



Inocuidad de la inmunoterapia y pruebas cutáneas con alérgenos en niños menores de cinco años de edad

Noel Rodríguez Pérez,* María de Jesús Ambríz Moreno*

RESUMEN

Antecedentes: está demostrado que la inmunoterapia específica, además de tener propiedades preventivas, es un recurso de tratamiento efectivo e inocuo para el asma, la rinitis alérgica y la alergia al veneno de insectos, pero su indicación a pacientes menores de cinco años está limitada por el riesgo de reacciones sistémicas.

Objetivos: conocer la frecuencia y gravedad de las reacciones sistémicas en niños menores de cinco años de edad y saber si existe mayor riesgo en este grupo.

Pacientes y métodos: se incluyeron 239 pacientes de entre uno y cinco años de edad con diagnóstico de enfermedad alérgica, en quienes se comprobó sensibilidad específica con pruebas cutáneas o RAST y que se trataran con inmunoterapia específica. De cada uno de ellos se llevó un registro detallado de la aplicación de la inmunoterapia, con especial atención a cualquier síntoma que tuvieran en los primeros 30 minutos después del tratamiento o de las pruebas cutáneas.

Resultados: se aplicaron 6,689 inyecciones a 239 pacientes entre enero de 1996 y junio del 2005. Sólo un paciente de 36 meses de edad tuvo reacciones sistémicas con ácaros *Dermatophagoides (farinae y pteronissinus)* con dosis de 1AU y diagnóstico de rinitis alérgica, que se caracterizaba por urticaria generalizada, coriza, epifora y rinorrea acuosa 90 minutos después de la aplicación de la inmunoterapia específica. Fue tratado fácilmente y sin complicaciones con una sola dosis de epinefrina IM y antihistamínico oral.

Conclusión: los pacientes menores de cinco años de edad no tienen mayor riesgo de reacciones sistémicas que los adultos o niños mayores y su tratamiento no es más difícil. Por sus propiedades preventivas, y su eficacia en disminuir la gravedad de las enfermedades alérgicas, consideramos que vale la pena iniciar inmunoterapia específica a temprana edad siempre que sea indicada y administrada por un especialista en alergia pediátrica y en condiciones óptimas de seguridad.

Palabras clave: inmunoterapia específica, reacciones sistémicas, pruebas cutáneas, reacciones adversas.

ABSTRACT

Background: It has been demonstrated that specific immunotherapy, in addition to its preventive properties, is an effective and safe therapeutic resource for allergic asthma, allergic rhinitis and allergy to insect's venom; however, its use in patients younger than five years has been limited due to the risk of systemic reactions.

Objectives: To know the frequency and severity of systemic reactions in children younger than five years and to know if a greater risk of systemic reactions in this group of age is real.

Patients and methods: We included 239 patients from one to five years of age with diagnosis of allergic disease and verified its specific sensitivity with skin tests or RAST and were treated with specific immunotherapy. A detailed registry of the application of specific immunotherapy was kept from every patient, with special attention to any symptom present during the first 30 minutes post application of specific immunotherapy or skin test.

Results: From January 1996 to June 2005, 6,689 injections were applied to 239 patients. Only one patient of 36 months of age presented with a delayed systemic reactions characterized by generalized hives, itching, runny nose, water eyes, 90 minutes post injection. The patient was under treatment with *Dermatophagoides farinae* and *pteronissinus* (house dust mites) with a dose of 1AU for allergic rhinitis. The systemic reactions were treated easily and without complications with a single dose of intramuscular epinephrine (0.15cc, 1:1000) and oral antihistamine.

Conclusion: Patients younger than five years are not in greater risk of systemic reactions from specific immunotherapy or skin tests than the older children or adults and the treatment of those systemic reactions does not imply greater difficulty. Because of its preventive properties, safety and effectiveness in lowering the severity of symptoms of allergic diseases, we concluded that specific immunotherapy should be considered at early age, prescribed and administered only by specialist in pediatric allergy and in optimal conditions of safety.

Key words: specific immunotherapy, systemic reactions, skin test, adverse reactions.

* Hospital General de Matamoros. Universidad Autónoma de Tamaulipas.

Correspondencia: Dr. Noel Rodríguez Pérez. Universidad Autónoma de Tamaulipas. Matamoros 8 y 9, colonia Centro, CP 87110, Ciudad Victoria, Tamaulipas, México.

Recibido: diciembre, 2005. Aceptado: enero, 2006.

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

Existe en la actualidad un acuerdo general respecto a la eficacia de la inmunoterapia específica con alérgenos. La Organización Mundial de la Salud establece que la inmunoterapia específica es un tratamiento efectivo para pacientes con rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, asma y reacciones alérgicas a la picadura de insectos, y es más efectiva en niños que en adultos.¹ Se tienen pruebas de que la inmunoterapia específica inyectada y sublingual reduce significativamente el uso de medicamentos contra los síntomas de la rinitis alérgica y el asma, y la necesidad de tratamiento hospitalario.^{2,3} Con la intervención temprana con inmunoterapia no sólo se obtienen las ventajas mencionadas anteriormente, sino que se previenen nuevas sensibilizaciones, enfermedades alérgicas e interfiere con la tendencia de éstas a evolucionar a formas más graves y a que se vuelvan crónicas.⁴ Su uso ha sido limitado por el riesgo de reacciones sistémicas graves⁵ e incluso de muerte,⁶ aunque ninguna se ha manifestado en niños con edad cercana a los cinco años.⁷ La recomendación de la OMS en 1998 fue que se administrara a partir de los cinco años de edad debido a que existía mayor riesgo de reacciones sistémicas en niños pequeños, a la dificultad para identificar y comunicar por sí mismos los síntomas de una reacción sistémica y a las posibles dificultades en el tratamiento de estas últimas.

Aunque se ha demostrado ampliamente la eficacia e inocuidad de la inmunoterapia específica en niños y adultos, todos los estudios se realizaron en niños mayores de cinco años de edad. Hasta el momento sólo encontramos dos estudios en Medline acerca del uso de la inmunoterapia en niños menores de cinco años de edad: uno de asma y rinitis alérgica,⁸ y el otro de dermatitis atópica.⁹

OBJETIVO

La inmunoterapia específica es el único método de tratamiento que por sí solo es capaz de modificar la evolución natural de la enfermedad alérgica. Los padecimientos alérgicos susceptibles a la inmunoterapia se manifiestan a muy temprana edad y el tratamiento oportuno mejora notablemente la

calidad de vida del niño y frena la evolución de estas enfermedades antes de que se vuelvan graves; se considera que la inmunoterapia específica debe iniciarse antes de los cinco años de edad. Este estudio se realizó con el propósito de evaluar la inocuidad de la inmunoterapia específica y de pruebas cutáneas en niños menores de cinco años.

PACIENTES Y MÉTODO

Se realizó un estudio prospectivo y observacional en pacientes menores de cinco años de edad, con diagnóstico clínico de enfermedad alérgica demostrada por pruebas cutáneas, o radioinmunoensayo (RAST), y factores de riesgo de padecer formas crónicas de alergia, como: dermatitis atópica, rinitis alérgica, asma y madre alérgica. A estos pacientes se les indicó tratamiento con inmunoterapia específica según los criterios internacionales de la OMS para su uso en alergia, con excepción de la edad. Se solicitó la firma de una carta de consentimiento escrito de sus padres.

Se excluyó a los pacientes cuyos padres no aceptaron firmar la carta de consentimiento, los que tenían asma de difícil control y alguna malformación en las vías respiratorias.

Todos los padres de los pacientes recibieron instrucción para que pudieran advertir cualquier tipo de reacción y supieran qué hacer al respecto. Se utilizó la forma de registro de reacciones sistémicas propuesta por la *European Academy of Allergology and Clinical Immunology* (Allergy 1993;48 Supl:Appendix7), en la que se anotaron: edad, género, diagnóstico, clasificación de la gravedad de la enfermedad alérgica, esquema de inmunoterapia convencional, resultados obtenidos en las pruebas cutáneas para la clasificación (alto o bajo respondedor), tipo de alérgenos aplicados, datos específicos de manufacturación, etapa de tratamiento (incremento o mantenimiento), intervalo de dosis (una, dos, o cuatro semanas), administración de la inmunoterapia específica en la clínica o por su médico pediatra en su consultorio, estación del año, dosis administrada, tiempo de inicio, tratamiento prescrito, evolución, y síntomas iniciales, cutáneos, respiratorios y cardiovasculares.

La aplicación de la inyección difirió en todos los pacientes que manifestaron síntomas de exacerbación de asma, rinitis alérgica, infección respiratoria activa o dermatitis atópica. Todos recibieron inmunoterapia con extractos alérgicos elaborados por Hollister-Stier, Spokane, Wa.

RESULTADOS

Se incluyeron 239 pacientes, 109 del sexo femenino y 130 del masculino, con rango de edad de ocho a 59 meses, distribuidos en grupos: menores de dos años de edad, de dos a tres, de tres a cuatro y de cuatro a cinco como se muestra en la figura 1. El diagnóstico de la mayoría de los pacientes fue la combinación de asma y rinitis alérgica, en segundo lugar rinitis alérgica y en tercero dermatitis atópica (figura 2).

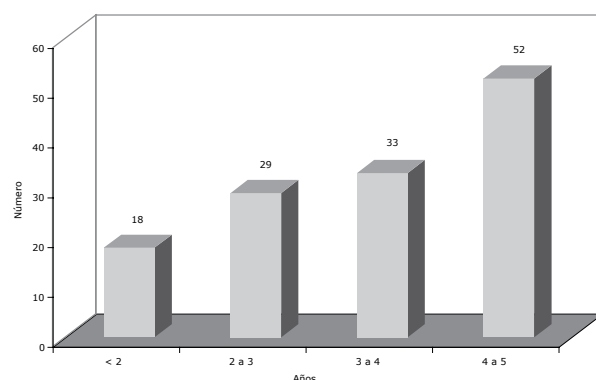


Figura 1. Es notable la sensibilización del paciente alérgico desde el primer año de vida. Se muestra una franca tendencia al aumento en intensidad y diversidad de esta sensibilización.

Se encontró mayor sensibilidad a alérgenos intradomiciliarios, sobre todo a *Dermatophagoides (farinae y pteronissinus)* y cucaracha, como se reporta en la literatura médica. La figura 3 muestra la frecuencia de los diversos alérgenos de acuerdo con su positividad en pruebas cutáneas por punción; la mayoría de los pacientes (71%) sólo fue sensible a *Dermatophagoides*, y solamente cinco fueron sensibles a pólenes.

Se aplicaron 6,689 inyecciones a 239 pacientes entre enero de 1999 y octubre del 2005. Sólo hubo

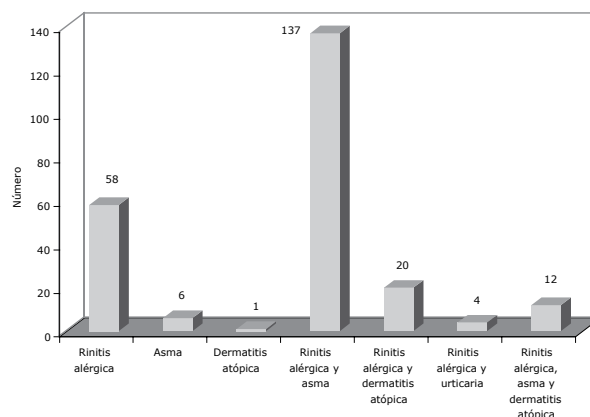


Figura 2. El asma, la rinitis alérgica y la dermatitis atópica son los diagnósticos más frecuentes en niños menores de cinco años. Sobresale notablemente la combinación de asma y rinitis alérgica.

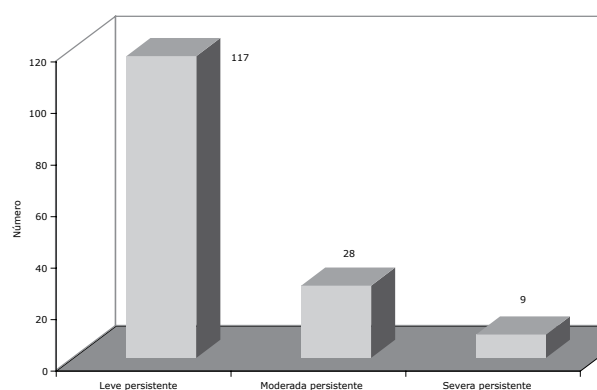


Figura 3. Los alérgenos intradomiciliarios predominan notablemente entre los agentes sensibilizantes en niños menores de cinco años.

reacciones sistémicas en un niño de tres años con diagnóstico de rinitis alérgica grave persistente, que aparecieron 1.5 horas después de la aplicación de la vacuna con *Dermatophagoides pteronyssinus* y *farinae* 10 AU/mL [0.10 cc (dosis total 0.5 AU c/u)]. Esta reacción consistió en urticaria generalizada, obstrucción nasal, rinorrea acuosa y epífora; se trató fácilmente con epinefrina IM y antihistamínico por vía oral. Las reacciones sistémicas que reportaron otros autores fueron leves en todos los casos; consistieron principalmente en síntomas de broncoespasmo y se controlaron fácilmente con β 2 adrenérgico nebulizado y antihistamínicos.

DISCUSIÓN

A lo largo de los casi 100 años de la inmunoterapia administrada por vía subcutánea o sublingual ha demostrado ser efectiva en el tratamiento del asma,^{10,11} la rinitis alérgica¹² y la alergia al veneno de insectos.¹³ Sin embargo, la Organización Mundial de la Salud, apoyada por las academias de inmunología y alergia, limita el uso de este tratamiento a niños mayores de cinco años, por razones de seguridad y debido a las posibles dificultades en el tratamiento de reacciones sistémicas en niños pequeños.

En los últimos 10 años la prevalencia del asma, de rinitis alérgica y de la dermatitis atópica se incrementó sustancialmente en México y en otras regiones del mundo, especialmente en países industrializados.¹⁴ El tratamiento con medicamentos está encaminado, principalmente, a controlar la inflamación, pero se ha encontrado que los elementos causantes de la inflamación se manifiestan nuevamente poco tiempo después de suspender los medicamentos antiinflamatorios.¹⁵ Por lo tanto, el tratamiento debe orientarse al origen de la inflamación alérgica, que provoca cambios en la respuesta inmunológica subyacente, tan pronto se haga el diagnóstico de alguna enfermedad alérgica susceptible al tratamiento inmunomodulador. Actualmente, la inmunoterapia con alergen es el único tratamiento que por sí mismo puede modificar el curso natural de la enfermedad alérgica. Varios autores demostraron que el tratamiento temprano con inmunoterapia específica evita las exacerbaciones y previene nuevas sensibilizaciones y la evolución de nuevas enfermedades alérgicas,¹⁶⁻¹⁸ lo que convierte a la inmunoterapia en un recurso de tratamiento preventivo de alergia. El estudio PAT demostró que la inmunoterapia es efectiva para disminuir significativamente los síntomas en el grupo de estudio comparado con el grupo control, que es un tratamiento inocuo sin reacciones adversas graves y que reduce el riesgo de asma. Después de dos años de tratamiento, más niños en el grupo control tuvieron asma en comparación con los del grupo activo ($p = 0.004$).¹⁹ Otros autores demostraron, en un grupo de niños con

tratamiento preestacional al polen de pasto, que ocho años después de suspender la inmunoterapia la reactividad cutánea inmediata a pólenes de pastos se mantuvo disminuida, comparada con la de los controles ($p < 0.01$). El 61% de los pacientes del grupo de estudio había tenido nuevas sensibilizaciones contra alergen perennes en comparación con 100% del grupo control ($p < 0.05$).²⁰

La mayor parte de los estudios publicados sólo admite pacientes mayores de cinco años de edad. Sólo se encontraron cuatro estudios en Medline donde se incluyeron niños menores de cinco años;^{7,9,21,22} en todos ellos se reportan reacciones locales de leves a moderadas (Vervollet D, 1980 y Lockey R, 1987), pero no sistémicas graves. Las reacciones sistémicas reportadas se limitan al broncoespasmo leve resuelto fácilmente con β_2 adrenérgico nebulizado.²¹ Un estudio, aunque efectuado en pacientes mayores de cinco años, no sólo reporta la ausencia de reacciones sistémicas, sino que demuestra que los pacientes tratados con inmunoterapia específica mejoran significativamente su calidad de vida.^{22,23}

Existe muy poca experiencia respecto a la eficacia e inocuidad de la inmunoterapia específica con alergen en niños menores de cinco años de edad. En el presente estudio se encontró que la única reacción sistémica observada fue de baja intensidad, que consistió en: urticaria generalizada, obstrucción nasal, rinorrea acuosa y epífora después de 1.5 horas de la aplicación de la vacuna, sin dificultades para el tratamiento con epinefrina y antihistamínicos. La eficacia y la posibilidad de reacciones sistémicas por inmunoterapia específica son directamente proporcionales a la dosis utilizada.^{24,25}

La inmunoterapia específica en pacientes menores de cinco años de edad es un tratamiento inocuo pero del que deberá incrementarse la investigación de su eficacia y efectos preventivos de asma y nuevas sensibilizaciones. La finalidad es justificar, con bases científicas, la utilización de este valioso recurso antes de que los pacientes manifiesten formas graves o alteraciones persistentes en su función pulmonar. El tratamiento preventivo debe iniciarse a partir de los dos años de edad

por la frecuencia y gravedad de las enfermedades alérgicas.

Aún falta saber si el hecho de ser expuesto a un estímulo doloroso periódicamente a temprana edad y por largo tiempo afecta psicológicamente al niño. En nuestra experiencia encontramos que tan pronto el paciente vence el temor natural a las inyecciones y se da cuenta que no son dolorosas, acude por su propio pie al llamado de la enfermera. No se conoce el impacto psicológico a futuro, lo que podría ser un campo de investigación.

CONCLUSIONES

Los pacientes menores de cinco años de edad no están en mayor riesgo que los adultos de tener reacciones sistémicas debidas a la inmunoterapia específica. Las que se manifestaron fueron de intensidad leve y se resolvieron con facilidad. La mayoría de los niños acepta este tratamiento.

Vale la pena iniciar la inmunoterapia específica antes de los cinco años de edad por sus propiedades preventivas y su capacidad para detener la tendencia de las enfermedades alérgicas a evolucionar a formas graves. Insistimos, la inmunoterapia específica en manos de expertos es un tratamiento inocuo, eficaz y con efecto benéfico a largo plazo.

REFERENCIAS

1. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102(4):558-62.
2. Abramson MJ, Puy MR, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD001186.
3. Wilson DR, Torres LI, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD002893.
4. Boquete M, Carballeda F, Exposito F, Gonzalez A. Preventive immunotherapy. *Allergol Immunopathol* 2000;28(3):89-93.
5. Vervoelet D, Khoirallahe E, Arnaud A, et al. A prospective national study of the safety of immunotherapy. *Clin Allergy* 1980;10:59.
6. Nelson BL, Dupont LA, Reid MJ. Prospective survey of local and systemic reactions to immunotherapy with pollen extracts. *Ann Allergy* 1986;56:331-4.
7. Lockey RF, Benedict LM, Turkeltub PC. Fatalities from immunotherapy and skin testing. *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:660-77.
8. Rodriguez NP, Ambriz MMJ, Pizarro UE. Non-fatal systemic reactions caused by immunotherapy and skin tests. *Rev Alerg Mex* 2002;49:69-73.
9. Cantani A, Micera M. Significant decrease of IgE antibodies after a three-year controlled study of specific immunotherapy to pollen allergens in children with allergic asthma. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2005;9:103-11.
10. Silny W, Czarnicka-Operacz M, Silny P. Efficacy of specific immunotherapy in the treatment of children and youngsters suffering from atopic dermatitis Part II. Evaluation of skin reactivity and concentration of serum antigen specific immunoglobulin E directed against selected airborne allergens. *Wiad Lek* 2005;58(3-4):184-92.
11. Bousquet J, Hejjaoui A, Michel F-B. Specific immunotherapy in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:292-305.
12. Bousquet J, Demoly P. Specific immunotherapy for allergic rhinitis in children. *Allergy Clin Immunol Intern* 1996;8:145-50.
13. Bartolucci M. A three-year prospective study of specific immunotherapy to inhalant allergens: Evidence of safety and efficacy in 300 children with allergic asthma. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1998;8:68.
14. Reisman RE. Venom hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:651-8.
15. ISAAC. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International study of asthma and allergies in childhood. *Lancet* 1998;351(9111):1225-32.
16. Kallstrom TJ. Evidence-based asthma management. *Respir Care* 2004;49(7):783-92.
17. Jacobsen L. Preventive aspects of immunotherapy: prevention for children at risk of developing asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87(Suppl1):43-6.
18. Valovirta E. Preventive capacity of subcutaneous immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002;2(6):553-6.
19. Parmiani S. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin Exp Allergy* 2001;31(9):1392-7.
20. Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:251-6.
21. Gnehm HP. Long-term efficacy of preseasonal grass pollen immunotherapy in children. *Allergy* 2002;57(4):306-12.
22. Paniagua MJ, Bosque M, Asensio O, Larramona H, Marco MT. Inmunoterapia con un extracto de ácaros en niños menores de cinco años. *Allergol Immunopathol* 2002;30:20-4.
23. Sienra Monge JJ. Adverse reactions to immunotherapy in pediatric patients. *Rev Alerg Mex* 2003;50(5):182-6.
24. Sienra Monge JJ. Quality of life in children with allergic rhinitis before and after being treated with specific immunotherapy (cases and controls). *Rev Alerg Mex* 2003;50(5):170-5.
25. Eisembreg BC, McLaren WR. Adverse reactions to injected emulsified pollen extract in allergic patients in the west coast: Relationship with total dosage of antigen. *J Allergy Clin Immunol* 1961;32:373.