual garantizaría mejores preparados para tratamientos inmunoterapéuticos y una mejor práctica clínica.

INMUNOTERAPIA E INVESTIGACIÓN CLÍNICA

La investigación clínica sobre inmunoterapia en Latinoamérica es mínima, cuando no inexistente y, en general, está ligada a estudios colaborativos con centros de investigación y universidades de Estados Unidos y Europa. Los fabricantes locales de extractos de alérgenos no están dispuestos a invertir para patrocinar investigaciones en inmunoterapia en la región y los fondos de investigación de organismos académicos y gubernamentales son prácticamente nulos. Hace poco la Organización Mundial de Alergia (WAO, por sus siglas en inglés) publicó una recomendación para la estandarización de estudios clínicos sobre inmunoterapia con el respaldo de relevantes sociedades internacionales de alergia de Estados Unidos, Europa, Asia y la Sociedad Latinoamericana de Alergia, Asma e Inmunología.²⁶ Esta guía provee recomendaciones

para el desarrollo estandarizado de protocolos sobre inmunoterapia en alergia respiratoria para evitar diseños heterogéneos que impidan la comparación de los desenlaces, asimismo, facilita la ponderación de la magnitud de los resultados de la intervención y la utilización de un análisis estadístico adecuado para obtener las mejores pruebas disponibles.

En América Latina hay grupos de excelencia en investigación clínica, sobre todo farmacológica, que seguramente podrían efectuar muy buenos ensayos clínicos; las sociedades de alergia de los países miembros de la región deben estimular este tipo de investigaciones en colaboración con los centros académicos más relevantes. Están en desarrollo muchos protocolos con diversas formas de inmunoterapia que podrían optimizar este tratamiento y sería de gran importancia la participación de grupos de investigación de alergólogos latinoamericanos. Estas medidas contribuirían a aumentar el prestigio de la especialidad y de su herramienta terapéutica más distintiva.

CONCLUSIÓN

En Latinoamérica hay necesidades que deben cubrirse en lo que a inmunoterapia se refiere:

- Marco legal para la prescripción del tratamiento únicamente por especialistas.
- Mejoramiento de la estandarización y del control de calidad de la producción de los extractos.
- Mayor seguimiento de la medicina basada en evidencias.
- Estrecha relación con las autoridades regulatorias y de salud pública.
- Aumento de la accesibilidad para los sectores más pobres que son asistidos en hospitales públicos.
- Realización de investigación clínica sobre inmunoterapia clínica especialmente en niños y con inmunoterapia sublingual que tiene un gran margen de inocuidad.

Las sociedades de alergia de los países latinoamericanos son muy activos en la divulgación en la región de las recomendaciones internacionales basadas en la evidencia sobre inmunoterapia subcutánea y sublingual; sin embargo, deben ser más activas

al momento de interactuar con las autoridades gubernamentales encargadas del marco regulatorio de productos para las intervenciones médicas, pero también con las autoridades de salud pública para mejorar la accesibilidad a este tratamiento de los pacientes de bajos recursos económicos que deben recurrir a hospitales y centros sanitarios gratuitos.

REFERENCIAS

- Mallol J, Sole D, Asher I, Clayton T, Stein R, Soto Quiroz M. Prevalence of asthma symptoms in Latin America: the International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC). *Pediatr Pulmonol* 2000;30:439-44.
- Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC phases one and three repeat multicountry crosssectional surveys. *Lancet* 2006;368:733-43.
- Baena-Cagnani CE. Pollinosis in Latin America. In: D'Amato G, Bonini S, Bousquet J, Durham S, editors. *Pollinosis 2000. A global approach*. Italy: JGC Editions 2001.
- Baena-Cagnani CE, Finn A, Potter P, Meltzer EO, Wahn U, Emeryk A, et al. Pollen aeroallergen sensitization in children with seasonal allergic rhinitis. *Allergy Clin Immunol Intern* 2006;18:184-91.
- Baena-Cagnani CE, Patiño CM, Fernández Caldas E. Alergia a los ácaros y asma. In: JC Baluga, ed. *Asma y enfermedades alérgicas en la infancia y adolescencia*. Montevideo: Vesalius, 1995;pp:245-62.
- Puerta L, Caraballo L, Fernandez Caldas E, Avjioglu A, Marsh DG, Lockey RF, et al. Nucleotide sequence analysis of a complementary DNA coding for a *Blomia tropicalis* allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:932-7.
- Fernández Caldas E, Baena Cagnani CE, López M, Patiño C, Neffen HE, Sánchez Medina M, et al. Cutaneous sensitivity to six mite species in asthmatic patients from five Latin American countries. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1993;3:245-9.
- Baena-Cagnani CE, Fernández AM, Patiño CM, Salvucci KD. Reactividad cutánea a *Periplaneta americana* y *Blattella germanica* en pacientes asmáticos. *Arch Arg Alergia Inmunol* 1993;24:180-5.
- Sánchez Borges M, Capriles Hulett A, Caballero Fonseca F, Fernández Caldas E. Mite and cockroach sensitization in allergic patients from Caracas, Venezuela. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:664-8.
- Ardusso LR, Crisci CD, Codina R, Lockey RF, Galimany J, Marcipar A, et al. Association between soy bean dust exposure, allergic sensitivity and profile of respiratory symptoms. *Medicina (B Aires)* 2001;61:1-7.
- Ciuffardi E, Dávila C, Vidauzarraga J. Concentración y dosis de progresión logarítmica en la antigenoterapia. *Rev Alergia Mex* 1966;14:9-11.
- Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:558-62.
- Álvarez Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Malling HJ, Valovirta E. EAACI, Immunotherapy Task Force. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2006;82:1-20.
- Calderón M, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD001936.
- Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:558-62.
- Martínez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995;332:133-8.
- Niebuhr M, Kapp A, Werfel T. Specific immunotherapy in the treatment of atopic dermatitis. *Hautarzt* 2006, Nov 14 [Epub ahead of print].
- Passalacqua G, Canonica GW. Sublingual immunotherapy: update 2006. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6:449-54.
- Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. ARIA Workshop Group; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:S147-S334.
- Calderón M, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1: CD001936.
- Penagos M, Compalati E, Tarantini F, et al. Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:141-8.
- Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, et al. Meta-analysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age (enviado para publicación).
- Passalacqua G, Guerra L, Fumagalli F, Canonica GW. Safety profile of sublingual immunotherapy. *Treat Respir Med* 2006;5:225-34.
- Novembre E, Galli E, Landi F, et al. Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:851-7.
- Baena Cagnani CE, Passalacqua G, Baena Cagnani RC, Croce VH, Canonica WG. Sublingual immunotherapy in pediatric patients: beyond clinical efficacy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5:173-7.
- Canonica GW, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, et al. Recommendations for standardization of clinical trials with allergen specific immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce. *Allergy* 2007;62:317-24.
- Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell E, et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2007;62:757-65.