

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

**INMUNOTERAPIA CON ALERGENOS EN
NIÑOS MENORES DE 5 AÑOS CON
ASMA BRONQUIAL**

Trabajo de Tesis para optar al
Título de Doctor en Medicina y Cirugía.

Skrie, Víctor Claudio

CÓRDOBA - ARGENTINA
2009

COMISION DE SEGUIMIENTO DE TESIS

Director de tesis: Prof. Dr. Juan Carlos Copioli.

Integrantes:

Prof. Dr. Juan Carlos Muiño.

Prof. Dr. Pedro Roberto Moya.

***Artículo 30º del Reglamento de la Carrera de Doctorado en Medicina y
Cirugía:***

***“LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS NO SE HACE
SOLIDARIA CON LAS OPINIONES DE ESTA TESIS”***

DEDICATORIAS

A mi esposa

A mis hijos:
María Valentina
Francisco José
María Lucila

A mis padres

AGRADECIMIENTOS

A Dios.

A mi familia.

Al Prof. Dr. Juan Carlos Copioli.

Al Prof. Dr. Juan Carlos Muiño.

Al Prof. Dr. Pedro Roberto Moya.

Al Dr. Julio César Orellana.

A la Dra. Ofelia María Miño.

Al Dr. Hugo Robledo.

A la Dra. Susana E. Rivolta.

A todos los integrantes del Servicio de Alergia e Inmunología del Hospital de Niños de la Santísima Trinidad de Córdoba.

A mis pacientes.

Índice

Capítulo 1 INTRODUCCIÓN	pág. 10
Asma bronquial	pág. 11
<i>Epidemiología</i>	pág. 12
<i>Etiología</i>	pág. 17
<i>Genética</i>	pág. 17
<i>Fisiopatología</i>	pág. 17
<i>Fenotipos de asma bronquial</i>	pág. 20
<i>Clasificación del asma bronquial</i>	pág. 24
<i>Manifestaciones clínicas y diagnóstico</i>	pág. 25
Alergia	pág. 27
Inmunoterapia con alergenos (Vacunas de alergenos)	pág. 28
<i>Antecedentes históricos</i>	pág. 28
<i>Mecanismo de acción de la inmunoterapia</i>	pág. 29
<i>Eficacia de la inmunoterapia subcutánea</i>	pág. 34
<i>Seguridad de la inmunoterapia subcutánea</i>	pág. 35
Selección de pacientes.....	pág. 37
Indicaciones clínicas de la inmunoterapia con alergenos.....	pág. 38
Presentación de la problemática.....	pág. 40
Objetivos.....	pág. 41
Capítulo 2 Materiales y métodos	pág. 42
Capítulo 3 Resultados	pág. 54
Capítulo 4 Discusión	pág. 77
Capítulo 5 Bibliografía	pág. 93

Resumen:

Introducción: La inmunoterapia con alérgenos es el único tratamiento capaz de modificar la historia natural del asma bronquial. La Organización Mundial de la Salud en su Artículo de Opinión “Inmunoterapia con alérgenos: Vacunas terapéuticas para las enfermedades alérgicas” considera la prescripción de vacunas de alérgenos, una contraindicación relativa en niños menores de 5 años. Por ello, la Organización Mundial de la Salud solicita como necesidad futura en investigación clínica trabajos sobre eficacia y seguridad de las vacunas de alérgenos en los niños menores de 5 años.

Material y Métodos: Ensayo clínico, prospectivo, longitudinal, controlado, aleatorizado. Ingresaron al estudio pacientes de ambos sexos, de 3 años a 5 años de edad, que concurren al Servicio de Alergia e Inmunología del Hospital de Niños de la Santísima Trinidad de la Ciudad de Córdoba (Argentina). Los cuales reunieron los criterios diagnósticos de asma bronquial persistente leve, o persistente moderada según la Estrategia Global para el manejo y prevención del Asma – National Institutes of Health / National, Lung, and Blood Institute. Sensibilizados a ácaros *Dermatophagoides pteronyssimus* y *Dermatophagoides farinae* (demostrados por Prick Test). Pacientes asignados al azar en dos grupos, uno con tratamiento farmacológico, comparado con otro que recibió tratamiento farmacológico más inmunoterapia con alérgenos. Ambos grupos fueron controlados mensualmente durante 1 año, a fines de observar la evolución clínica y la necesidad de medicación para controlar la enfermedad.

Resultados: Finalizaron el estudio 32 niños. Ambos grupos fueron comparables en términos de edad, sexo y características de la enfermedad. Grupo de tratamiento farmacológico: 16 pacientes, 15 de sexo masculino y 1 de sexo femenino. Edad promedio 4 años. Grupo de tratamiento farmacológico más inmunoterapia con alérgenos: 16 pacientes, 11 de sexo masculino y 5 de sexo femenino. Edad promedio 3,75 años. Se observó que los pacientes con tratamiento farmacológico tuvieron un promedio de días con síntomas respiratorios, un promedio de dosis utilizadas de Salbutamol y el requerimiento de dosis de Budesonide significativamente mayor ($p = 0.0001$). Además, se

observó que estos pacientes demoraron más tiempo en promedio para cambiar el diagnóstico de asma bronquial, de moderado a leve ($p = 0.0001$).

No se registraron reacciones adversas en ninguno de los grupos de pacientes, ni a los fármacos ni a la inmunoterapia con alergen.

Conclusiones: Los resultados obtenidos en esta investigación en niños de 3 a 5 años con asma bronquial, sensibles a ácaros, quienes recibieron inmunoterapia específica con *Dermatofagoides pteronyssimus* y *Dermatofagoides farinae* presentaron una buena evolución clínica. Se observó disminución en los síntomas, números de admisiones hospitalarias y uso de drogas antiasmáticas, comparados con el tratamiento farmacológico solo.

Pudo aplicarse con absoluto margen de seguridad ya que no se produjeron reacciones adversas.

El tratamiento con inmunoterapia con alergen es indicado en las etapas tempranas del asma y probablemente cambie la historia natural de la enfermedad.

Palabras clave: Inmunoterapia alergen – asma – preescolar.

Summary

Introduction: The immunotherapy with allergens is the only treatment that is able to modify the natural development of asthma. The WHO position Paper: “Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases” considers its prescription a relative contraindication for children under five years of age. It mentions the need of future clinic research about the efficacy and safety in children under five years of age.

Material and method: Clinical research, controlled.

Patients (age range 3-5 years) who attended Servicio de Alergia e Inmunología del Hospital de Niños de la Santísima Trinidad de la Ciudad de Córdoba (Argentina) were selected according to the diagnostic of persistent mild asthma, persistent moderate according to the Global Initiative for Asthma (GINA) –

National Institutes of Health / National Heart, Lung, and Blood Institute, with single sensitization to *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Dermatophagoides farinae* allergens (Prick Test). The patients were divided into two groups at random, one with only pharmacologic therapy and the other with pharmacologic therapy and allergen vaccines. All patients were checked during a year.

Results: 32 children completed the study. Both groups were comparable in terms of age, sex and disease characteristics. Pharmacologic therapy group: 16 patients, 15 male, 1 female. Average age: 4. Pharmacologic therapy and allergen vaccine: 16 patients, 11 male and 5 female. Average age: 3,75. The patients with only pharmacologic therapy have a higher average of days with respiratory symptoms ($p= 0.0001$). The average dose of Salbutamol is higher in the pharmacologic therapy group ($p=0.0001$) The patients with only pharmacologic therapy received more dose of Budesonide on average ($p=0.0001$)

The patients with only pharmacologic therapy need more time to change the diagnosis of asthma from moderate to mild ($p=0.0001$).

No adverse reactions were shown by the patients treated in both groups.

Conclusion: The data obtained in this research from children under 5 years old who received specific immunotherapy with standardized extracts of *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Dermatophagoides farinae* presented good clinical evolution with fall of symptoms, number of hospital admissions, and anti asthmatic drug use when compared with pharmacologic therapy. This treatment did not present adverse reactions in all patients with immunotherapy. This treatment is indicated at early stage of asthma and probably changes the natural history of asthma evolution.

Keywords: allergen immunotherapy, asthma, preschool._

Capítulo 1
INTRODUCCION

Asma bronquial.

Definición:

El asma bronquial es un trastorno inflamatorio crónico de las vías aéreas inferiores en el que intervienen varios tipos de células, en particular células epiteliales, eosinófilos, mastocitos, linfocitos TCD4 y Linfocitos TCD8, todos ellos en individuos genéticamente predispuestos generan grados variables de obstrucción de las vías aéreas a estímulos inmunológicos, físicos, químicos y farmacológicos. Se caracteriza por la presencia de episodios recurrentes de sibilancias, tos y disnea, secundarios a obstrucción bronquial difusa, de intensidad variable, que revierte en forma espontánea, total o parcialmente, o por la acción de drogas broncodilatadoras ^(1 - 2).

La interacción de estas características del asma bronquial determinan las manifestaciones clínicas y la severidad de presentación, y la respuesta al tratamiento ⁽²⁾.

El asma, en especial en la edad pediátrica, es un síndrome en el sentido clásico del término. Es decir, un trastorno caracterizado por síntomas y signos similares, pero de etiología no bien especificada. Por ello es muy difícil enunciar una definición exacta de esta enfermedad. Por ejemplo definir el asma como la existencia de “sibilancias recurrentes y/o tos persistente es una situación en la que el asma es probable y se han descartado otras enfermedades menos frecuentes”. Esta definición es más adecuada para el niño lactante y preescolar, en los que, en muy pocas ocasiones, se puede aplicar una definición más restrictiva de asma, como la siguiente:

“El asma es una enfermedad que se caracteriza clínicamente por episodios de sibilancias, disnea, tos y opresión torácica; funcionalmente por procesos de obstrucción (generalmente reversible) de las vías aéreas e hiperreactividad bronquial; histológicamente por inflamación crónica de la vía aérea, en la que desempeñan un papel destacado determinadas células y mediadores; habiéndose demostrado, en la mayoría de los casos, la participación de un factor inmunológico caracterizado por la producción de anticuerpos IgE frente a algunos alérgenos ambientales”. Ninguno de estos hechos es específico ni “*sine quanon*” del asma bronquial ⁽³⁾.

Epidemiología.

El asma bronquial es la enfermedad crónica más frecuente en la infancia. Afecta aproximadamente entre el 10% y el 15% de los niños ⁽⁴⁻⁵⁾.

El asma bronquial es el diagnóstico de ingreso más frecuente en los hospitales pediátricos y genera pérdidas de 5 a 7 días escolares por año/niño según diversos estudios realizados ⁽⁶⁾.

Hasta el 10 – 15 % de los niños y el 7 – 10% de las niñas puede tener asma en alguna etapa de la infancia. Antes de la pubertad, la prevalencia es a predominio femenino, en fases posteriores la incidencia es igual en ambos sexos ⁽⁶⁾.

A pesar de no contar con cifras estadísticas exactas, debido a las dificultades en la aplicación de criterios de diagnóstico estandarizados, se ha constatado en las últimas décadas, un incremento de la prevalencia de asma a nivel mundial, esto ha sido más notorio en la población infantil y en regiones de mayor desarrollo; atribuible, en parte, a una mejora en los registros. Existen, no obstante, evidencias de un aumento real de la prevalencia, que podrían deberse a modificaciones en la calidad de vida y a una mayor exposición a factores ambientales, especialmente contaminantes y alérgenos ⁽¹⁾.

El Estudio Internacional sobre Asma y Enfermedades Alérgicas en Niños (ISAAC), con su objetivo de evaluar la prevalencia del asma a nivel mundial en grupos de niños de 6-7 años y 13-14 años, permitió revelar notorias diferencias entre distintos países y grupos etarios. La República Argentina se ubicó en un rango de prevalencia intermedia (10-20%), con una mayor frecuencia en los niños de 6-7 años que en los de 13-14 años, este estudio incluyó la Ciudad de Córdoba en la cual, la prevalencia se ubicó entre el 11 y el 13%. Otro estudio realizado en la Ciudad de Córdoba, el cual incluyó pacientes de todas las edades determinó una prevalencia de asma bronquial cercana al 12 % ⁽⁷⁾.

Existe una frecuente asociación entre asma y rinitis; su reconocimiento y tratamiento, en los casos necesarios, contribuye al control de los síntomas de asma bronquial.

A pesar de los grandes avances terapéuticos, el impacto social del asma es aún demasiado importante. El asma puede afectar la calidad de vida, es una de las causas más frecuentes de ausentismo escolar y laboral así como de

restricciones en la actividad física, con serias dificultades para las personas afectadas y sus familiares.

En el área de Salud Pública el asma es causa de un gran número de consultas ambulatorias, de consultas en los servicios de emergencia y de hospitalizaciones que generan altos costos para el sistema de salud ⁽¹⁾.

La epidemiología del asma en países como España ha sido correctamente conocida en niños de más de 6 años, pero no se llegó a conclusiones en niños menores de 6 años ⁽³⁾. Otro país estudiado, Estados Unidos, ha registrado un incremento del 72% en el número de pacientes asmáticos en el período 1982 / 1994.

El número de hospitalizaciones permaneció relativamente estable en la última década, con rango bajo en algunos grupos etarios pero elevado en los niños de 0 a 4 años de edad. Esto indica un mejoramiento en la detección del asma bronquial en este grupo etario ⁽²⁾.

La evolución y la gravedad del asma son difíciles de predecir. La mayoría de los niños afectados tienen solo crisis ocasionales, de gravedad leve o moderada que se controlan con relativa facilidad. Una minoría presenta asma grave y de muy difícil tratamiento, que es incapacitante y que interfiere en la asistencia escolar, el juego, y la vida cotidiana; en algunos casos, los pone en riesgo de muerte.

La relación entre edad de inicio de síntomas y pronóstico es incierta; los niños más gravemente afectados presentan sibilancias durante el primer año de vida y tienen antecedentes familiares de asma u otras enfermedades alérgicas, particularmente dermatitis atópica.

Un estudio realizado en nuestro país reveló que, la mayoría de los niños que desarrollaron asma crónica en la segunda infancia, tuvieron sus primeros síntomas durante los primeros tres años de vida ⁽⁸⁾.

Los niños menores de tres años con sibilancias frecuentes (más de 3 episodios en el último año con afectación del sueño) tienen incrementado el riesgo de desarrollar asma persistente atópica, basado en el algoritmo del Asthma Predictive Index (API), se considera positivo cuando está presente 1 factor de riesgo mayor o 2 de los criterios menores ^(9 - 10).

Criterios mayores:

- a) Diagnóstico médico de asma en alguno de los padres.
- b) Diagnóstico médico de eccema atópico.

Criterios menores:

- a) Presencia de rinitis alérgica diagnosticada por un médico (a los 2-3 años).
- b) Sibilancias no relacionadas con resfriados.
- c) Eosinofilia en sangre periférica igual o superior al 4%.

Los niños que cumplen el API, al llegar a los 6 años, tienen un riesgo 4,3 a 9,8 veces superior (odds ratio, OR) de tener asma activo que los que presentan un índice negativo. A la edad de 6 años el API tiene un valor predictivo positivo del 47 % (probabilidad de los niños con API positivo de tener asma en la edad escolar) y un valor predictivo negativo del 91 % (probabilidad de que los niños con API negativo no tengan asma en la edad escolar).

El API original fue basado en los datos del Tucson Children's Respiratory Study ^(11 - 12). El estudio (PEAK) Prevention of Early Asthma in Kids demostró que la sensibilización alérgica podría ser agregada como factor de riesgo mayor para la prevención de asma persistente ⁽¹¹⁾. El API fue posteriormente modificado, y se consideró positivo con 4 o más exacerbaciones de sibilancias en el último año, con, al menos, una exacerbación confirmada por un médico y sensibilización alérgica a uno o más aeroalergenos, entre los criterios mayores. Se reubica a la rinitis alérgica como un criterio menor, así como la sensibilización alérgica a leche, huevo y maní ⁽¹³⁾.

Estudios recientes han demostrado que la presencia de IgE específica frente al huevo durante el primer año de vida es un indicador de enfermedad atópica, siendo el principal y más precoz marcador serológico de una posterior sensibilización a alergenitos inhalantes y de desarrollo de patología alérgica respiratoria. Además, cuando la sensibilización al huevo se asocia a eccema atópico la probabilidad de presentar a los 4 años patología alérgica respiratoria, asma, rinitis u otra se eleva al 80% ⁽³⁾.

Al menos el 75% - 90% de los niños asmáticos con evidencias de alergia, que viven en países desarrollados o en vías de desarrollo comenzaron con síntomas entre los 4 y 5 años de edad ⁽¹⁴⁾.

Los episodios tempranos de sibilancias pueden resultar en dos patrones de enfermedad: remisión de los síntomas durante la edad preescolar o progresión a asma persistente ⁽⁹⁾.

El 50% de los niños asmáticos quedarán prácticamente libres de síntomas a los 10 – 20 años pero las recurrencias en la edad adulta son frecuentes. En niños con asma leve de comienzo entre los 2 años de edad y la pubertad, la tasa de remisión es de aproximadamente el 50 %, y solo el 5 % presenta una enfermedad grave. Los niños con asma grave rara vez mejoran y, alrededor del 95%, siguen siendo asmáticos en la edad adulta. ⁽⁶⁾.

En 1958 se describieron varias observaciones sobre la historia natural de las sibilancias en la infancia. Presentaban riesgo mayor del 60% para desarrollar asma, los niños con atopía, antecedentes familiares de atopía o asma, y/o dermatitis atópica ^(15 – 16).

Los factores de riesgo para la aparición de asma son la pobreza, la raza negra, la edad materna menor de 20 años en el momento del parto, el peso al nacer menor de 2500 gramos, el consumo de cigarrillos por parte de la madre durante el embarazo (10 cigarrillos por día), el tamaño reducido del espacio en que vive la familia, familia numerosa (más de 6 miembros) y la exposición intensa a alérgenos durante la lactancia (más de 10 µg de alérgeno de ácaros del polvo doméstico por cada gramo de polvo recogido en la casa). Se determinaron como factores adicionales de riesgo las infecciones respiratorias frecuentes durante las fases iniciales de la infancia (2 a 5 años) y la escasez de cuidados del niño por parte de los padres ⁽⁶⁾.

La sensibilización frente a alérgenos inhalados se puede producir durante la lactancia, es más frecuente por encima de los 2 años de edad, y se puede demostrar en la mayor parte de los niños de 4 años de edad que requieren asistencia en servicios de urgencias debido a sibilancias.

Son factores de riesgo de muerte por asma: el subdiagnóstico, la infravaloración de la gravedad de la enfermedad, el retraso en la aplicación de un tratamiento adecuado, la utilización escasa de broncodilatadores y corticoides, la falta de seguimiento de las recomendaciones terapéuticas, la disfunción psicosocial, el estrés y la exposición excesiva a alérgenos⁽¹⁷⁾.

También se demostró que, incrementan el riesgo de asma mortal, factores como el tratamiento de urgencias por exacerbación de asma y el ingreso

hospitalario en el último año. Los pacientes con obstrucción súbita y grave de las vías respiratorias y los que padecen asma crónica dependiente de esteroides muestran un riesgo especialmente elevado de asma mortal ⁽¹⁷⁾.

Medio ambiente.

Las infecciones virales comunes del tracto respiratorio, tales como el virus sincitial respiratorio, pueden producir bronquiolitis y neumonía en los 2 primeros años de la vida. Es también un desencadenante principal de exacerbaciones de asma bronquial a cualquier edad.

Casi todos los niños, desde los 2 años de edad tienen evidencias inmunológicas de infección previa con el virus sincitial respiratorio, pero solo el 12 – 40% de los mismos tienen síntomas de bronquiolitis. Esto implica que las características del huésped afectan la extensión de la injuria del patógeno viral.

La exposición alérgica provoca en niños predispuestos, sensibilización y producida la misma puede iniciar la inflamación de la vía aérea y la hiperreactividad frente a otros irritantes. La exposición permanente a alérgenos en individuos asmáticos sensibilizados es un factor de mayor severidad de la enfermedad. Por lo antedicho, eliminando el alérgeno o los alérgenos desencadenantes de las exacerbaciones, puede lograrse la resolución de los síntomas de asma y en algunos casos la remisión del asma bronquial.

Los factores del medio ambiente como la exposición al tabaco, las endotoxinas y los polutantes del aire como ozono y dióxido de sulfuro, agravan la inflamación de la vía aérea e incrementan la hiperreactividad bronquial y la severidad del asma bronquial. El aire frío y seco y los olores fuertes pueden desencadenar broncoconstricción cuando la vía aérea está irritada, pero no se ha demostrado que sean capaces de iniciar la inflamación o provocar, por sí solos, hiperreactividad de la vía aérea.

Una circunstancia característica de esta enfermedad, aunque no exclusiva de la misma, es el fenómeno de hiperreactividad bronquial. La cual ha sido definida como una “respuesta broncoconstrictora exagerada a una variedad de estímulos físicos, químicos o biológicos”, la inflamación es un factor fundamental para determinar el grado de hiperreactividad bronquial, pero no es el único. El grado de hiperreactividad bronquial se correlaciona parcialmente

con la gravedad clínica del asma y con marcadores de inflamación, aunque no de forma muy estrecha. Influyen también los cambios estructurales, la disfunción neuroreguladora y los factores hereditarios ^(17 - 18).

Etiología.

Aunque las causas de asma infantil no han sido totalmente determinadas, investigaciones contemporáneas hacen referencia a una interrelación entre determinantes genéticos con factores del medio ambiente. La fuerte asociación de niños asmáticos con alergia concomitante, sugiere que los factores del medio ambiente producen una influencia determinante en el desarrollo del sistema inmune hacia el fenotipo asmático en individuos susceptibles ⁽¹⁷⁾.

Genética.

Más de 22 loci sobre 15 cromosomas autosómicos han sido relacionados con asma. Aunque los linajes genéticos para asma han diferido entre distintas cohortes, el asma ha sido consistentemente relacionada con loci que contienen genes proalérgicos, y proinflamatorios, se ha señalado como de gran importancia, el que codifica para interleucina 4 en el cromosoma 5 ⁽¹⁷⁾.

Fisiopatología.

La inflamación tiene un rol central en la fisiopatología del asma bronquial.

Las manifestaciones de la obstrucción de las vías respiratorias en el asma se deben a broncoconstricción, hipersecreción de moco, edema de mucosa, infiltración celular y descamación de células epiteliales e inflamatorias.

Son variados los estímulos inmunológicos específicos e inespecíficos y no inmunológicos que, en presencia de vías respiratorias hiperreactivas, pueden desencadenar la broncoconstricción e incrementar la inflamación. Se destacan como los mas importantes: alergenitos inhalados (ácaros del polvo, esporas de hongos, pólenes, epitelios de mascotas domésticas, proteínas de la soja y otros vegetales), infecciones virales, humo de tabaco, contaminantes del aire,

olores, fármacos (antiinflamatorios no esteroideos, antagonistas de receptores β , metabisulfito), aire frío y ejercicio físico.

Células inflamatorias:

Linfocitos: En la génesis de asma bronquial juegan un rol determinante el equilibrio entre dos sub poblaciones de Linfocitos T, células T helper 1 y células T helper 2 (Th1 y Th2) con distinto perfil de mediadores inflamatorios y efectos sobre la vía aérea.

En pacientes con asma bronquial hay una respuesta inmunológica preferentemente orientada hacia un perfil de citocinas Th2 que determina la inflamación eosinofílica característica de la mayoría de los casos de asma.

Además, la generación de citocinas Th2 (IL 4 – IL 5, y IL 13) explican la sobreproducción de inmunoglobulina E, presencia de eosinófilos por incremento de su producción y mayor sobrevida, y el desarrollo de hiperrespuesta de la vía aérea ⁽¹⁷⁾.

Mastocitos: Estas células cuando se activan liberan mediadores broncoconstrictores (Histamina, Cysteinyl-leucotrienos, Prostaglandinas D2), aunque la activación más relevante es la alérgica que ocurre a través del receptor de alta afinidad para Inmunoglobulina E, también puede activarse por una amplia variedad de estímulos, entre ellos merece destacarse el que determina el cambio osmótico de las células del epitelio bronquial que determina broncoespasmo inducido por ejercicio ⁽¹⁷⁾.

Eosinófilos: Un número aumentado de eosinófilos se encuentran en la vía aérea de muchos pacientes asmáticos.

Estas células contienen proteínas y enzimas proinflamatorias como la proteína básica mayor, las proteínas catiónicas, las neurotoxinas, etc. y son generadoras leucotrienos, y citocinas proinflamatorias. El incremento de eosinófilos se correlaciona con la severidad del asma ⁽¹⁷⁾.

Neutrófilos: Se ha descrito un fenotipo de asma con predominio de infiltración neutrofílica. El rol fisiopatológico de los neutrófilos es incierto, pueden ser determinantes en la pérdida de respuesta a los corticoides.

Células dendríticas: La función de esta célula, que es la más importante presentadora de antígenos, es clave en la interacción con los alérgenos en la superficie de la vía aérea y para la producción de IgE específica que es un evento local.

Macrófagos: Este es el tipo de célula que se encuentra en mayor número en la vía aérea. Puede ser activada por alérgenos a través del receptor de baja afinidad para IgE. y liberar mediadores inflamatorios y citocinas que amplifican la respuesta inflamatoria ⁽¹⁷⁾.

Células epiteliales: El revestimiento epitelial de la vía aérea es una bioestructura compleja que forma una interfase entre el medio interno y el externo ejerciendo un importante papel en la protección y regulación de la función respiratoria. En los últimos años se ha puesto de manifiesto que las células epiteliales de las vías respiratorias, no solo desempeñan una función pasiva de barrera, sino que también contribuyen activamente al sistema inmune natural.

Las interacciones de las citocinas con las células endoteliales son importantes para situar a los eosinófilos en el foco de la reacción alérgica. La activación de las células endoteliales por IL-1 provoca una regulación positiva de las moléculas de adherencia endotelial como la Selectina E (molécula-1 de adherencia endotelial del leucocito), la molécula de adherencia intercelular (MAIC-1) y la molécula-1 de adherencia de la célula vascular (MACV-1) ⁽¹⁷⁾.

La inflamación de la vía aérea está presente en todos los individuos con asma bronquial sintomática. Al establecer la relación entre los cambios patológicos y las características clínicas del asma, el rol de las células residentes (células cebadas, epiteliales, macrofágicas), células inflamatorias (eosinófilos, neutrófilos), los mediadores, citoquinas y las moléculas de adhesión constituyen factores claves del proceso inflamatorio del asma ^(19 - 20 - 21 - 22).

Un delicado equilibrio entre la supervivencia y la muerte de las células involucradas en este proceso sería el responsable de la resolución o progresión de esta patología.

Los niños que tienen anticuerpos inmunoglobulina E (IgE) circulantes contra ciertos aeroalergenos y que son afectados por los mismos determinando la inflamación del asma bronquial, muestran una respuesta bimodal característica, con una reacción tanto de fase temprana como de fase tardía cuando son desafiados con los alergenios sensibilizantes ⁽²³⁾.

Las alteraciones anatomopatológicas que se observan en el asma grave son broncoconstricción, hipertrofia del músculo liso bronquial, hipertrofia de las glándulas mucosas, edema de la mucosa, infiltración por células inflamatorias (eosinófilos, neutrófilos, basófilos, macrófagos, linfocitos T helper 2 [Th2]), y descamación. Son hallazgos patognomónicos los cristales de Charcot-Leyden (lisofosfolipasa de las membranas de eosinófilos), las espirales de Curschmann (moldes de moco bronquial) y los cuerpos de Creola (células epiteliales descamadas).

Los mediadores almacenados y los sintetizados “de novo”, son liberados por los mastocitos locales tras la estimulación inespecífica o por la unión de alergenios a IgE específica unida a los mastocitos. Deben mencionarse entre los mismos, la histamina, los leucotrienos C₄, D₄ y E₄, y el factor activador de plaquetas, que inician la broncoconstricción, el edema de la mucosa y las respuestas inmunitarias. La respuesta inmunitaria precoz produce broncoconstricción en pocos minutos. La respuesta inmunitaria tardía aparece 6 – 8 horas después y produce un estado continuo de sensibilidad excesiva de las vías respiratorias con infiltración eosinofílica y neutrofílica.

Fenotipos de asma bronquial y sibilancias en la infancia.

En el asma bronquial, la edad y los factores de exacerbación, pueden ser utilizados para definir diferentes fenotipos de la enfermedad. Estos fenotipos son probablemente útiles debido a que ellos reconocen la heterogeneidad del asma en los niños. No representan una enfermedad aislada, son parte del síndrome asmático, las guías que reconocen los diferentes fenotipos podrían proveer mejor dirección para el pronóstico y las estrategias terapéuticas.

La edad es uno de los más fuertes determinantes del fenotipo de asma en los niños, involucra eventos fisiopatológicos, exposición alérgica y la historia natural.

Debido a las diferencias en la presentación de la enfermedad entre los distintos grupos de edad, es importante para designar diagnóstico y estrategia de manejo basado en la edad.

Un agrupamiento práctico para este propósito es el siguiente ⁽²⁴⁾:

- . Infantes (0 - 2 años)
- . Niños preescolares (3 - 5 años)
- . Niños escolares (6 - 11 años)
- . Adolescentes (12 – 20 años)

La existencia de alergia en los niños con sibilancias es actualmente considerada como un factor de riesgo mayor para presentar asma persistente. Puede ser evidente en los primeros años de la vida y manifestarse clínicamente como (dermatitis atópica, rinitis alérgica o alergia alimentaria).

Sibilancias recurrentes: fenotipos ^(3 - 24)

1. Sibilancias precoces transitorias:

- a) El primer episodio se produce generalmente antes del primer año y tiende a desaparecer a los 3 años. Comprende entre el 40 y 60 % de todos los casos de sibilancias recurrentes del lactante.
- b) Predominio en varones.
- c) No son atópicas (IgE total normal y/o pruebas cutáneas y/o IgE específica negativas, junto con ausencia de antecedentes personales o familiares atópicos).
- d) Función pulmonar disminuida al nacimiento que mejora con el tiempo, aunque sus valores medios persisten bajos a los 16 años.
- e) Estudios de hiperreactividad bronquial y variabilidad del flujo espiratorio máximo (PEF) a los 11 años negativos.
- f) Factores de riesgo: tabaquismo materno durante la gestación, sexo varón, prematuridad, convivencia con hermanos mayores y/o asistencia a guardería.

2. Sibilancias persistentes no atópicas:

- a) Comienzan antes de los 3 años de vida (generalmente antes del primero y en relación con una bronquiolitis por virus respiratorio sincitial), y persisten a los 6 años. Aproximadamente, el 20 % de las sibilancias recurrentes del lactante, se ubican en este grupo.
- b) Afectan por igual a ambos sexos.
- c) IgE total normal y pruebas cutáneas negativas, sin estigmas ni antecedentes familiares atópicos.
- d) La función pulmonar es normal al nacimiento y disminuida a los 6 y a los 11 años.
- e) Existe una buena respuesta al broncodilatador, que pone en evidencia una hiperreactividad bronquial que va disminuyendo con la edad.
- f) Suelen desaparecer a la edad promedio de 13 años.

3. Sibilancias atópicas:

- a) El 20 % restante de los sibilantes precoces se ubicará en este grupo. El primer episodio suele aparecer después del año.
- b) Predominio en varones.
- c) IgE total elevada y/o pruebas cutáneas positivas, generalmente con rasgos y antecedentes familiares atópicos.
- d) Función pulmonar normal al nacer con descenso hasta los 6 años, y posterior estabilización por debajo de la normalidad.
- e) Existe hiperreactividad bronquial.
- f) Suelen persistir a los 13 años.

Tabla 1. Resumen fenotipos niños sibilantes.

	Sibilancias precoces transitorias	Sibilancias persistentes no atópicas	Sibilancias atópicas
Edad de comienzo / Porcentaje	Antes del año y suele desaparecer antes de los 3 años. 40 a 60%.	Antes de los 3 años +/- 20%	Después del año +/- 20%
Predominio por sexo	Varones.	No hay.	Varones.
Niveles de IgE/ Test cutáneos / Atopia familiar	Normal / test cutáneos negativos / ausente.	Normal / test cutáneos negativos / ausente.	Elevada / test cutáneos positivo / positiva.
Función pulmonar	Disminuída al nacer, mejora en el tiempo, persiste baja a los 16 años.	Normal al nacer y disminuída a los 6 y 11 años.	En descenso al nacer y hasta los 6 años, estabiliza por debajo de normalidad.
Hiperreactividad	Ausente.	Presente.	Presente.
Persistencia	Desaparece a los e años. Relación factores riesgo.	Desaparece antes de los 13 años.	Hasta los 13 años y más.

Asma en el niño pequeño

El diagnóstico de asma en los lactantes y niños pequeños representa un problema particular, especialmente porque las sibilancias episódicas y la tos son síntomas muy frecuentes en la infancia. Cuanto más pequeño es el niño, mayores serán las probabilidades de que esta sintomatología corresponda a algún diagnóstico alternativo y no se trate de asma ⁽¹⁾.

Se describieron dos clasificaciones de asma bronquial en niños según su fenotipo ^(3 - 22). La Sociedad Argentina de Pediatría en su Consenso de Asma Bronquial ⁽¹⁾ describe una clasificación según su fenotipo aceptando la existencia de dos grupos de lactantes con sibilancias:

Uno asociado a infecciones virales que se autolimitan con el crecimiento y dejan de presentar síntomas en la edad escolar y no desarrollan asma posteriormente. Este grupo no presenta antecedentes personales de atopia ni familiares de asma y se asocia a exposición pasiva al humo de cigarrillo durante la gestación.

Los episodios de sibilancias parecen estar más relacionados con la geometría de la vía aérea (vía aérea de pequeño calibre) que con un proceso inflamatorio crónico. Se trata del grupo de los niños sibilantes transitorios.

Otro grupo es el de los niños con antecedentes de asma o atopía en familiares cercanos y que presentan eczema en los primeros años de vida. En ellos, los síntomas suelen persistir en la edad escolar y adulta con diagnóstico de asma. No existe ninguna prueba de laboratorio práctica que pueda ser utilizada clínicamente para diferenciarlos; en ellos el diagnóstico de asma depende del criterio clínico y la correcta evaluación de los síntomas ⁽¹⁾.

Un tercer tipo de asma descrito en los niños, es el que se presenta en mujeres que desarrollan obesidad y comienzo temprano, a edad inferior a los 12 años.

Aunque el asma por exposición ocupacional a menudo no es considerada por tratarse de niños, algunos crecen expuestos a ambientes como granjas, panaderías o carpinterías familiares, o con animales en el interior de sus casas, donde las exposiciones, por convivencia de estos niños en un ambiente ocupacional u hogareño, determinan un cuarto tipo de asma bronquial ⁽²⁴⁾.

Clasificación del asma bronquial según su severidad ⁽¹⁾.

La clasificación en función de la severidad es indispensable para establecer la necesidad y el tipo de esquema terapéutico. Se realiza sobre la base de la frecuencia, la intensidad y la persistencia de los síntomas de asma y los resultados de los exámenes funcionales respiratorios.

El *asma intermitente* es una enfermedad episódica, frecuentemente desencadenada por una infección respiratoria o la exposición a un alérgeno.

Se caracteriza por la escasa magnitud de los síntomas, que son de corta duración, no interfieren con el sueño ni la calidad de vida. Cuando los pacientes están asintomáticos el examen clínico y funcional es normal.

El *asma persistente leve* se caracteriza por exacerbaciones más frecuentes; los niños suelen tener tos durante la noche, los períodos intercríticos son asintomáticos y pueden presentar síntomas ante la actividad física. La espirometría en el período intercrítico es normal.

El *asma persistente moderada* incluye pacientes más sintomáticos, con manifestaciones persistentes, que interfieren en la actividad cotidiana y la calidad de vida del niño y la familia. La espirometría en el período intercrítico es anormal con evidencias de obstrucción y/o hiperreactividad bronquial.

El *asma persistente grave* presenta síntomas diarios, el sueño es entrecortado por la tos y la fatiga, existe limitación marcada de la actividad y capacidad física y puede estar afectado el crecimiento. La espirometría en la intercrisis es patológica con compromiso ventilatorio obstructivo de carácter grave. Se registran frecuentes consultas de emergencia e internaciones con requerimiento de cuidados intensivos.

Algunas formas clínicas, como el asma inducida por el ejercicio, el asma nocturna y el asma episódica aguda grave, presentan características particulares y deberían ser analizadas específicamente.

Tabla 2. Clasificación del asma bronquial de acuerdo a su severidad ⁽¹⁾.

	Intermitente	Persistente leve	Persistente moderada	Persistente Grave
Síntomas diurnos	< 1 vez / semana. Asintomático entre los ataques.	> 1 vez /semana < 1 vez / día. Actividad afectada en exacerbaciones.	Todos los días. Actividad afectada en exacerbaciones.	Continuos. Actividad física limitada.
Síntomas nocturnos	< 2 veces / mes.	> 2 veces / mes.	> 1 vez / semana	Mas frecuentes.

Manifestaciones clínicas y diagnóstico.

En pediatría, el diagnóstico del asma bronquial es esencialmente clínico y se basa en dos aspectos:

- Episodios reiterados de obstrucción bronquial.
- Reversibilidad del cuadro en forma espontánea o por la administración de broncodilatadores.

El diagnóstico de asma se debe considerar ante todo niño con episodios recurrentes (tres o más) de sibilancias o disnea que responden a drogas broncodilatadoras, independientemente de su edad ⁽⁴⁾.

Los síntomas respiratorios crónicos son un aspecto clave del asma bronquial.

Para sospechar que estamos en presencia de un niño con asma, será la historia clínica la que aporte los datos más importantes en la evaluación. La misma provee en la mayoría de los casos, la información clave para el diagnóstico de asma bronquial. Tos seca intermitente y /o sibilancias espiratorias son los síntomas crónicos más comunes en asma. Los niños mayores pueden referir opresión torácica y evidenciar taquipnea.

La reversibilidad de los síntomas en forma espontánea o posterior a la administración de broncodilatadores es evaluable clínicamente y, mediante pruebas de función pulmonar.

Un pequeño porcentaje de niños con asma presenta tos seca, persistente o recurrente, de predominio nocturno como único síntoma.

Los síntomas respiratorios son característicamente peores durante la noche, especialmente durante exacerbaciones prolongadas desencadenadas por infecciones virales o alérgenos inhalantes. Otros síntomas más sutiles de asma en niños pueden ser, la actividad física disminuida, evidenciable en una incapacidad de realizar actividades que sus pares toleran y/o fatiga excesiva durante el día, que puede atribuirse a los disturbios que los síntomas nocturnos provocan en el sueño.

Ante la presencia de factores de riesgo, tales como historia de otras afecciones marcadoras de alergias (rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, y alergia alimentaria), antecedentes hereditarios de asma, y/o disnea sibilante sin resfrío, deberá considerarse el diagnóstico de asma bronquial.

Debido a que muchas condiciones clínicas se presentan en forma similar al asma, deben realizarse diagnósticos diferenciales, tener presente como los más comunes a la rinosinusitis crónica y el reflujo gastroesofágico.

Durante los controles médicos de rutina, los niños con asma bronquial comúnmente se presentan asintomáticos. Algunos pueden presentar tos seca persistente. El examen físico muestra, habitualmente, un tórax y aparato respiratorio normales sin alteraciones auscultatorias.

Por lo general, la familia refiere espontáneamente los síntomas relacionados con las exacerbaciones, se desestiman otros de presentación habitual, como la tos nocturna sin interrupción del sueño, síntomas ante la risa o ejercicio o sibilancias ocasionales con escaso impacto en las actividades diarias.

Se debe interrogar sobre estos síntomas para determinar si existen períodos totalmente libres de síntomas (asma intermitente) o si los síntomas son frecuentes, reiterados, continuos (asma persistente), independientemente de los episodios de exacerbaciones agudas que ambos grupos puedan presentar.

La evaluación clínica debe también estar dirigida a identificar y excluir otras posibles causas de síntomas obstructivos respiratorio recurrentes en la infancia.

Alergia.

Alergia es una alteración específica y adquirida de la reactividad del huésped mediada por un mecanismo inmunitario y que determina una respuesta adversa ⁽¹⁷⁾. Se refiere a una reactividad incrementada del huésped frente a elementos de contacto habitual que son inocuos para personas no alérgicas. Es una capacidad de desarrollar hipersensibilidad a un determinado agente exógeno, producida la cual, el contacto con el mismo en ocasiones ulteriores, determinará la aparición de los síntomas. Las enfermedades más frecuentes y, por lo tanto, consideradas marcadoras son: eccema atópico, asma bronquial y rinitis alérgica. En su fisiopatología interviene un fenómeno de hipersensibilidad tipo 1, de la tradicional clasificación de Gell y Coombs. Se produce una desviación inmune hacia un perfil de respuesta linfocitaria tipo Th2, con producción de Inmunoglobulina E específica frente a alérgenos, la cual es mediadora de estas respuestas inmunitarias adaptativas producidas de forma exagerada o inapropiada y causantes de lesiones hísticas que son características de las enfermedades marcadoras.

El término atopía se usa para describir pacientes que presentan enfermedades en la que está implicado un factor hereditario que se expresa por una susceptibilidad a la rinitis, el asma y la dermatitis atópica, tendencia a la producción incrementada de Inmunoglobulina E policlonal e Inmunoglobulina E específica ⁽²⁵⁾.

El diagnóstico de enfermedad atópica o paciente atópico es aplicable a pacientes que presentan antecedentes hereditarios alérgicos, sintomatología de una o más de las enfermedades marcadoras tales como asma, rinoconjuntivitis y/o eccema, prueba/s cutánea/s positiva/s con alergen/s que pueden correlacionarse con la clínica ⁽²⁶⁾.

Inmunoterapia con alergen/s (Vacunas de alergen/s).

La inmunoterapia con alergen/s consiste en la administración gradual de cantidades crecientes de una vacuna alérgica a un sujeto alérgico, con el objetivo de alcanzar una dosificación que permita reducir la hipersensibilidad frente al componente de la misma, generando una atenuación o no producción de los síntomas asociados con la exposición posterior al alergen/s causante ^(27 - 28).

Antecedentes históricos: La inmunidad ha sido definida como la protección contra ciertas enfermedades. Las primeras intervenciones inmunoterapéuticas, las cuales incluyen el uso de vacunas preventivas y antisueros xenogénicos que resultaron efectivas para la prevención de las enfermedades cuyos pioneros fueron Jenner, Pasteur, Koch, y Von Behring.

Estos esfuerzos iniciales en modulación inmune sirvieron como modelo para el posterior desarrollo en el campo de inmunoterapia con alergen/s.

La inmunoterapia subcutánea con alergen/s fue introducida en 1911 por Leonard Noon, quién publicó un reporte breve sobre la utilización, con fines de “inoculación profiláctica” del polen de gramínea *Phleum pratense*, como propuesta terapéutica para la fiebre del heno o, en términos actuales, rinitis polínica.

La inmunoterapia con alergen/s ha progresado en teoría y en práctica desde el enfoque inmunológico pasivo hasta el procedimiento inmunológico activo pionero de Noon y Freeman ⁽²⁹⁾.

Los avances en la inmunoterapia con alergen/s dependieron del mejor entendimiento del mecanismo inmunológico mediado por IgE, de la caracterización de antígenos y alergen/s específicos, y de la estandarización de los extractos alérgicos. Durante los últimos 10 años varios estudios bien

diseñados, controlados han demostrado que la inmunoterapia con alergenos es efectiva en el tratamiento de rinitis alérgica, asma alérgica, y en hipersensibilidad a picaduras de insectos ⁽³⁰⁾.

Las vacunas se utilizan en medicina como modificadores de la respuesta inmunológica, así también sucede con la inmunoterapia con alergenos, En el año 1998 el equipo de expertos de la Organización Mundial de la Salud tituló un Artículo de Opinión como “Inmunoterapia con alergenos. Vacunas terapéuticas para enfermedades alérgicas”, para indicar que las vacunas (extractos alérgicos) modifican o regulan la respuesta inmune en las enfermedades alérgicas ^(27 - 30).

La inmunoterapia con alergenos es el único tratamiento disponible que puede reducir síntomas de asma bronquial y alterar el curso natural de la enfermedad ⁽³¹⁾, e inducir remisión clínica por largo tiempo de modo efectivo y seguro en pacientes con asma alérgica. Además, se demostró eficaz para prevenir la evolución hacia la polisensibilización y el desarrollo de asma en niños con rinitis alérgica ^(3 - 12 - 27 - 32).

Mecanismos de acción de la inmunoterapia con alergenos.

Los cambios inmunológicos durante la inmunoterapia son complejos. Se ha demostrado que, su éxito depende de lograr una desviación inmune hacia un perfil de respuesta Linfocitaria T CD4 Th1, con secreción de sus citocinas características, básicamente IL-2 e IF- γ . (Evidencia A).

La inmunoterapia con alergenos está asociada también con la inducción de tolerancia inmunológica, definida como una disminución relativa en la respuesta alérgica específica, y por la generación de linfocitos T CD4 CD 25 regulatorios. (Evidencia A).

La eficacia de la inmunoterapia con alergenos no sería dependiente de la reducción de los niveles de IgE. (Evidencia A).

Los incrementos de los títulos de anticuerpos IgG específicos de alérgeno, el primer cambio que se consideró otrora causante de sus efectos, no son predictivos, a la luz de conocimientos actuales, de la duración y grado de eficacia de la inmunoterapia con alergenos. Sin embargo, la producción de IgG

específica de alérgeno con la inmunoterapia de alérgenos podría jugar un rol en la determinación de la eficacia clínica ⁽³³⁾. (Evidencia A).

Las principales características de la inflamación alérgica en el hombre son la activación de mastocitos y basófilos dependiente de la IgE y la eosinofilia tisular, en la cual las citoquinas desempeñan un papel principal. Los estudios iniciales realizados en ratones han demostrado la existencia de dos subpoblaciones distintas de linfocitos T CD4 según su perfil de citoquinas. Después de su activación, las células T-helper 1 (Th1) producen interferón gamma (IFN- γ) e interleuquina 2 (IL-2), pero no IL-4 ni IL-5, mientras que las células T-helper 2 (Th2) producen principalmente IL-4, IL-13 e IL-5, no así IL-2 ni IFN- γ . Ambas subpoblaciones producen IL-3 y factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF). Esta dicotomía funcional de las células Th CD4 fue demostrada posteriormente, analizando clones de células T procedentes de donantes atópicos, sujetos sanos o pacientes con enfermedades infecciosas. La IL-4 y la recientemente descrita y similar IL-13, son importantes para el cambio del isotipo de cadenas pesadas de la IgE por los linfocitos B. Este proceso se ve inhibido por la citoquina Th1 IFN- γ , la cual, a su vez, puede ser inducida por la IL-12. La IL-5 es un factor de crecimiento selectivo importante para la diferenciación terminal, activación y persistencia de eosinófilos en los tejidos, en los que posiblemente actúe inhibiendo su apoptosis) ⁽²⁷⁾.

Los linfocitos Th2 producen IL 4-5 e IL 13 que determinan la producción de IgE específica y activan al eosinófilo favoreciendo su quimiotaxis y retardando su apoptosis ⁽³¹⁾.

La inmunoterapia actúa por distintos mecanismos en las reacciones inflamatorias alérgicas por ejemplo altera el balance de los linfocitos Th2/Th1 a favor de Th1 ⁽³⁴⁾, incremento de la producción de IL10 por los linfocitos T regulatorios (Figura 1) ⁽³⁵⁾, incrementa la producción de interferón γ y disminuye la producción de IL 4 ⁽³⁶⁾, disminuye el número de mastocitos tanto mucosos como del tejido conectivo ⁽³¹⁾, inhibe el reclutamiento y la activación inducida por alérgenos de eosinófilos en nariz y pulmón ⁽³⁷⁾, induce anticuerpos IgG4 bloqueante específicos ⁽³⁸⁾ seguido por una elevación más tardía y perdurable de los anticuerpos IgG4, en correlación parcial con la disminución de los síntomas ⁽³⁹⁾.

Concentraciones de anticuerpos séricos.

IgE específica.

Durante la inmunoterapia convencional, las concentraciones séricas de IgE alérgica específica, ascienden inicialmente y posteriormente decaen hasta los niveles basales después de unos meses. Algunos estudios han determinado que los niveles séricos de IgE aumentan durante la inmunoterapia mientras que la liberación de histamina por los basófilos o la sensibilidad del órgano diana disminuyen al mismo tiempo ⁽²⁷⁾.

IgG específica.

Se atribuyen dos mecanismos de acción opuestos a la IgG en la respuesta de hipersensibilidad de tipo inmediato. Una pequeña fracción de IgG puede tener propiedades anafilácticas, aunque esta propiedad no se pueda atribuir a la IgG4. Además, las IgG1 e IgG3 específicas de alérgeno, inducen la degranulación de eosinófilos vía de sus receptores específicos, no así la IgG4. Los anticuerpos IgG inducidos por inmunoterapia pueden actuar como anticuerpos específicos bloqueantes de alérgeno. Estas observaciones dieron lugar a la denominada teoría del «anticuerpo bloqueante», que postula que la IgG compite con la IgE por la unión al alérgeno, bloqueando, por lo tanto, la activación dependiente de IgE en los mastocitos ⁽²⁷⁾.

Células efectoras.

La inmunoterapia puede actuar reduciendo el reclutamiento de las células inflamatorias o la activación o liberación de mediadores ⁽²⁷⁾.

Respuesta linfocitaria.

La inmunoterapia puede actuar modificando la respuesta del linfocito T ante posteriores estímulos alérgicos naturales. El éxito de la inmunoterapia puede estar asociado con un cambio regulatorio en menos de la producción de IL-4 con la contrapartida de mayor producción de IFN- γ , ya sea como consecuencia de un descenso en las respuestas Th2, o un aumento en las respuestas Th1 ⁽²⁷⁾.

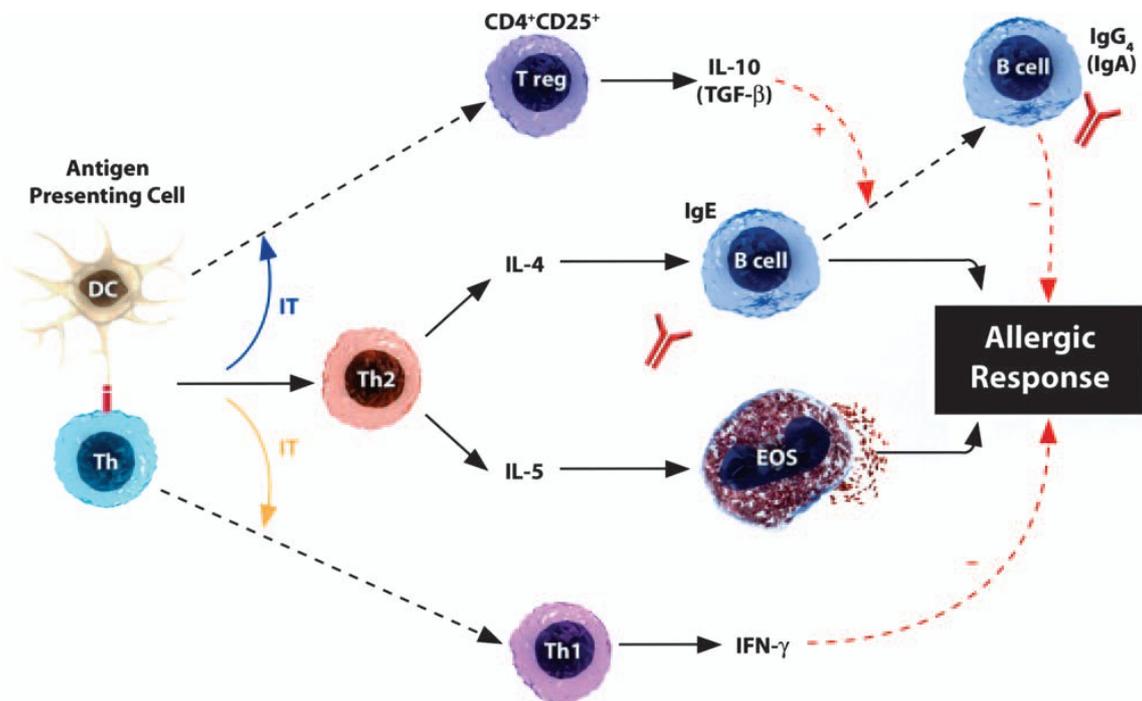


Figura 1. Resumen de los efectos de la inmunoterapia sobre la respuesta de los Linfocitos T⁽³⁵⁾.

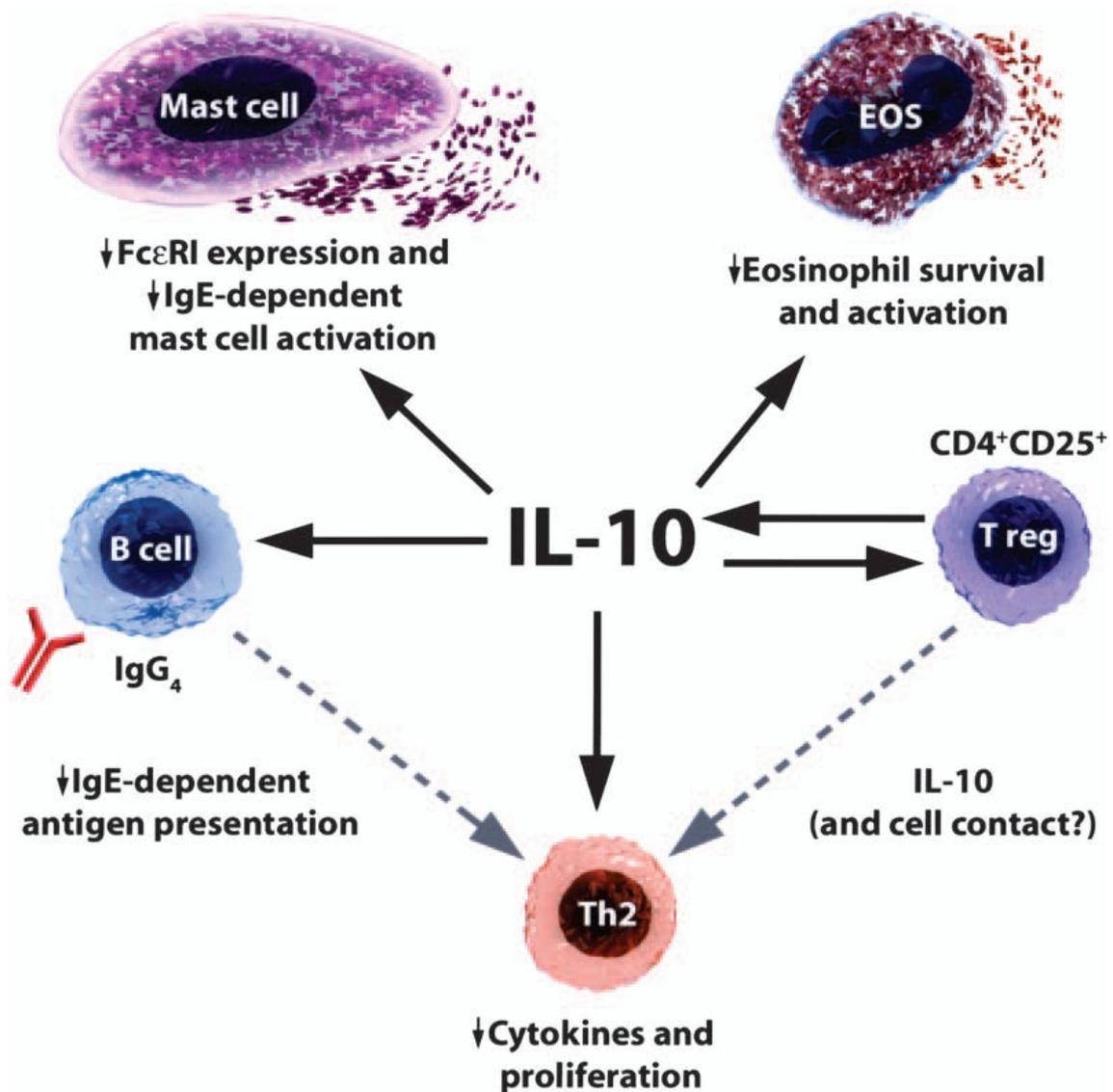


Figura 2. Resumen de las potenciales propiedades antialérgicas de la IL10 sobre la respuesta inmune ⁽³⁵⁾.

Eficacia de la inmunoterapia subcutánea.

La inmunoterapia con alérgenos es efectiva en el tratamiento de la rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, asma alérgica, y en la hipersensibilidad a la picadura de insectos.

Su eficacia se mide en base a parámetros clínicos tales como disminución de los síntomas y menor requerimiento de medicación.

Repetir pruebas cutáneas de lectura rápida (Prick Test) en pacientes que reciben inmunoterapia no es recomendado porque la variación en los resultados no se correlaciona con la eficacia clínica. (Evidencia A).

Los estudios realizados para valorar la eficacia de la inmunoterapia subcutánea se ajustaron a los siguientes criterios:

- 1) Estudio controlado randomizado doble ciego placebo.
- 2) Estudio publicado en inglés como artículo completo en una revista con Comité de Revisión.
- 3) Pacientes seleccionados de acuerdo a criterios clínicos bien definidos y a un diagnóstico específico de alergia.
- 4) Vacunas alérgicas definidas. Cuando fue posible, la vacuna estaba estandarizada y la/las dosis y el/los alérgenos predominante/s bien definidos. Este último requisito no se cumplió en la mayor parte de los estudios realizados antes de 1990.
- 5) Dosis de Mantenimiento óptima. La inmunoterapia con dosis bajas suele ser ineficaz, y las vacunas alérgicas a altas dosis pueden inducir una tasa alta e inaceptable de reacciones sistémicas. Por lo tanto, se han propuesto las dosis óptimas utilizando vacunas etiquetadas estandarizadas en unidades biológicas o en cantidad de alérgenos mayoritarios. Se define como dosis óptima de vacuna alérgica, a la que puede inducir un efecto clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, sin dar lugar a efectos adversos inaceptables. La dosis óptima debe ser el objetivo a lograr como dosis de mantenimiento para todos los pacientes.

Los estudios de inmunoterapia con alérgenos de ambrosía, gramíneas, ácaros, gato y veneno, aportan buenas pruebas de que una dosis de mantenimiento de

5-20 µg de alérgeno mayoritario por inyección, se asocia con una mejoría significativa en la puntuación de síntomas del paciente.

La aparición de efectos adversos sistémicos en algunos pacientes requerirá un ajuste de esta dosis.

6) Una duración suficiente del tratamiento. Según algunos estudios, la eficacia de la inmunoterapia está relacionada con la duración del tratamiento, aunque la eficacia se demuestra a menudo durante el primer año de tratamiento. Se acepta que la duración óptima es de 3 a 5 años.

7) Datos publicados de eficacia clínica. La inmunoterapia es específica para el antígeno administrado, y, antes de comenzar, se requiere una evaluación completa del/los alérgeno/s causantes de la enfermedad. Dado que los alérgenos interactúan con la mucosa nasal, bronquial y ocular, parece apropiado considerar la eficacia de la inmunoterapia por especies de alérgenos, más que por una enfermedad alérgica específica ⁽³³⁾.

En pacientes con diagnóstico de asma bronquial por pólenes o ácaros en tratamiento con inmunoterapia con alérgenos pudo lograrse, una disminución promedio del 80% en el consumo de fármacos ⁽²⁸⁾. No se dispone de marcadores in vivo o in vitro para medir dicha eficacia ⁽⁵⁾. Por lo tanto, la disminución de frecuencia, intensidad y duración de los síntomas medidos mediante scores, el cambio de formas más severas a más leves, la mejoría en la calidad de vida, la mejor tolerancia a esfuerzos y la reducción en el consumo de fármacos, son considerados los parámetros más fiables de la respuesta a la inmunoterapia.

Seguridad de la inmunoterapia con alérgenos.

Hay varios tipos de reacciones alérgicas, tanto sistémicas como locales, que pueden ocurrir cuando aplicamos dosis de vacunas con alérgenos.

Las reacciones locales ocurren en la zona de inyección. Se pueden dividir entre reacciones que ocurren entre los 20 a 30 minutos y las que ocurren pasados 30 minutos de la administración de la inyección. Las reacciones locales son frecuentes, pueden, en pocos casos, ser intensas y provocar molestias importantes en el paciente. Se hará necesario ajustar la dosis de la vacuna

cuando tengan lugar reacciones que, por su magnitud, se conviertan en una dificultad para la continuación del tratamiento ⁽²⁷⁾.

Las reacciones locales no han demostrado ser predictivas de reacciones sistémicas. Sin embargo, se ha comunicado que en algunos pacientes con antecedentes de reacciones locales extensas, evidenciaron riesgo incrementado de reacciones sistémicas en el futuro ⁽³³⁾. (Evidencia C).

Las reacciones sistémicas son reacciones que se caracterizan por signos y/o síntomas generalizados que ocurren, en áreas distantes o sobre sistemas no directamente relacionados con la zona de inyección. Más frecuentemente comienzan a los pocos minutos después de la inyección, y más raramente después de los 30 minutos ⁽²⁵⁾. Por este motivo los pacientes que reciben inmunoterapia deberían ser observados 30 minutos después de cada dosis de inmunoterapia ⁽³³⁾. (Evidencia C).

El riesgo de sufrir severas reacciones sistémicas con la administración apropiada de la inmunoterapia con alergenos es según la mayoría de los trabajos muy bajo, pero es necesario conocer que pueden ocurrir reacciones con riesgo de vida, o fatales ⁽³³⁾. (Evidencia C).

El paciente debería ser evaluado sobre su estado de salud actual antes de administrar la inmunoterapia con alergenos, para considerar si un cambio en su salud puede determinar modificaciones en el tratamiento con inmunoterapia ⁽³³⁾. (Evidencia B).

Los agentes bloqueantes β adrenérgicos y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, pueden dificultar el tratamiento de una eventual reacción sistémica por inmunoterapia con alergenos, provocando refractariedad en la respuesta a la adrenalina, primera elección para revertir cuadros anafilácticos. Sin embargo, la inmunoterapia con alergenos está indicada en pacientes con riesgo de vida por la hipersensibilidad a las picaduras de insectos, aún cuando estos pacientes deban recibir por otras afecciones, tratamientos con drogas β bloqueantes ⁽³³⁾.

Las condiciones médicas que reducen la posibilidad al paciente de recuperarse de una reacción sistémica por inmunoterapia con alergenos tales como asma severa no controlada, enfermedad cardiovascular significativa, embarazo (gran riesgo de una reacción anafiláctica para el feto) son contraindicaciones relativas para la indicación de inmunoterapia ⁽³³⁾. (Evidencia C).

Con las precauciones que correspondan para cada caso en particular, y convenientemente indicada por especialistas competentes, la Inmunoterapia con alérgenos en asma alérgica es un tratamiento seguro y efectivo ^(30 - 40 - 41 - 42 - 43).

Selección de pacientes.

El tratamiento de las enfermedades alérgicas debería ser basado en la educación del paciente y/o sus familiares, la evitación alérgica, la farmacoterapia y la inmunoterapia con alérgenos. La combinación de la inmunoterapia con otras estrategias permite un amplio enfoque terapéutico actuando en el mecanismo fisiopatológico de la afección alérgica con el objetivo de lograr que el paciente reduzca significativamente sus síntomas y modifique el curso de la afección en el largo plazo.

Tan pronto como se haya demostrado la sensibilización alérgica a un elemento ambiental no evitable como responsable de asma en el paciente, y siempre que podamos disponer de los extractos adecuados, la indicación temprana de la inmunoterapia con alérgenos debe ser recomendada no solo como una medida terapéutica, sino también como una medida profiláctica, para prevenir la inflamación bronquial. La edad no es una contraindicación absoluta, es particularmente en los niños iniciada precozmente, cuando se obtendrán los mejores resultados ⁽²⁴⁾, cumpliendo los requisitos vinculados al diagnóstico, e independientemente de la edad del niño ⁽⁴⁴⁾.

Los niños menores de cinco años pueden tener dificultad para cooperar con un programa de inmunoterapia. El médico debe considerar cuidadosamente los beneficios y riesgos de la inmunoterapia e individualizar el tratamiento en los niños menores de 5 años ^(24 - 30 - 45). (Evidencia A).

Los niños pequeños no entienden que las inyecciones causen dolor. Por lo tanto, antes de comenzar esta terapia debiera tenerse en cuenta el miedo a la inyección o el trauma psíquico que podría generar una eventual reacción anafiláctica ⁽²⁷⁾.

Se necesitan estudios controlados para analizar los beneficios y los riesgos de la inmunoterapia en pacientes menores de 5 años de edad ⁽²⁷⁾.

La inmunoterapia con alérgenos en niños, cuando se introduce al inicio o durante la fase inicial de la enfermedad puede modificar la historia natural de la enfermedad alérgica. De hecho, se cree que es más eficaz en niños que en adultos ⁽²⁷⁾. Se ha demostrado que puede prevenir nuevas sensibilizaciones ⁽²⁴⁾.

La inmunoterapia con alérgenos en niños ha mostrado ser efectiva y bien tolerada ⁽²⁴⁾.

Indicaciones clínicas de la inmunoterapia con alérgenos.

La inmunoterapia con alérgenos está indicada en pacientes que han demostrado anticuerpos inmunoglobulina E específicos frente a alérgenos clínicamente relevantes que no pueden ser evitados.

Las indicaciones de la inmunoterapia se basarán en la severidad y duración de la rinitis y el asma alérgicos ⁽²⁷⁾.

Remitiéndonos a las citas bibliográficas internacionales, serían particularmente buenos candidatos para inmunoterapia, los pacientes en quienes los síntomas no son controlados adecuadamente con medicamentos y medidas de evitación de contactos con alérgenos, en quienes es importante evitar el potencial efecto adverso de la medicación, y en quienes desean reducir el uso prolongado de medicamentos ^(27 - 46 - 47). (Tabla 3).

En nuestro medio, la mayoría de los servicios defienden la utilización de inmunoterapia como estrategia inicial y en asociación a las medidas educativas, de evitación de alérgenos y uso racional de los fármacos disponibles.

Tabla 3. Indicaciones clínicas para inmunoterapia con alérgenos.
1. Pobre respuesta a la farmacoterapia, evitación alérgica, o ambos.
2. Inaceptable efecto adverso de la medicación.
3. Deseo de reducir o evitar farmacoterapia por largo tiempo y los costos de la medicación.
4. Coexistencia de rinitis alérgica y asma alérgica.
5. Disponibilidad de extractos alérgicos adecuados.

Factores a considerar antes de comenzar la inmunoterapia ^(27 - 46):

1) Demostrar que la enfermedad se debe a una alergia mediada por IgE.

- 2) Determinar todos los síntomas causados por el alérgeno.
- 3) Valorar la exposición al alérgeno. Antes de iniciar la inmunoterapia, siempre se debería intentar evitar la exposición al alérgeno o alérgenos que provoquen los síntomas de las reacciones mediadas por la IgE. Sin embargo, no se pueden evitar completamente los aeroalérgenos más comunes, especialmente en los pacientes alérgicos a ácaros domésticos o a múltiples alérgenos.
- 4) La severidad potencial de la enfermedad a tratar.
- 5) La eficacia de las modalidades terapéuticas disponibles.
- 6) La actitud de los pacientes ante las modalidades terapéuticas disponibles.
- 7) La calidad de las vacunas alérgicas utilizadas en el tratamiento. Siempre que sea posible, se deben utilizar alérgenos estandarizados.
- 8) El coste y duración de cada forma de tratamiento.
- 9) El riesgo derivado de la enfermedad alérgica y de las distintas modalidades terapéuticas ⁽²⁷⁾.

Inmunoterapia como tratamiento curativo.

El tratamiento de las enfermedades alérgicas debe combinar estrategias no farmacológicas, farmacológicas e inmunológicas.

En muchos pacientes, los fármacos pueden aliviar los síntomas alérgicos sin provocar efectos adversos. Las diferencias entre los tratamientos farmacológico e inmunológico de las enfermedades alérgicas no se limitan a la seguridad y eficacia. Los fármacos proporcionan un tratamiento sintomático, mientras que la evitación del alérgeno y la inmunoterapia son las únicas modalidades terapéuticas que tienen la posibilidad de modificar el curso natural de la enfermedad ⁽²⁷⁾.

Inmunoterapia como tratamiento preventivo.

Actualmente, la evitación del alérgeno y la inmunoterapia son los únicos tratamientos que modifican el curso de una enfermedad alérgica, ya sea previniendo el desarrollo de nuevas sensibilizaciones o alterando la historia natural de la enfermedad o su progresión ^(27 - 43 - 48 - 49).

Cumplimiento de la inmunoterapia.

El cumplimiento de cualquier tratamiento administrado en casos de asma o rinitis es frecuentemente bajo, e impiden la eficacia del tratamiento.

Se deben realizar los máximos esfuerzos para educar a los pacientes con el fin de mejorar el cumplimiento ⁽²⁷⁾.

Presentación de la problemática

El asma bronquial infantil puede iniciarse a cualquier edad; el 30% de los pacientes son ya sintomáticos al año de edad, mientras que el 80 – 90% de los niños asmáticos tiene sus primeros síntomas de asma antes de cumplir los 6 años de edad. Un importante número de pacientes seguirán con síntomas de asma en la edad adulta con morbilidad y mortalidad significativas en esa etapa de la vida.

El pronóstico del asma bronquial es, en una mayoría de casos, favorable, aunque difícil de establecer frente a cada caso individual.

En la actualidad se cuenta con numerosos recursos que permiten lograr, en una gran mayoría de los niños con asma bronquial, un adecuado control de la enfermedad con el mantenimiento de una buena a excelente calidad de vida.

Una normativa sobre inmunoterapia que surgió tras la reunión de expertos en inmunoterapia de la Organización Mundial de la Salud (OMS) celebrada en Ginebra en 1997 ⁽²⁷⁾, planteó la necesidad de realizar estudios futuros sobre inmunoterapia en varias áreas, una de ellas fue sobre la eficacia y seguridad en los niños menores de 5 años. En respuesta a esa necesidad se planteó realizar este ensayo clínico, como objetivo principal.

Los niños menores de 5 años con asma bronquial alérgica se pueden beneficiar con el tratamiento de inmunoterapia con alérgenos, si se selecciona muy bien el candidato a tratar.

Este es el único recurso actualmente reconocido que modifica la evolución natural del asma bronquial.

Este trabajo pretende defender, de acuerdo a la modalidad imperante en nuestro medio que, no debe condicionarse el inicio de la inmunoterapia, al

fracaso de otras medidas farmacológicas y no farmacológicas, excepto cuando pueda lograrse la evitación total del alérgeno causal, objetivo que no puede lograrse para los alérgenos más prevalentes.

Objetivos

Generales:

Evaluar la eficacia de la indicación precoz de inmunoterapia en niños menores de 5 años, con vacunas de alérgenos de ácaros *Dermatophagoides pteronyssinus* y *farinae*, para aumentar la tolerancia a estos alérgenos capaces de provocar síntomas, y reducir o prevenir el desarrollo de la inflamación crónica y de la hiperreactividad bronquial, antes que la injuria bronquial alcance mayor severidad o sea irreversible.

Específicos:

1. Evaluar la eficacia y seguridad de la inmunoterapia en niños de 3 a 5 años con asma bronquial.
2. Evaluar la respuesta al tratamiento con inmunoterapia con alérgenos de ácaros *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Dermatophagoides farinae* en niños de 3 a 5 años según la severidad del asma bronquial, la evolución clínica del asma bronquial, y el consumo de medicamentos para el control de los síntomas agudos y crónicos.

Capítulo 2

MATERIALES Y METODOS

Diseño del estudio:

Ensayo clínico, prospectivo, longitudinal, controlado, aleatorizado.

Población:

Ingresaron al estudio pacientes de ambos sexos, de 3 años a 5 años de edad, que concurrieron al Servicio de Alergia e Inmunología del Hospital de Niños de la Santísima Trinidad de la Ciudad de Córdoba. Los cuales reunieron los criterios diagnósticos de asma bronquial alérgica persistente leve o persistente moderada, según la Estrategia Global para el manejo y prevención del Asma – National Institutes of Health / National Heart, Lung, and Blood Institute ⁽²⁾.

Se solicitó el consentimiento informado escrito de los padres, tutores o representantes legales del paciente.

El protocolo de trabajo fue aprobado por el Comité de Capacitación y Docencia, y Comité de Ética del Hospital de Niños.

Métodos.

Después de enrolar los pacientes, y, antes de comenzar un período de observación de 30 días, los padres fueron instruidos para realizar medidas de control medioambiental a la exposición de ácaros, se entregó un instructivo escrito ^(50 - 51).

Especificación: Criterios de selección.

Criterios de inclusión:

a) *Características demográficas:* Niños de ambos sexos, de 3 a 5 años de edad.

b) *Características clínicas:* Pacientes con diagnóstico de asma bronquial persistente leve o moderada, atópicos, con antecedentes hereditarios de alergia, test cutáneo positivo para Dermatofagoides pteronissimus y Dermatofagoides farinae y test cutáneo negativo para hongos mezcla 1 (Alternaria, Chaetomium, Cladospodium y Fusarium).

c) *Características geográficas:* Servicio de Alergia e Inmunología del Hospital de Niños de la Santísima Trinidad de Córdoba.

d) *Características temporales:* Desde el mes de Marzo de 2004 hasta el mes de Marzo de 2008.

Criterios de exclusión.

- 1- Niños menores de 3 años y mayores de 5 años.
- 2- Haber recibido tratamiento previo con inmunoterapia con vacunas de alergen.
- 3- Test cutáneo negativo para Dermatofagoides pteronissimus y Dermatofagoides farinae.
- 4- Test cutáneo positivo para hongos mezcla 1 (Alternaria, Chaetomium, Cladosporium y Fusarium).
- 5- Pacientes con inmunodeficiencias primarias y secundarias.
- 6- Pacientes con enfermedades autoinmunes, linfoproliferativas y neoplasias.
- 7- Tratamientos con β bloqueante.
- 8- Pacientes con antecedentes de alergia alimentaria.

Se distribuyó por asignación aleatoria, mediante un sistema de generación de números al azar segmentados cada 10, en dos grupos. Los dos grupos recibieron tratamiento farmacológico según la Estrategia Global para el manejo y prevención del Asma ⁽²⁾, El grupo experimental recibió, además, tratamiento con vacunas de alergen estandarizados de ácaros Dermatophagoides pteronyssinus y Dermatofhagoides farinae.

Todos los pacientes residieron en el área urbana de la Ciudad de Córdoba mientras se realizó este trabajo.

Condición Atópica.

Se evaluó la condición atópica de los pacientes por medio de un cuestionario de síntomas, antecedentes hereditarios, y antecedentes personales patológicos, como se hace sistemáticamente en cada historia clínica del Servicio de Alergia e Inmunología del Hospital de Niños.

Hemograma.

Se solicitó hemograma completo con fórmula leucocitaria que se realizó en el Laboratorio Central del Hospital de Niños. Se observaron los resultados para detectar una posible eosinofilia (recuento absoluto de eosinófilos).

Dosaje de Ig E sérica.

La medición de inmunoglobulina E total (IgE) sérica es útil para establecer la predisposición atópica ^(36 - 52).

El 75% de los niños con antecedentes de alergia en ambos padres tienen, habitualmente, niveles de IgE por encima del límite máximo del percentilo 95, pero un valor normal no excluye el diagnóstico de alergia ⁽⁵³⁾.

La IgE se encuentra normalmente en cifras inferiores a 5UI/ml (1UI= 2,4 ng/ml) en la población sana ⁽²¹⁾. La elevación de los niveles séricos de IgE por encima de la media más 2 desviaciones standard para la población normal de la misma edad, es confirmatoria del carácter atópico, descartadas otras afecciones que cursan con incremento de IgE, tales como helmintiasis, inmunodeficiencias (Wiskott Aldrich, Síndrome de híper IgE). Neoplasias (Linfoma Hodgkin), algunas virosis como la mononucleosis infecciosa. ⁽⁵⁴⁾. Más del 80% de los pacientes con asma atópico exclusivo y más del 90% de los que presentan rinitis y /o eccema asociado, tendrá niveles elevados de IgE para la edad. Puede existir un número variable de individuos alérgicos con cifras normales o bajas de IgE total, en general se trata de pacientes mono u oligosensibilizados ⁽⁵⁴⁾. IgE fue dosada mediante la técnica de ELISA ⁽⁵⁵⁾, en el Laboratorio Central del Hospital de Niños. Cualquiera que sea el método utilizado para el dosaje de IgE, los resultados deben cotejarse con la historia clínica del paciente para establecer su relevancia clínica ⁽⁶⁾. Los valores de

referencia de IgE fueron tomados de estudios realizados en la Ciudad de Córdoba, en niños sin antecedentes hereditarios ni personales de alergia, y no parasitados ⁽⁵³⁾.

Pruebas cutáneas.

Se realizaron pruebas de punción cutánea de lectura inmediata (Prick Test), es la prueba más simple para el diagnóstico "in vivo" de sensibilización a aeroalergenos que reproduce, en el área de aplicación, una reacción de hipersensibilidad tipo 1, de Gell y Coombs, con producción de habón y eritema. El alérgeno introducido en la piel induce, en los pacientes sensibilizados, degranulación de mastocitos locales con liberación de mediadores preformados; estos causan el aumento de la permeabilidad vascular, edema local y prurito ^(31 - 36).

Los tests cutáneos fueron realizados en el Servicio de Alergia e Inmunología de Hospital de Niños en el horario de 9:00 AM y 12:00 AM eliminando el efecto del ritmo circadiano sobre la reactividad cutánea.

Se utilizó Prueba de Prick modificada, es una prueba epicutánea en la que el antígeno se coloca sobre la piel y se introduce en la epidermis, en este caso con una aguja desechable con la punta doblada a 45° con respecto a la caña.

La prueba cutánea de lectura inmediata (Prick) es segura, sencilla, rápida, y sensible, y de alta especificidad. Es la de mejor rendimiento dentro de las pruebas epicutáneas que se utilizan ⁽⁵⁶⁾. Se colocaron los alérgenos glicerizados, estandarizados biológicamente, Dermatophagoides pteronissynus (Lote inicial número 393.310. Vencimiento 12/04), Dermatophagoides farinae (Lote inicial número 393.311. Vencimiento 12/04) y hongos anemófilos grupo 1 compuestos por Alternaria, Chaetomium, Cladosporium y Fusarium (Lote inicial número 393.312. Vencimiento 12/04) (Laboratorio Alergo-Pharma SRL. Argentina), en la cara anterior del antebrazo, 5 centímetros por debajo de la flexura del codo y 5 centímetros por encima de la flexura de la muñeca con una separación de por lo menos 3 centímetros entre cada gota de alérgeno ⁽⁵⁷⁾. Se colocó también una gota del testigo positivo de histamina (solución de diclorhidrato de 10 mg/ml, lote

inicial 901/06. vencimiento 04/05). Como control negativo se utilizó solución glicerosalina (Lote inicial 903/05. vencimiento 04/05). Los resultados se evaluaron en relación con el testigo de histamina. La medición se llevó a cabo a los 20 minutos de realizada la punción, con una regla milimetrada, se registró el diámetro mayor y menor de la pápula y/o el eritema, dado que las reacciones tienen con frecuencia una forma oval o irregular, los diámetros se midieron necesariamente en ángulos rectos entre sí. Se registraron ambos diámetros, se sumaron y se dividieron por 2 ⁽⁵⁸⁾. Para ser consideradas positivas o indicativas de sensibilización IgE específica, debieron tener un tamaño mayor a los 3 milímetros de diámetro ⁽⁵⁶⁾. Los resultados fueron registrados en planilla.

Algunos fármacos pueden interferir con la realización de las pruebas cutáneas, los antihistamínicos tipo H1 (Ej. Clorfeniramina, Difenhidramina, Hidroxicina) por lo que debieron ser suspendidos 48 a 72 horas antes de realizar el test cutáneo. Los antihistamínicos tipo H2 (Ej. Cimetidina, Ranitidina) y los antihistamínicos tipo H3 (Ej. Levocetirizina, Fexofenadina, Desloratadina) tienen un efecto supresivo menor, por lo que se suspendieron el día que se realizó el test cutáneo.

Teofilina, β 2 adrenérgicos agonistas, Cromolin y Corticoides (al menos en dosis equivalentes a 24 mg/día de metilprednisolona o menos, administrado por un período de 1 semana o menos), no suprimen significativamente el Prick Test, por tal motivo no se considera su utilización como impedimento para la realización de los test cutáneos ⁽⁵⁹⁾.

Se excluyeron para la realización de test cutáneos los pacientes que presentaban enfermedad extensa de la piel o dermatografismo ⁽⁶⁰⁾. En los pacientes con exacerbación aguda de asma se postergó la realización de los Prick Test, hasta el control del cuadro clínico agudo ⁽⁶¹⁾.

Radiografía de Tórax.

Se realizó radiografía de tórax de frente y perfil a todos los pacientes.

Pruebas de Función Pulmonar.

No se realizaron pruebas de función pulmonar debido a las dificultades técnicas que se presentan en el grupo etario estudiado.

Período de control y estabilización del asma bronquial.

Duración de 30 días. Los pacientes fueron tratados con medicación antiinflamatoria, corticoide inhalado con inhalador dosis medida con espaciador y máscara facial Budesonida 200-400 µg diarios en asma persistente leve, Budesonida 400-800 µg diarios en asma persistente moderada ⁽²⁾.

Se indicó como medicación de rescate para utilizar en las exacerbaciones de asma Salbutamol dosis de 0,03mg/Kg, nebulizado o 100ug por aplicación cuando se utilizara inhalador dosis medida con aerocámara ⁽⁴⁾. Los fármacos β₂ adrenérgicos de acción corta como el Salbutamol son usados para rescate y alivio sintomático de la exacerbación de asma bronquial en todos los niveles de severidad ⁽⁵⁵⁾. Los niños responden muy bien a los broncodilatadores, estos pueden ser administrados por un nebulizador con una máscara o por un inhalador dosis medida con un espaciador ⁽⁵⁵⁾, con igual efectividad ⁽⁶²⁾. La nebulización debe tener una duración de 7 minutos, utilizando como vehículo 4 mililitro de solución fisiológica.

El inhalador dosis medida con espaciador se usó con la siguiente técnica: el paciente en posición sentado, se aplicó el espaciador con la máscara bien adherida a la cara cubriendo la boca y la nariz, previa exhalación del paciente se realizó una aplicación del fármaco, y se completó con siete u ocho respiraciones, luego se repitió para una segunda aplicación consecutiva de Salbutamol.

El proceso de aprendizaje para la aplicación de los fármacos fue evaluado en cada control médico.

Grupo experimental. Grupo de tratamiento con fármacos más inmunoterapia con alergenos.

Se realizó en medio hospitalario con control posterior de 30 minutos a la colocación de la dosis indicada. Se utilizaron extractos acuosos estandarizados biológicamente de *Dermatophagoides pteronyssinus* (Lote inicial 411-334.

Vencimiento 04/05) y *Dermatophagoides farinae* (Lote inicial 411-335. Vencimiento 04/05) 50% de cada uno (Laboratorio Alergo-Pharma SRL.), se diluyeron con solución fenolada a concentraciones de 1/1000 – 1/100 – 1/10, (10 - 100 y 1000 UA, respectivamente) La utilización de extractos que contengan una mezcla de *Dermatofagoides pteronissimus* y *Dermatofagoides farinae* en una relación de 50% es aceptable dada la elevada reactividad cruzada que existe entre ambas especies ⁽²⁶⁾.

Técnica de colocación: La dosis de vacuna de alérgeno fue administrada, en medio hospitalario, en horario de 9 a 12 horas, con jeringa de 1 mililitro con aguja 15 x 5 25G5/8, desechable. Previa higiene del tapón del frasco de antígeno con alcohol etílico puro, se realizó la extracción de la dosis según el esquema de tratamiento (Tabla 4).

Se realizó higiene con algodón y alcohol etílico puro en la cara posterior del brazo, colocación subcutánea con jeringa y aguja en ángulo de 45° en dirección cefálica.

Tabla 4. Inmunoterapia con alérgenos. Esquema de tratamiento inicial.			
Semana 1:	0,1 ml	1/1000	subcutáneo.
Semana 2:	0,2 ml	1/1000	subcutáneo.
Semana 3:	0,3 ml	1/1000	subcutáneo.
Semana 4:	0,4 ml	1/1000	subcutáneo.
Semana 5:	0,1 ml	1/100	subcutáneo.
Semana 6:	0,2 ml	1/100	subcutáneo.
Semana 7:	0,3 ml	1/100	subcutáneo.
Semana 8:	0,4 ml	1/100	subcutáneo.
Semana 9:	0,1 ml	1/10	subcutáneo.
Semana 10:	0,2 ml	1/10	subcutáneo.
Semana 11:	0,3 ml	1/10	subcutáneo.
Semana 12:	0,4 ml	1/10	subcutáneo.
Semana 13:	0,5 ml	1/10	subcutáneo.

Esquema de tratamiento de mantenimiento.			
Dosis semanal	0,5 ml	1/10	subcutáneo.

La dosis semanal se repitió en igual cantidad y concentración si se presentaba reacción local amplia (hasta 6 x 6 centímetros), y se postergó en caso de reacción sistémica (Tabla 5), por ejemplo, exacerbación de asma bronquial hasta que los síntomas fueron controlados.

Se cumplieron con las normativas internacionales (Tabla 6) sobre las recomendaciones para minimizar el riesgo y mejorar la eficacia de la Inmunoterapia con alérgenos ⁽²⁷⁾ y se consideraron los factores de riesgo en inmunoterapia con alérgenos (Tabla 7) ⁽²⁷⁾.

Control evolutivo.

Ficha mensual de registro de síntomas diarios.

Esta ficha se entregó a los padres de los pacientes previa instrucción de su utilización.

Los padres registraron los síntomas que presentó el paciente diariamente, la hora de presentación, medicación realizada, tiempo de duración de los síntomas, si relaciona el o los síntomas con algún desencadenante como por ejemplo cambio climático, exposición ambiental, o si pudo relacionarse con la aplicación de la dosis de inmunoterapia, etc.

Control médico mensual.

Realizado en el Servicio de Alergia e Inmunología, registrado en la historia clínica. En cada visita médica mensual durante el estudio se realizó el examen físico completo, y se registró la evolución de los síntomas, exacerbaciones de asma bronquial, utilización y respuesta de fármacos para el control de los síntomas del asma bronquial, adherencia al tratamiento, efectos adversos del tratamiento. Según evolución clínica mensual, el paciente pudo ser clasificado en distinto grado de severidad de asma bronquial.

Tabla 5. Graduación de las reacciones sistémicas (por Mailing y Weeke) Academia Europea de Alergia e Inmunología (EAACI) ⁽³⁰⁾.

1) Reacciones no específicas. Reacciones probablemente no mediadas por IgE: por ejemplo malestar, cefaleas, artralgias, etc.
--

<p>2) Reacciones sistémicas leves. Rinitis y/o asma leves que responden adecuadamente a los antihistamínicos y/o broncodilatadores de acción rápida.</p>
<p>3) Reacciones sistémicas que no amenazan la vida. Urticaria, angioedema o asma severo que responden bien al tratamiento.</p>
<p>4) Shock anafiláctico. Reacción de instauración rápida con enrojecimiento, picor, eritema, obstrucción bronquial, hipotensión arterial, etc. que requiere tratamiento intensivo.</p>

Tabla 6. Recomendaciones para minimizar el riesgo y mejorar la eficacia de la Inmunoterapia con alérgenos. Organización Mundial de la Salud (OMS) ⁽²⁷⁾.

- 1) La inmunoterapia específica debe ser prescrita por especialistas y administrada por médicos entrenados en el manejo de reacciones sistémicas para el caso de que el paciente sufriera un shock anafiláctico.
- 2) Los pacientes con sensibilizaciones múltiples no son buenos candidatos para el tratamiento con inmunoterapia específica, se ha observado que el beneficio es muy modesto comparado con el que se logra en los pacientes monosensibles. A este respecto son necesarios más datos. En tales pacientes pareciera que el riesgo de reacciones sistémicas, no justificaría la aplicación de inmunoterapia en función de la escasa expectativa de respuesta terapéutica beneficiosa.
- 3) Los pacientes con factores desencadenantes no alérgicos no se benefician de la inmunoterapia específica.
- 4) La inmunoterapia específica es más eficaz en niños y adultos jóvenes que en edades más tardías.
- 5) Es esencial, por razones de seguridad, que los pacientes con asma estén asintomáticos en el momento de administrarse la inyección de alérgenos. Se ha

observado que las reacciones adversas fatales son más frecuentes en pacientes asmáticos con obstrucción severa de vías aéreas.

6) Con tratamiento farmacológico el FEV 1, debería alcanzar, al menos el 70% del valor esperado, tanto por razones de eficacia como de seguridad. Los pacientes que no cumplan con esta condición, no debieran iniciar sus tratamientos o recibir dosis de inmunoterapia si ya la han iniciado y registran empeoramiento ⁽³⁰⁾.

1) Errores en la dosis.
2) Presencia de asma sintomática
3) Alto grado de hipersensibilidad (mediante pruebas cutáneas o medición de IgE específica).
4) Uso de β bloqueante y/o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.
5) Inyecciones de viales nuevos.
6) Inyecciones realizadas durante estación de exacerbación de los síntomas.

Análisis Estadístico.

Test t de comparación de medias para grupos independientes y apareados.

Test no paramétricos de Mann Whitney y de Wilcoxon para comparación de muestras independientes y apareadas respectivamente.

Análisis de varianza de medidas repetidas.

Test chi cuadrado de asociación entre variables categóricas.

Evaluación de factores de riesgo para desarrollar la enfermedad.

Significación $p < 0,05$.

Capítulo 3

RESULTADOS

Población

Fueron evaluados 74 niños, de los cuales 15 debieron ser excluidos (8 niños presentaron prick test negativo para ácaros *Dermatophagoides pteronyssimus* y *Dermatophagoides farinae*, 3 niños presentaron prick test positivo para hongos ambientales, 1 niño presentó en la radiografía de tórax infiltrado pulmonar y 3 niños debido a que los padres no aceptaron el tratamiento indicado).

59 niños ingresaron al estudio clínico, 34 niños asignados al grupo de tratamiento farmacológico (Grupo control), 25 niños asignados al grupo de tratamiento farmacológico más inmunoterapia con alérgenos (Grupo experimental).

Durante la observación clínica fueron excluidos por incumplimiento del protocolo de seguimiento 27 niños, 18 niños del grupo de tratamiento farmacológico, y 9 niños del grupo de tratamiento farmacológico más inmunoterapia con alérgenos.

El universo de población resultante para el estudio fue:

Tabla 8.

Grupo de tratamiento farmacológico más inmunoterapia con alérgenos

Sexo femenino	5	31,25 %
Sexo masculino	11	68,75 %
Total pacientes	16	100 %

Tabla 9. Grupo de tratamiento farmacológico

Sexo femenino	1	6,25 %
Sexo masculino	15	93,75 %
Total pacientes	16	100 %

Tabla 10. Comparación de las distintas variables estudiadas por grupo: Tratamiento farmacológico más inmunoterapia con alérgenos y tratamiento farmacológico solo.

Variable	Tratamiento farmacológico más inmunoterapia n: 16	Tratamiento farmacológico. n:16	Conclusión
Edad	Media = 3.75 años ± 0.17	Media = 4.06 ± 0.19	ns (no significativo).
Antecedentes paternos de alergia	31.3%	37.5%	(ns) Test exacto de Fisher
Antecedentes maternos de alergia	75%	43.8%	(ns) Test exacto de Fisher (p = 0.07) Podría haber un indicio de diferencia si se aumentara el tamaño de la muestra
Meses de inicio de síntomas respiratorios	Media = 8.6 meses ± 2.0	Media = 21.8 meses ± 4.0	Los que reciben vacunas mas tratamiento farmacológico tienen un promedio de meses de inicio de síntomas respiratorios menor (p = 0.007). Prueba no paramétrica de Mann Whitney (p = 0.01)

Leucocitos (primera medición)	Media = 9495.3 ± 555.0	Media = 10068.1 ± 457.3	(ns) Prueba no paramétrica de Mann Whitney (p = 0.07) Hay un indicio de diferencia que se confirmaría si se aumenta el tamaño de la muestra.
Porcentaje de leucocitos neutrófilos en cayado (primera medición)	Porcentaje promedio = 44%	Porcentaje promedio = 31%	No hay diferencias (muchos datos 0).
Porcentaje de leucocitos neutrófilos segmentados (primera medición)	Porcentaje promedio = 42.5%	Porcentaje promedio = 39.6%	(ns) Corroborado con Test de Mann Whitney.
Porcentaje de leucocitos eosinófilos (primera medición)	Porcentaje promedio = 4.1%	Porcentaje promedio = 5.9%	(ns) Test de mann Whytney (p = 0.12).
Porcentaje de leucocitos basófilos (primera medición)			Todos los valores son 0.
Porcentaje de leucocitos linfocitos (primera medición)	Porcentaje promedio = 48.4%	Porcentaje promedio = 49.4%	(ns) Corroborado por Test de Mann Whitney
Porcentaje de leucocitos monocitos (primera medición)	Porcentaje promedio = 3.3%	Porcentaje promedio = 4.6%	(ns) Corroborado por Test de Mann Whitney
IgE sérica (primera medición)	Media = 418.8 ± 113.1	Media = 270.0 ± 66.0	(ns) Corroborado por Test de Mann Whitney
Leucocitos (segunda medición)	Media = 8645.0 ± 598.4	Media = 9443.0 ± 874.3	(ns) Corroborado por Test de Mann Whitney
Porcentaje neutrófilos en cayado (2° medición)	Porcentaje promedio = 0.3%	Porcentaje promedio = 0.6%	(ns)
Porcentaje neutrófilos segmentados (2° medic)	Porcentaje promedio = 53.7%	Porcentaje promedio = 53.2%	(ns) Corroborado por Test de Mann Whitney
Porcentaje de leucocitos eosinófilos (segunda medición)	Porcentaje promedio = 5.3%	Porcentaje promedio = 2.8%	(ns) Corroborado por Test de Mann Whitney
Porcentaje de leucocitos linfocitos (segunda medición)	Porcentaje promedio = 38.0%	Porcentaje promedio = 38.4%	(ns) Corroborado por Test de Mann Whitney
Porcentaje de leucocitos monocitos (segunda medición)	Porcentaje promedio = 2.3%	Porcentaje promedio = 4.9%	El porcentaje promedio de monocitos es significativamente mayor en los pacientes con tratamiento farmacológico solo (p = 0.004). Test de Mann Whitney (p = 0.006).
IgE (segunda medición)	Media = 577.4 ± 289.2	Media = 313.3 ± 94.3	(ns) Corroborado por Test de Mann Whitney
Prick test para hongos ambientales	Media = 1.3 ± 0.4	Media = 1.3 ± 0.4	(ns)
Prick test para ácaros Dermatophagoides pteronyssimus	Media = 30.3 ± 6.7	Media = 20.8 ± 5.0	(ns) Test de Mann Whitney (p = 0.15).
Prick test para ácaros Dermatophagoides farina	Media = 29.6 ± 7.6	Media = 20.9 ± 5.0	(ns) Corroborado por Test de Mann Whitney

Prick test control negativo	Media = 0.7 ± 0.3	Media = 0.7 ± 0.3	(ns)
Prick test histamina	Media = 16.1 ± 2.5	Media = 17.2 ± 2.8	(ns) Corroborado Test de Mann Whitney
Cantidad de días con síntomas respiratorios	Media = 5.6 ± 1.5	Media = 24.8 ± 3.9	Los pacientes con tratamiento farmacológico solo tienen un promedio de días con síntomas respiratorios mayor (p = 0.0001). El mismo valor de p en el Test de Mann Whitney
Dosis de Salbutamol	Media = 9.2 ± 2.4	Media = 91.6 ± 17.6	El promedio de dosis de Salbutamol es mayor en los pacientes con tratamiento farmacológico solo (p = 0.0001). El mismo valor de p para el Test de Mann Whitney
Dosis de Budesonide	Media = 436.9 ± 42.3	Media = 671.9 ± 40.0	Pacientes con tratamiento farmacológico solo recibieron un promedio mayor de Budesonide (p = 0.0001). Igual valor p en el Test de Mann Whitney
Diagnóstico al ingreso	APM = 37.5% APL = 62.5%	APM = 12.5% APL = 87.5%	(ns) Asociación entre diagnóstico y grupo, Test exacto de Fisher (p = 0.11)
Meses para cambiar de moderado a leve	Media = 7.44 ± 0.7	Media = 10.6 ± 0.2	Los pacientes con tratamiento farmacológico solo demoran más en promedio para cambiar el diagnóstico de moderado a leve (p = 0.0001). Test de Mann Whitney (p = 0.001)
Además rinitis alérgica	56.3%	35.7%	(ns) Test exacto de Fisher (p = 0.23).

Los pacientes que recibieron tratamiento farmacológico más inmunoterapia tuvieron un promedio de ingreso al estudio mayor que los que reciben tratamiento farmacológico solo (p = 0.005).

Los pacientes que recibieron tratamiento farmacológico más inmunoterapia tuvieron un promedio de meses de inicio de síntomas respiratorios menor (p = 0.007), o sea los síntomas respiratorios comenzaron a menor edad.

El porcentaje promedio de leucocitos monocitos es significativamente mayor en los pacientes con tratamiento farmacológico solo ($p = 0.004$).

Los pacientes con tratamiento farmacológico solo, tuvieron un promedio de días con síntomas respiratorios mayor ($p = 0.0001$).

El promedio de dosis de Salbutamol es mayor en los pacientes con tratamiento farmacológico solo ($p = 0.0001$).

Los pacientes con tratamiento farmacológico solo, recibieron un promedio mayor de dosis de Budesonide ($p = 0.0001$).

Los pacientes con tratamiento farmacológico solo demoran más tiempo en promedio para cambiar el diagnóstico de moderado a leve ($p = 0.0001$).

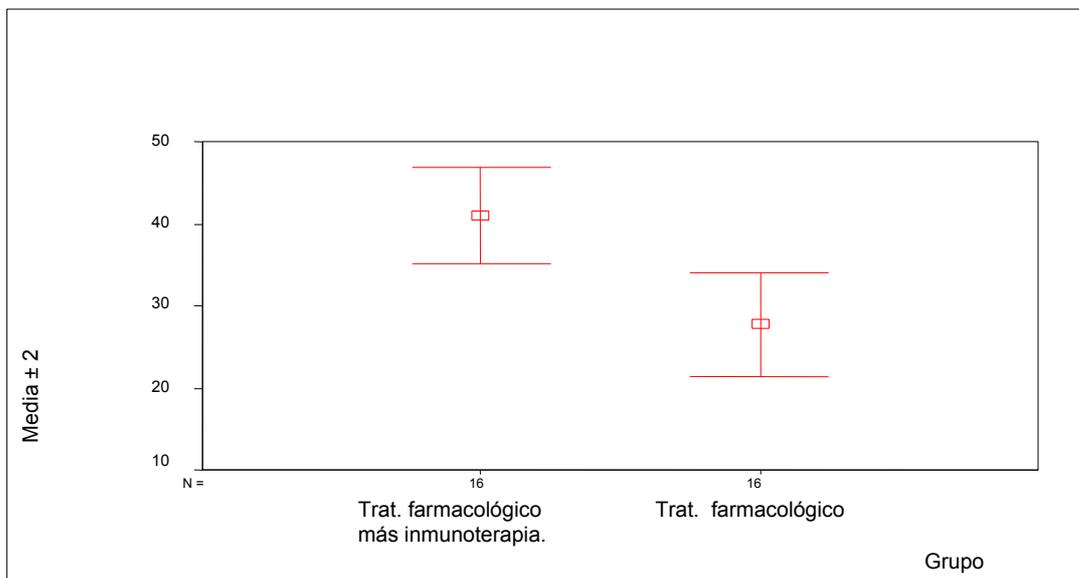


Figura 3: Meses de ingreso al estudio según grupo.
 $p = 0.005$.

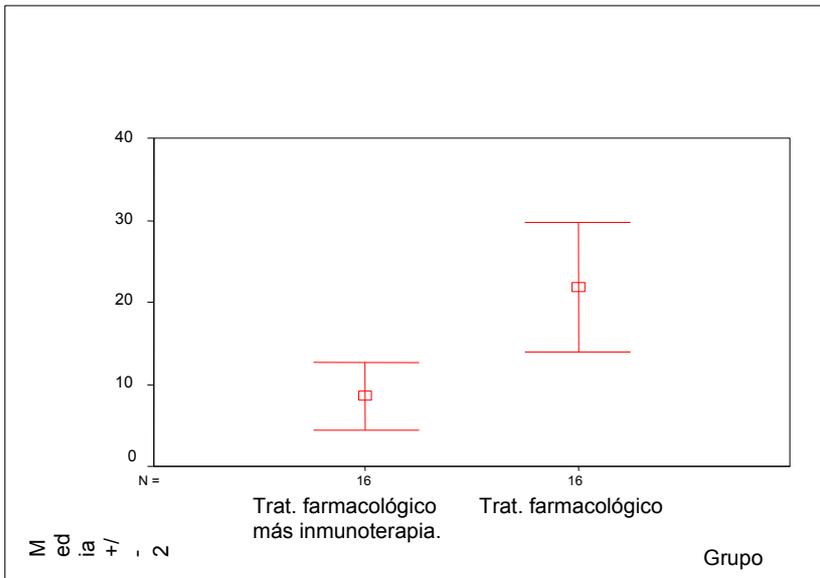


Figura 4: Meses de inicio de síntomas respiratorios según grupo.
 $P = 0.007$.

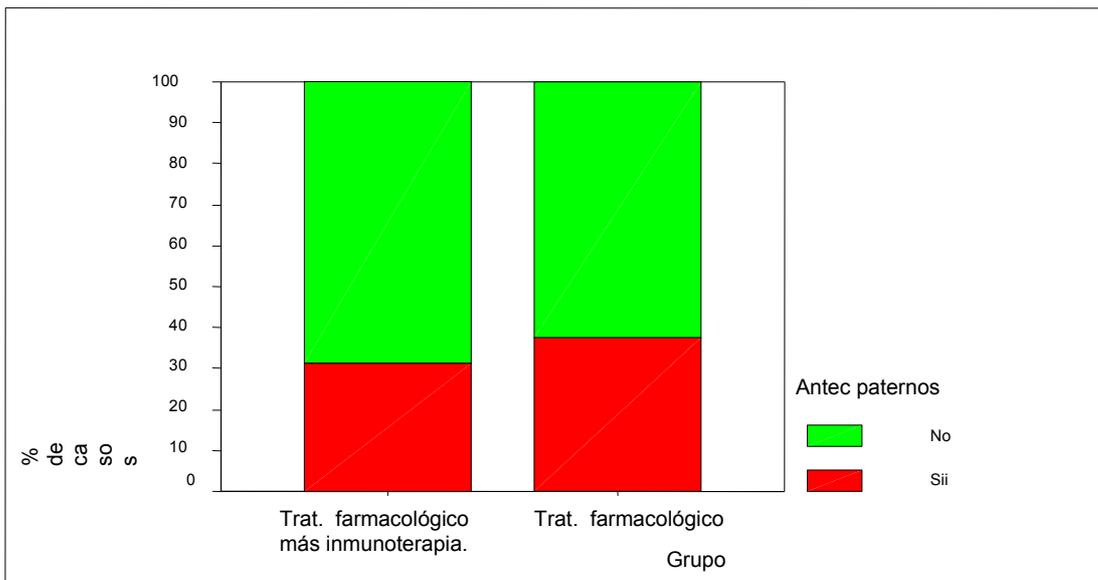


Figura 5: Antecedentes paternos según grupo. (ns).

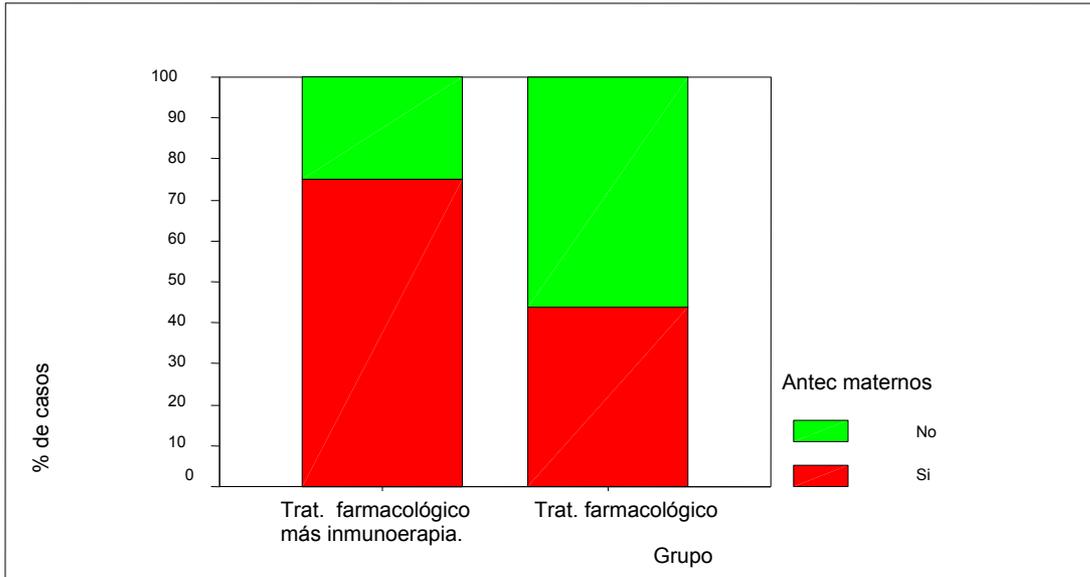


Figura 6: Antecedentes maternos según grupo. (ns) Aunque no llega a ser significativo estadísticamente, se observa un porcentaje mayor de pacientes con antecedentes maternos en el grupo de tratamiento farmacológico más inmunoterapia.

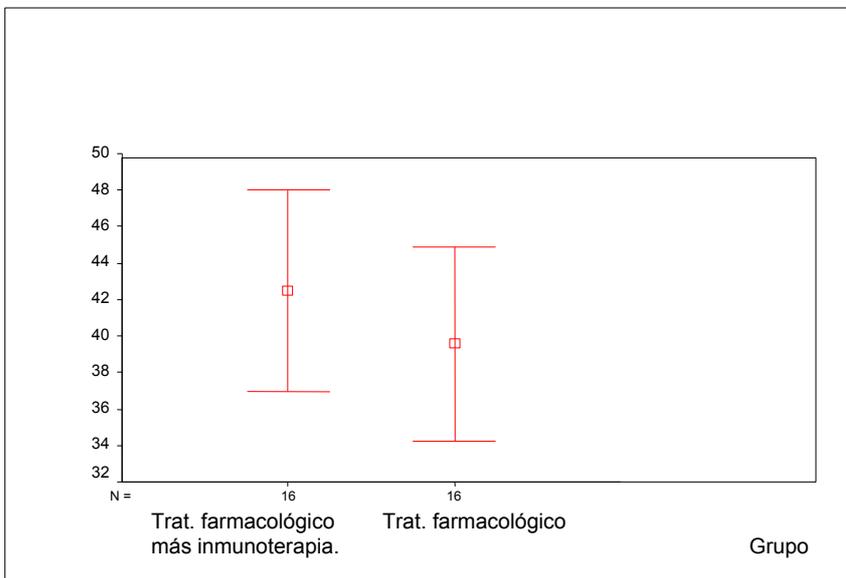


Figura 7: Porcentaje de neutrófilos segmentados según grupo. Primera medición. (ns).

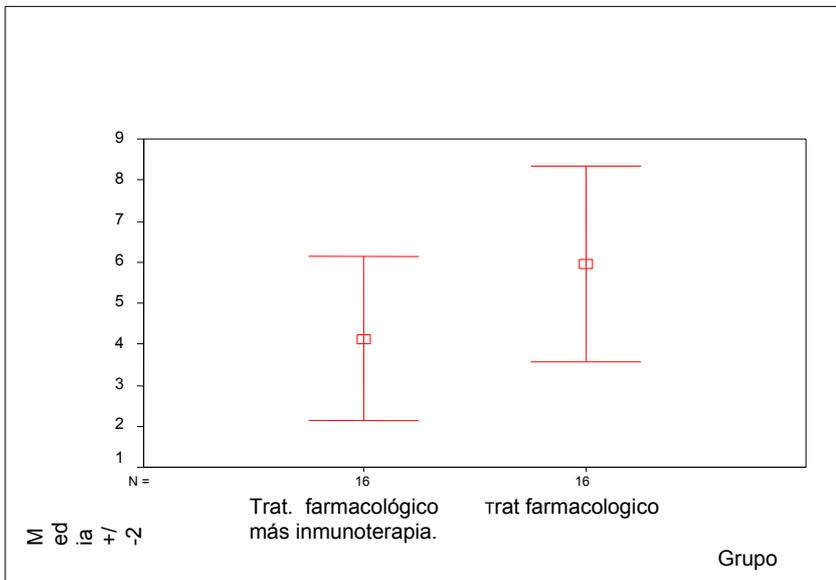


Figura 8: Porcentaje de eosinófilos según grupo. Primera medición. (ns).

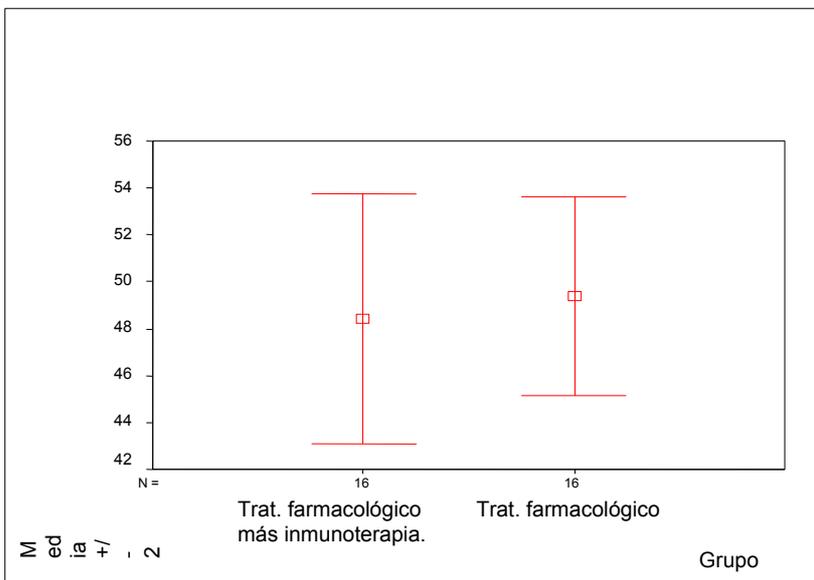


Figura 9: Porcentaje de linfocitos según grupo. Primera medición. (ns).

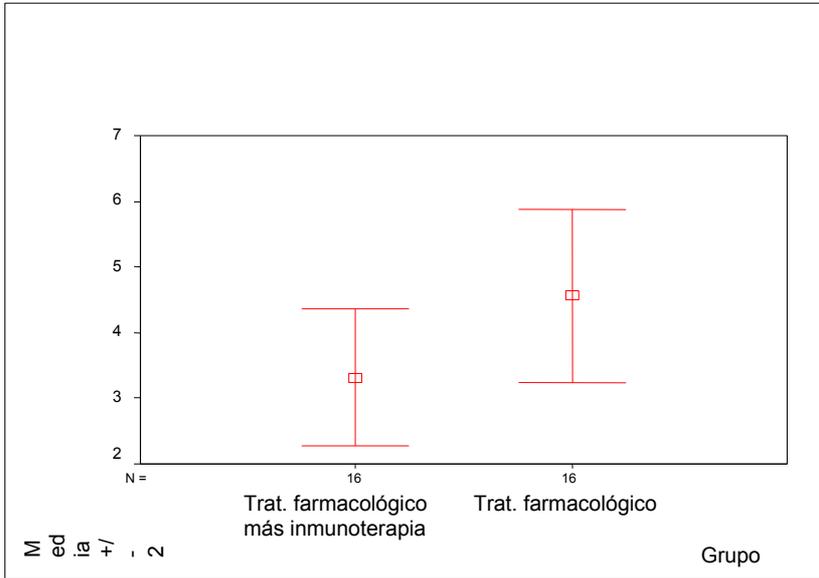


Figura 10: Porcentaje de monocitos según grupo. Primera medición. (ns).

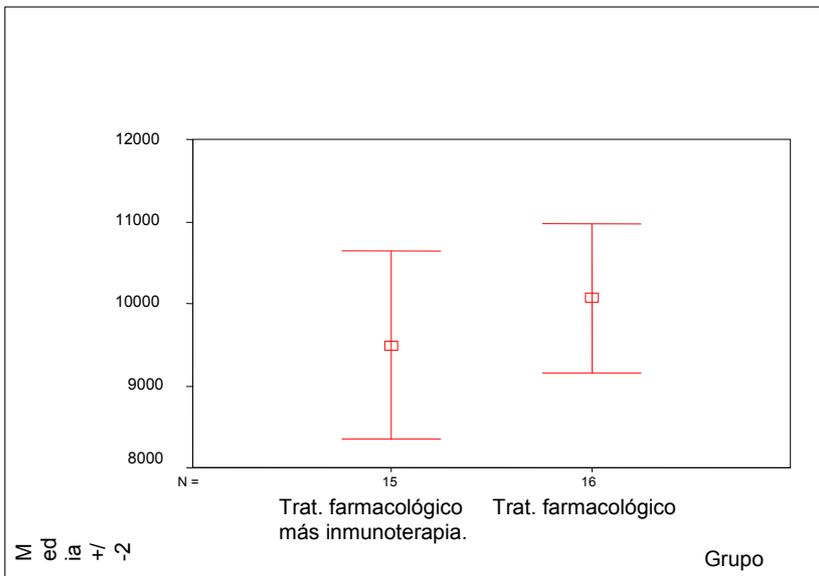


Gráfico 11: Leucocitos según grupo. Primera medición. (ns)

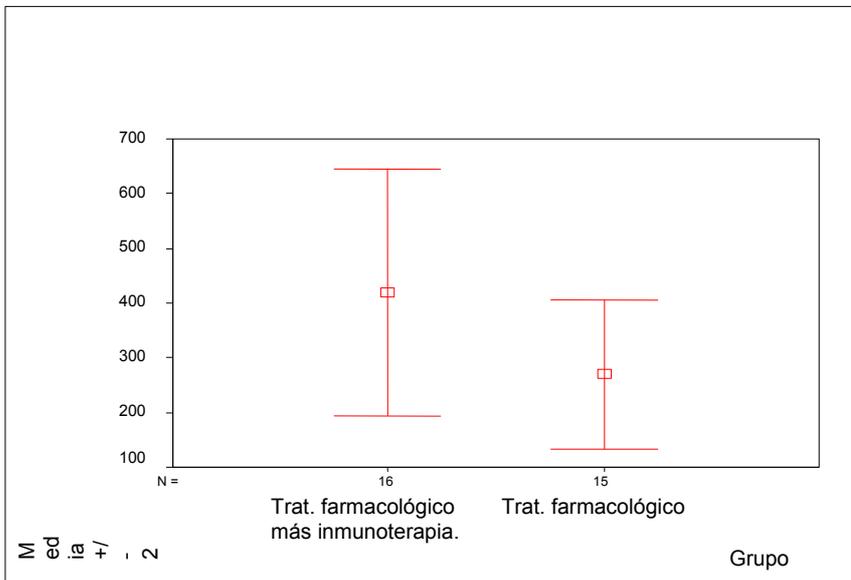


Gráfico 12: IgE sérica total según grupo. Primera medición. (ns).

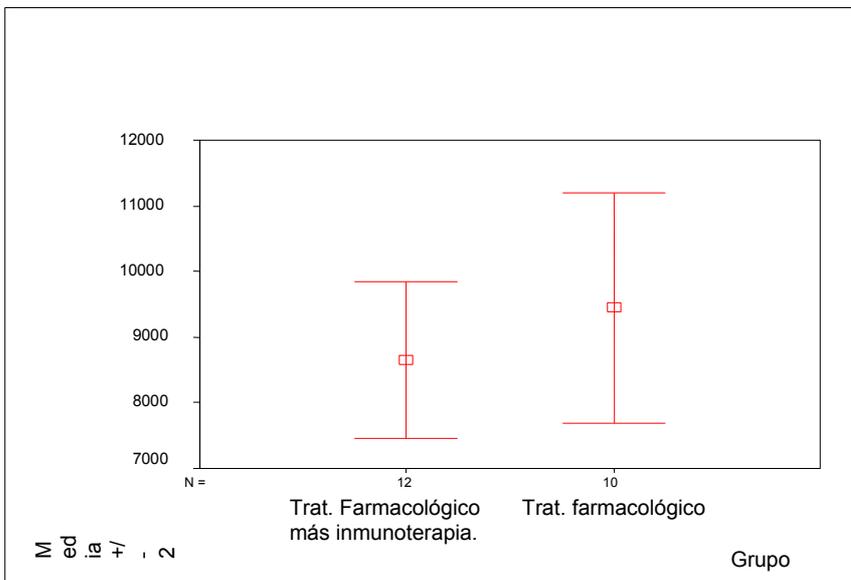


Figura 13: Leucocitos según grupo. Segunda medición. (ns).

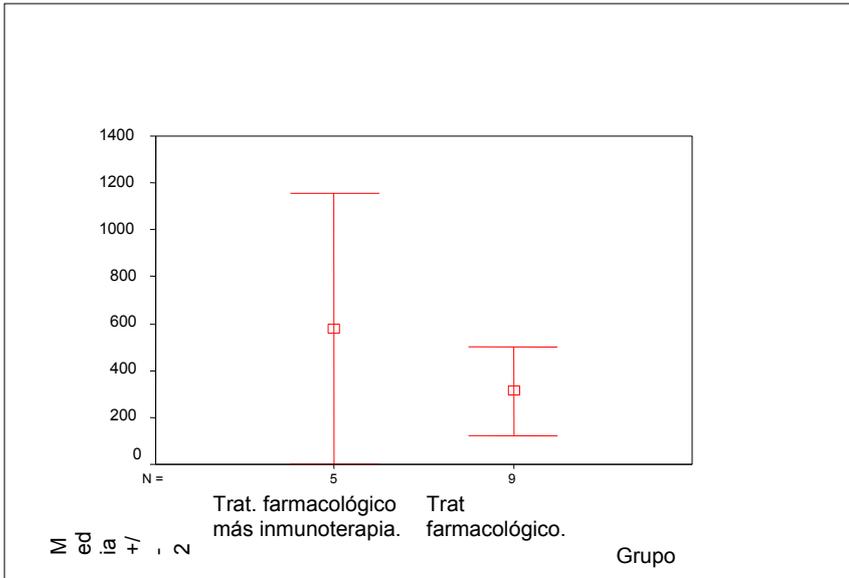


Figura 14: IgE sérica según grupo. Segunda medición. (ns)

Se observa que la IgE es más variable en los pacientes que reciben vacunas más tratamiento farmacológico.

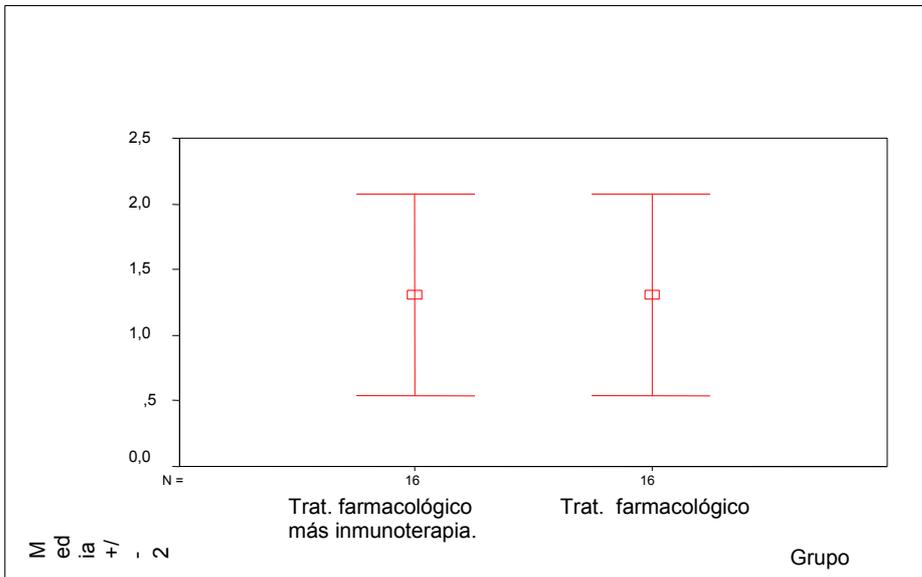


Figura 15: Prick test para hongos ambientales según grupo. (ns).

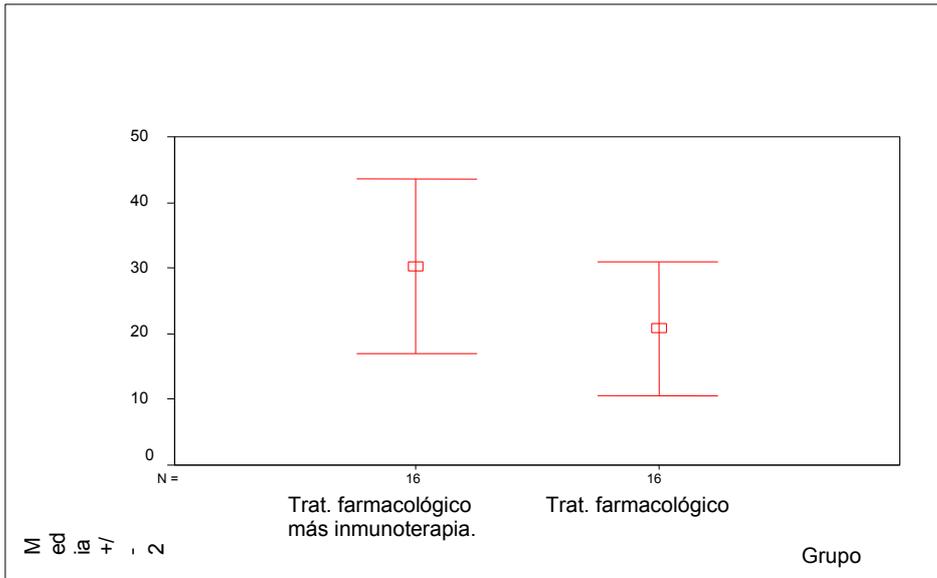


Figura 16: Prick test para ácaros Dermatophagoides pteronyssimus según grupo. (ns).

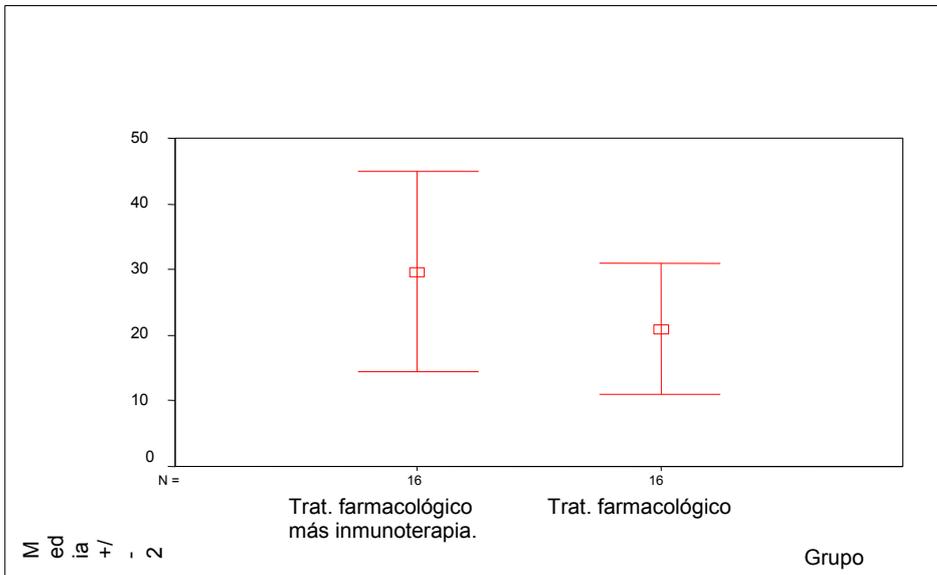


Figura 17: Prick test para ácaros Dermatophagoides farinae según grupo. (ns).

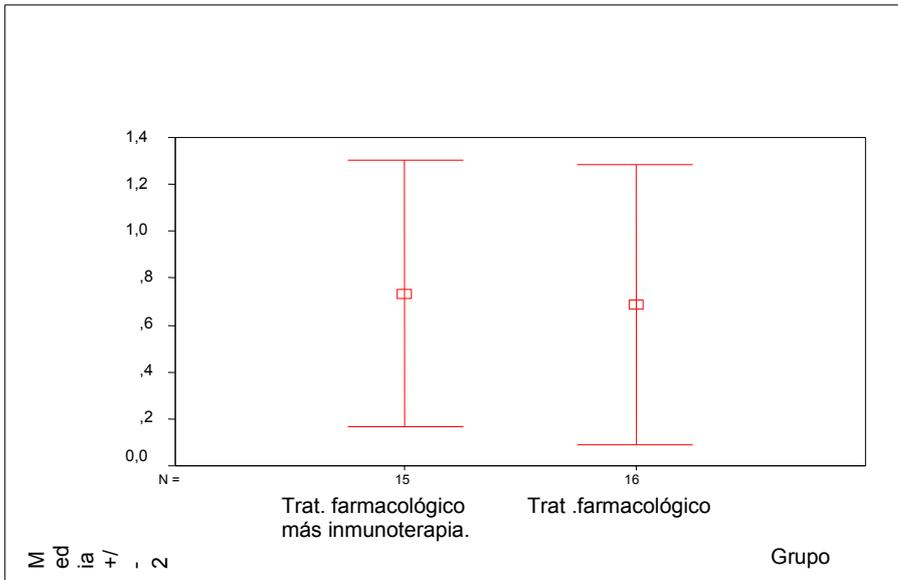


Figura 18: Prick test control negativo según grupo. (ns).

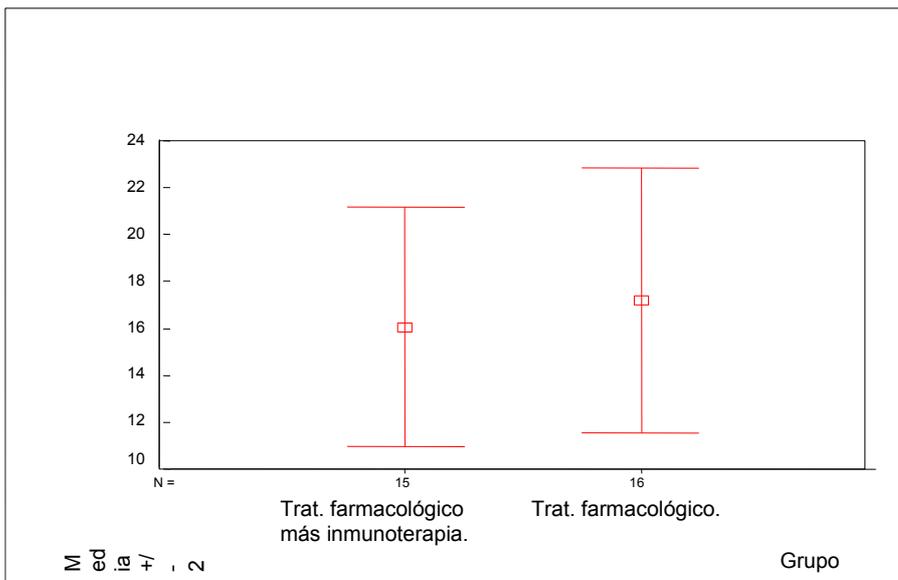


Figura 19: Prick test Histamina según grupo. (ns).

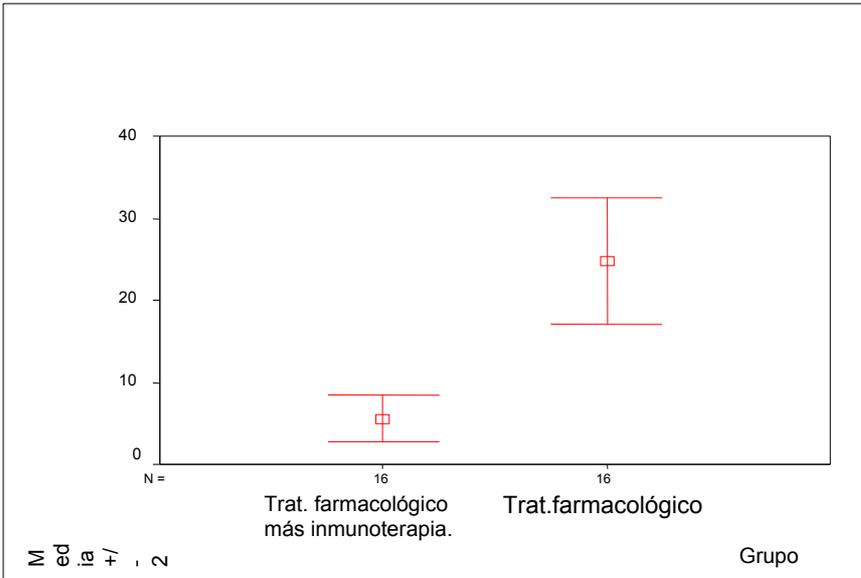


Figura 20: Cantidad de días con síntomas respiratorios según grupo.
 $p = 0.0001$

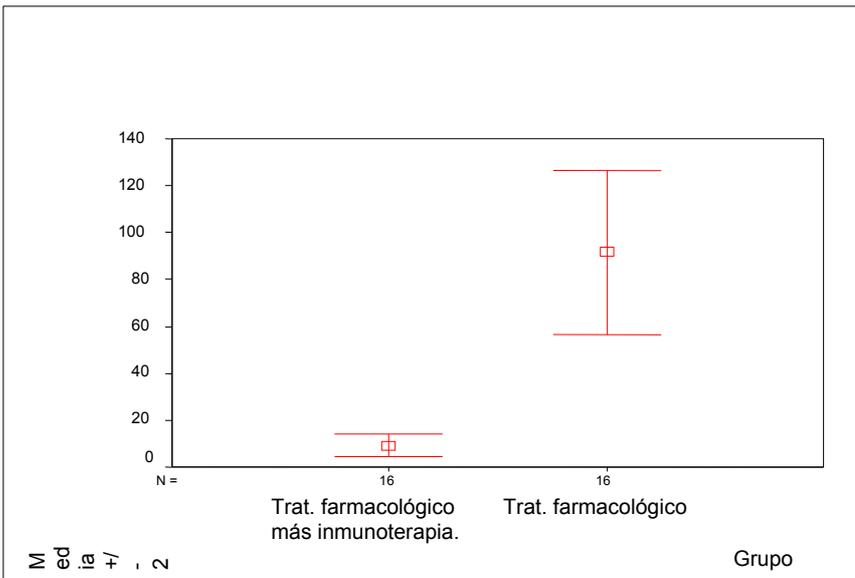


Figura 21: Dosis de Salbutamol según grupo.
 $p = 0.0001$

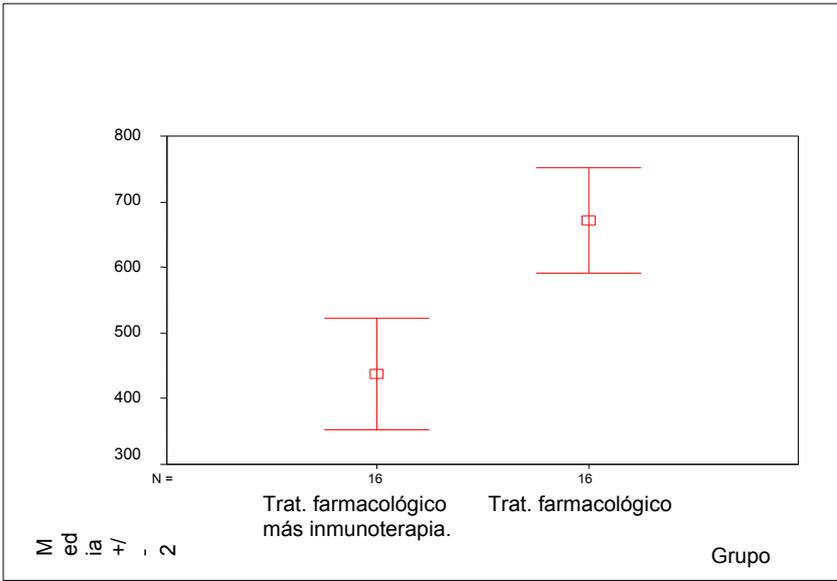


Figura 22: Dosis de Budesonide según grupo.
 $p = 0.0001$

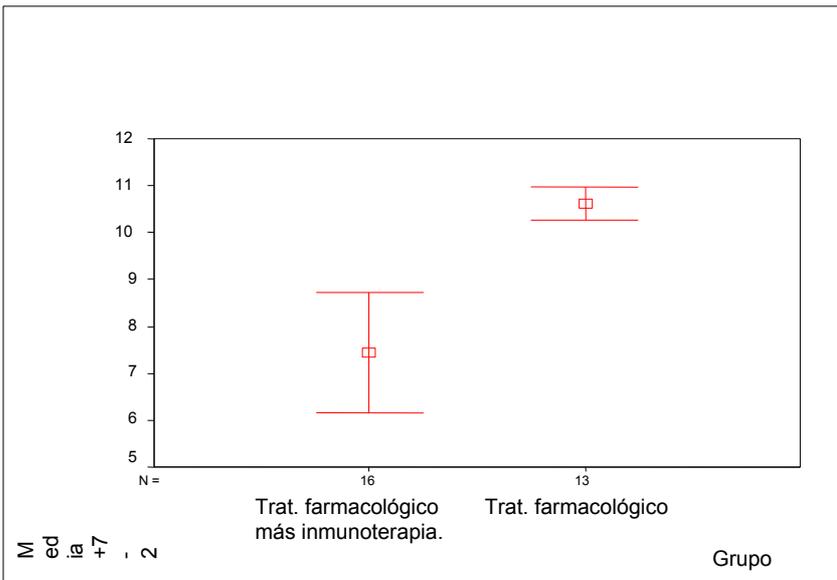


Figura 23: Severidad de asma bronquial. Cambio de moderado a leve según grupo. $p = 0.0001$

**Tabla 11. Síntomas respiratorios diarios por grupo.
Resultados para cada mes analizado.**

Mes	Tratamiento farmacológico más inmunoterapia.	Tratamiento farmacológico.	Conclusión
0	Media = 0.4 ± 0.2	Media = 5.9 ± 1.8	p = 0.009 Test de Mann Whitney (p = 0.0001)
2	Media = 1.1 ± 0.5	Media = 3.6 ± 0.9	p = 0.02 Man Whitney (p = 0.03)
3	Media = 0.4 ± 0.2	Media = 2.6 ± 0.7	p = 0.005 Man Whitney (p = 0.006)
4	Media = 1.0 ± 0.5	Media = 7.1 ± 2.3	p = 0.02 Mann Whitney (p = 0.01)
5	Media = 0.3 ± 0.2	Media = 3.0 ± 1.3	p = 0.05 Mann Whitney (p = 0.02)
6	Media = 0.4 ± 0.3	Media = 2.4 ± 1.0	p = 0.07 Mann Whitney (p = 0.09)
7	Media = 0.3 ± 0.2	Media = 1.4 ± 0.5	p = 0.05 Mann Whitney (p = 0.06)
8	Media = 0.3 ± 0.3	Media = 1.6 ± 0.5	p = 0.03 Mann Whitney (p = 0.03)
9	Media = 0.3 ± 0.2	Media = 2.2 ± 0.9	p = 0.05 Mann Whitney (p = 0.03)
10	Media = 0.9 ± 0.6	Media = 2.1 ± 0.7	(ns) Corroborado por Mann Whitney
11	Media = 0.8 ± 0.4	Media = 2.0 ± 0.7	(ns) Corroborado por Mann Whitney
12	Media = 0.8 ± 0.4	Media = 2.2 ± 1.0	(ns) Corroborado por Mann Whitney

Siempre el promedio de síntomas respiratorios por día ha sido superior para el grupo de tratamiento farmacológico solo.

A partir del mes 10, los promedios de síntomas diarios por grupo no presentan diferencias significativas.

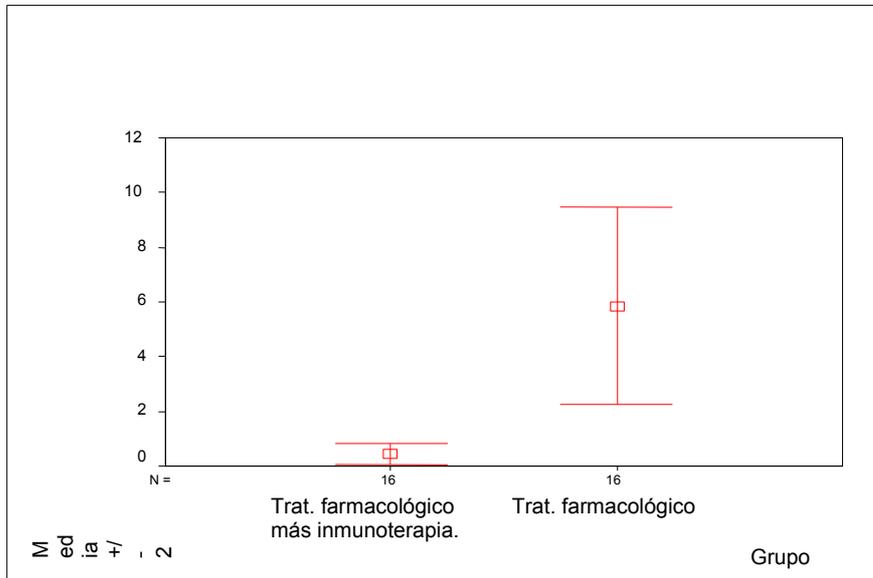


Figura 24: Síntomas respiratorios por día según grupo. Mes 1.
 $p = 0.009$

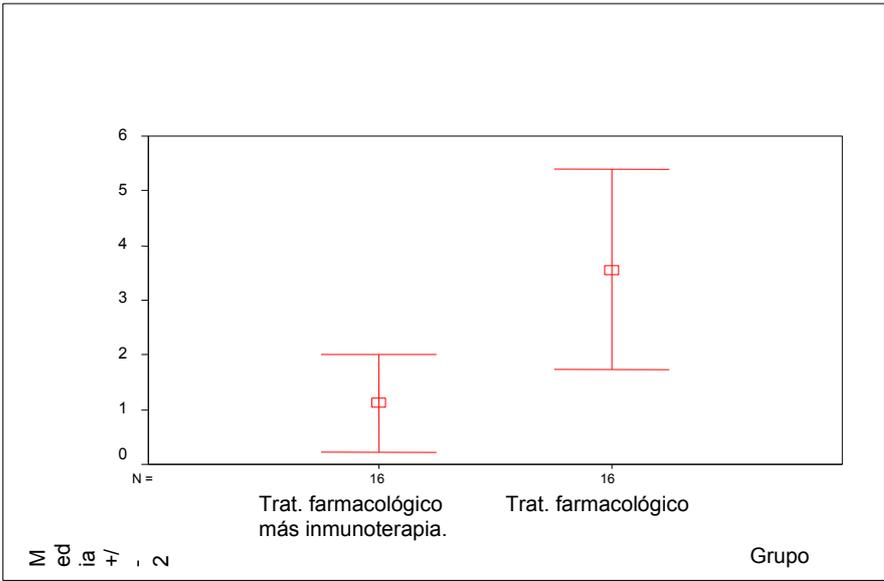


Figura 25: Síntomas respiratorios por día según grupo. Mes 2.
 $p = 0.02$

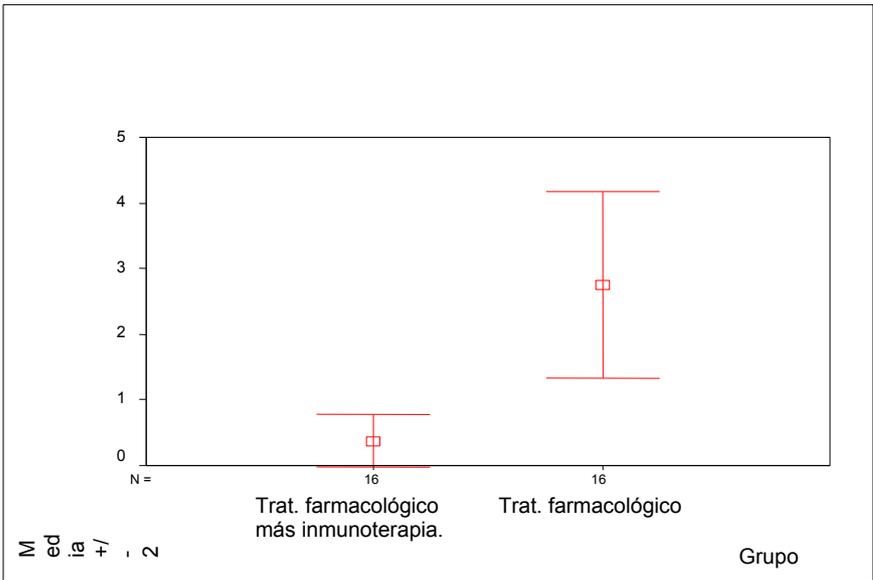


Figura 26: Síntomas respiratorios por día según grupo. Mes 3.
 $p = 0.005$

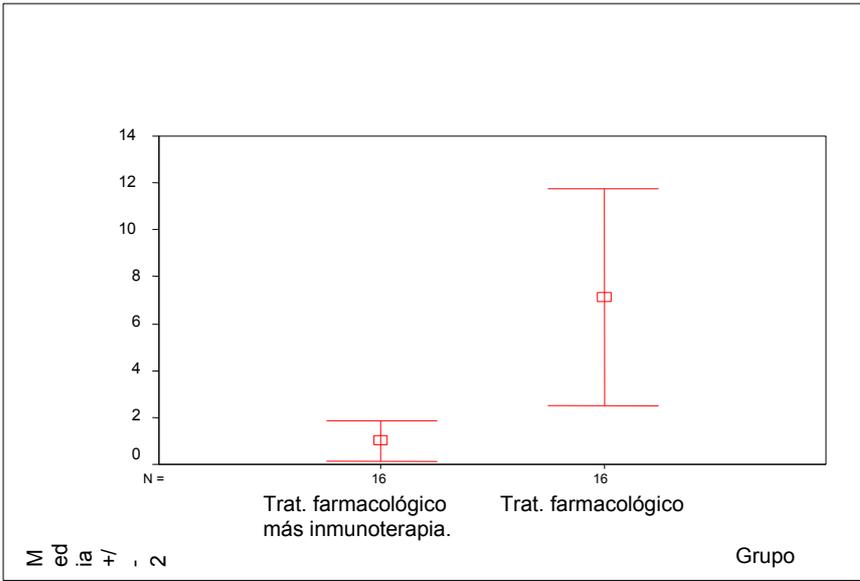


Figura 27: Síntomas respiratorios por día según grupo. Mes 4.
 $p = 0.02$

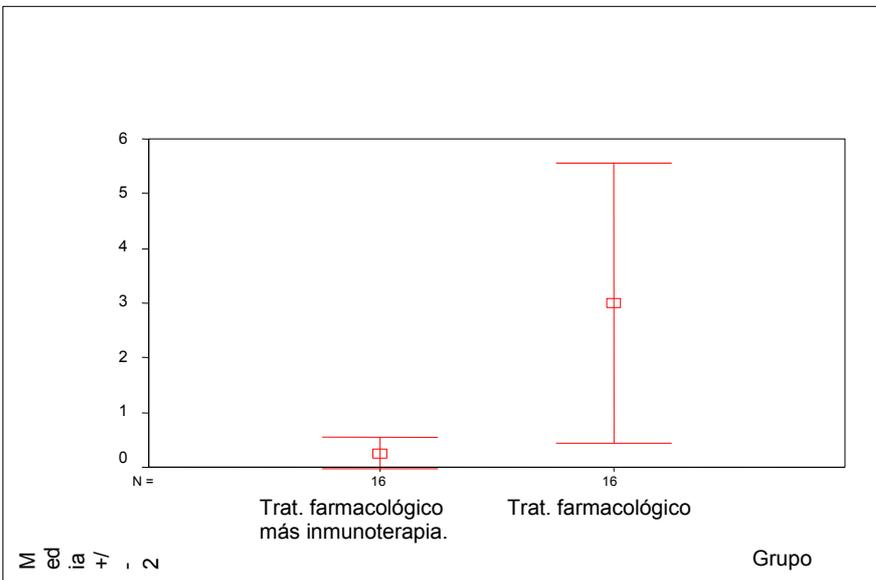


Figura 28: Síntomas respiratorios por día según grupo. Mes 5.
 $p = 0.05$

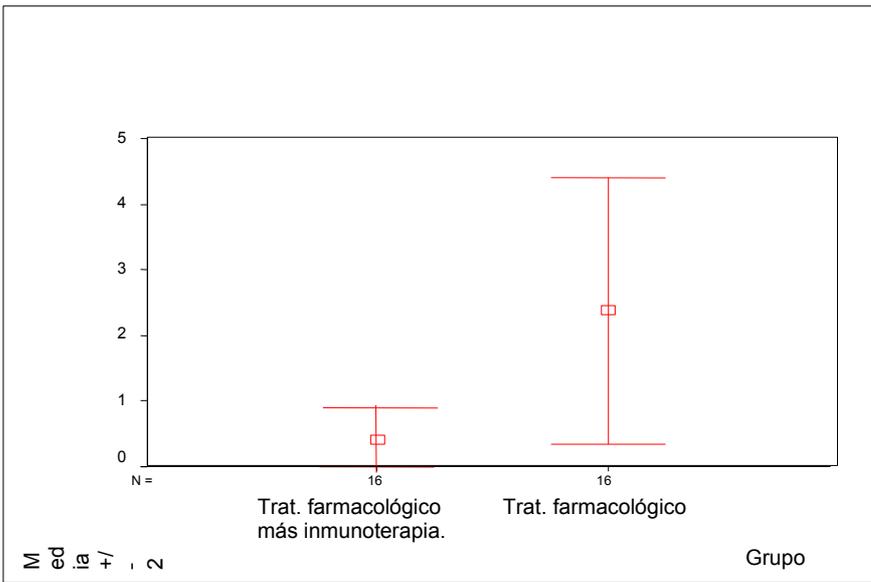


Figura 29: Síntomas respiratorios por día según grupo. Mes 6.
 $p = 0.07$

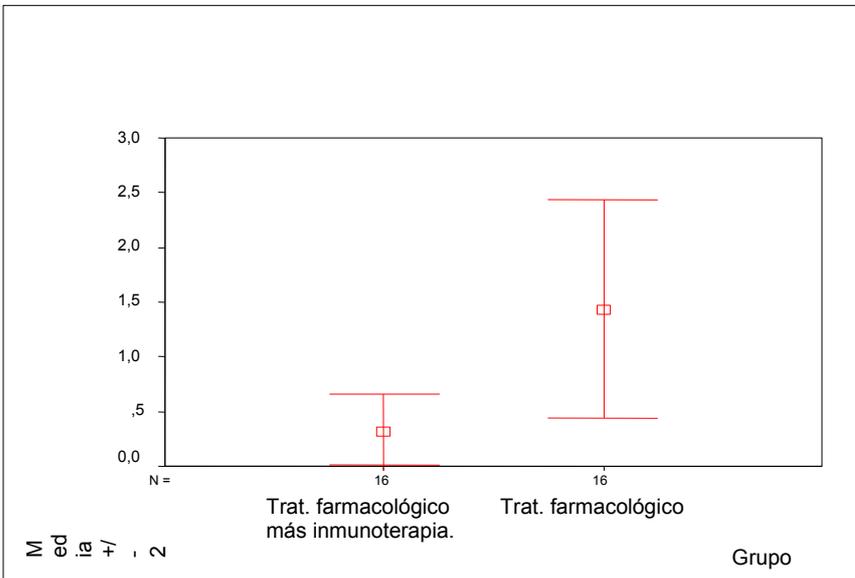


Figura 30: Síntomas respiratorios por día según grupo. Mes 7.
 $p = 0.05$

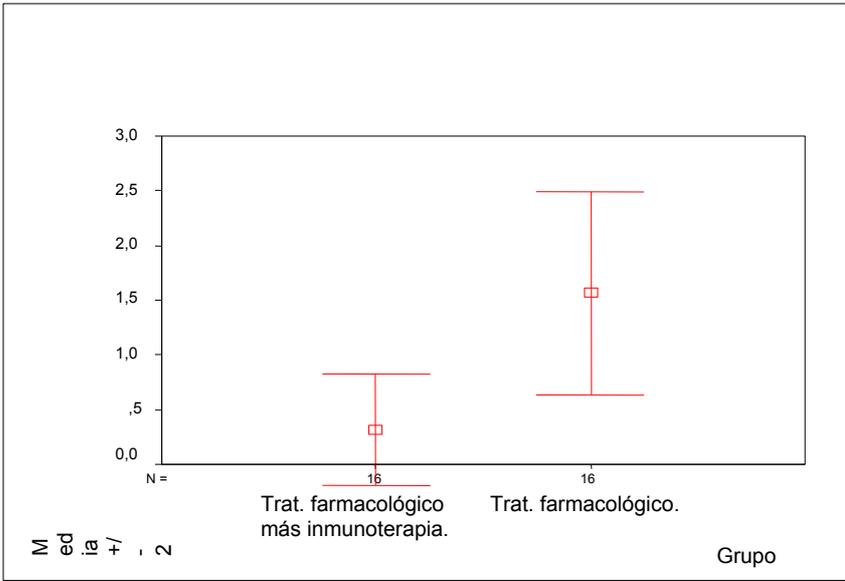


Figura 31: Síntomas respiratorios por día según grupo. Mes 8.
 $p = 0.003$

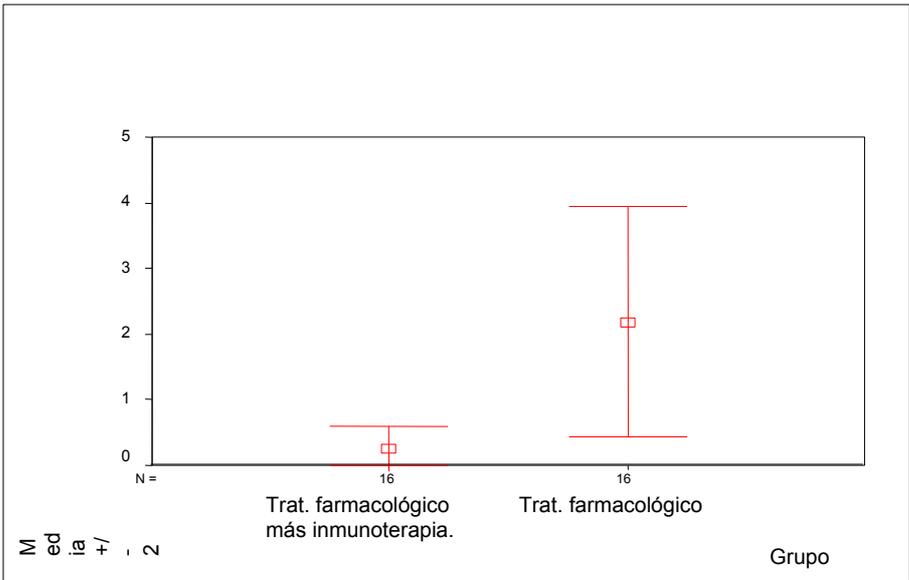


Figura 32: Síntomas respiratorios por día según grupo. Mes 9.
 $p = 0.05$

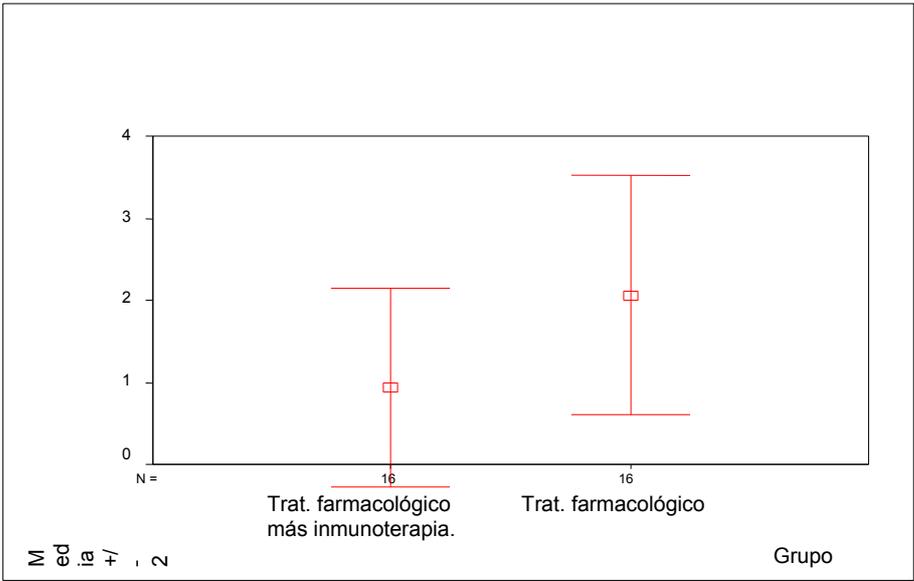


Figura 33: Síntomas respiratorios por día según grupo. Mes 10. (ns).

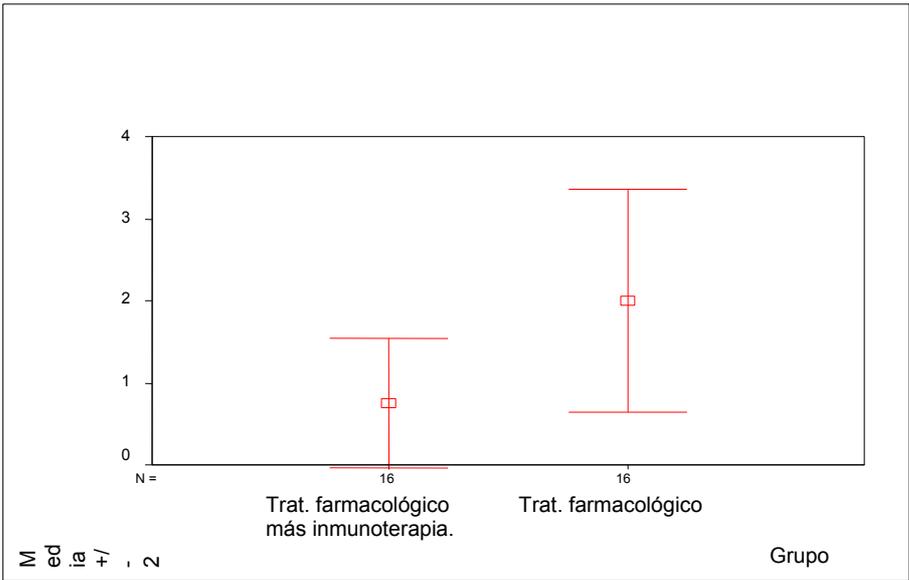


Figura 34: Síntomas respiratorios por día según grupo. Mes 11. (ns).

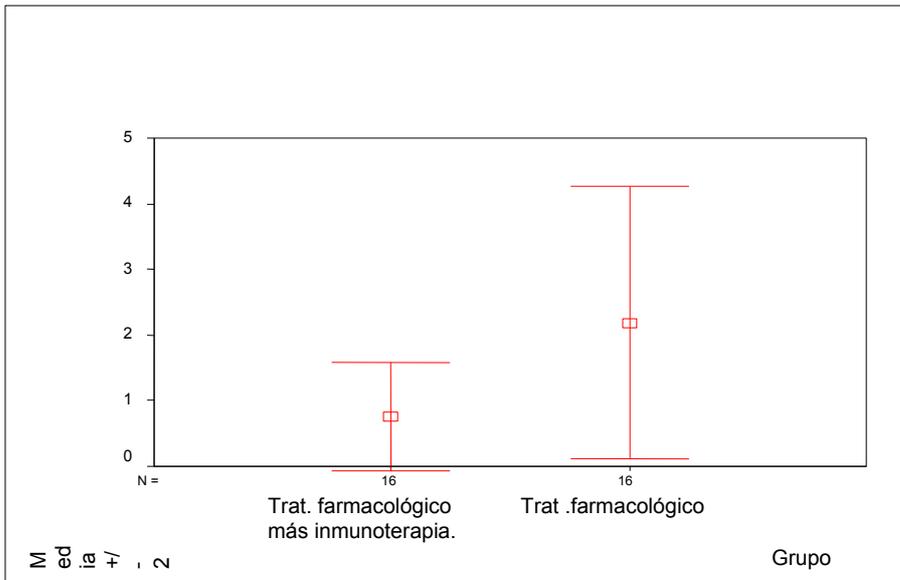


Figura 35: Síntomas respiratorios por día según grupo. Mes 12. (ns).

Capítulo 4

DISCUSIÓN

Muchos niños presentan episodios recurrentes de síntomas bronquiales, especialmente sibilancias y tos, en no pocos casos los mismos se producen desde los primeros meses de vida. Es muy frecuente que, estos primeros episodios se asocien al curso de una infección respiratoria baja. Según el criterio de algunos autores ⁽²⁴⁾, el diagnóstico clínico de asma puede ser hecho con certeza a los 5 años de edad. Nuestra experiencia refleja que, aplicando criterios clínicos que son claramente objetivables con anterioridad, el diagnóstico de asma de causa alérgica puede ser fuertemente sospechado. Un diagnóstico temprano, monitoreo y tratamiento integral de los síntomas respiratorios y sus causas, sería muy beneficioso para el paciente y esencial para evitar una progresión desfavorable del asma bronquial y de complicaciones relacionadas.

Desde antes de los 2 años puede detectarse claramente que en presencia de sibilancias recurrentes, antecedentes familiares de atopía y sensibilización temprana a aeroalergenos con o sin aumento en los valores de IgE total, estaremos en la casi segura presencia de asma de causa alérgica. Esto será aún más cierto si se presentan síntomas de rinitis persistente y/o eccema y/o alergias alimentarias previas, la actualmente denominada marcha atópica.

Una actitud terapéutica integral y precoz mejorará sustancialmente la evolución y el pronóstico de las afecciones alérgicas.

En lo referente a la inmunoterapia con alérgenos, es razonable que cuanto antes se puedan lograr los cambios que ha demostrado producir en el comportamiento del sistema inmune, más eficaz y rápidamente se podrán lograr los mismos. Se ha demostrado que la inmunoterapia con vacunas de alérgenos es capaz de modificar favorablemente el curso de la enfermedad y de prevenir nuevas sensibilizaciones a otros alérgenos ^(27 - 31 - 63 - 64 - 65 - 66).

Desde la publicación de un estudio doble ciego realizado en 210 niños asmáticos, seguidos durante 14 años hasta la adolescencia, en el cual se demostró la efectividad de la inmunoterapia con alérgenos en el 72% de los niños tratados con inmunoterapia específica con mejoría de sus síntomas, comparados con el 22% de los niños que recibieron solamente farmacoterapia ⁽⁶⁷⁾, se han realizado muchos estudios clínicos, 27 de 29 estudios pediátricos realizados en 2077 niños han confirmado la eficacia de la inmunoterapia con alérgenos ⁽⁶⁸⁾, incluido en estos trabajos se describe el realizado en 87 niños de 2 a 14 años con asma y/o rinitis tratados durante 3 años con inmunoterapia específica, mostró en el 39% de los pacientes excelente evolución de los síntomas y en el 55% buena evolución ⁽⁶⁸⁾.

Actualmente se dispone de escasos datos y guías internacionales no actualizadas ⁽⁶⁹⁾ que traten exclusivamente sobre asma en pediatría, aún cuando es en los niños donde se verifica una mayor prevalencia de asma.

La farmacoterapia para niños con asma ha sido descrita en guías de asma generales, incluyendo la reciente actualización de la guía de la Global Initiative for Asthma ⁽⁷⁰⁾. Sin embargo, la información disponible sobre aspectos exclusivamente pediátricos, en particular en niños menores de 5 años de edad, es limitada y no incluye la opinión y contribución de especialistas en alergia e inmunología con formación pediátrica ⁽²⁴⁾.

La normativa más aceptada sobre inmunoterapia con alérgenos que surgió tras la reunión de expertos en inmunoterapia de la Organización Mundial de la Salud (OMS) celebrada en Ginebra en 1997 ⁽²⁷⁾, planteó la necesidad de realizar estudios sobre la eficacia y seguridad de la inmunoterapia con alérgenos en los niños menores de 5 años de edad. En respuesta a esa

necesidad se realizó este estudio clínico, en el cual la población es exclusivamente preescolar.

La selección de los pacientes candidatos a ingresar al estudio fue estricta, igual rigor se aplicó al seguimiento clínico de los pacientes, esto devino en una elevada exclusión de candidatos primariamente incorporados al ensayo.

Los parámetros clínicos tales como, score de síntomas y uso de medicamentos, pueden ser una medida útil de la eficacia de la inmunoterapia con alergenios.

La realización de test cutáneos periódicos o test in vitro de la evaluación de anticuerpos en los pacientes que reciben inmunoterapia con alergenios, no está recomendado ⁽³⁰⁾ (Fuerza de recomendación A), por este motivo no se repitió el Prick Test en los pacientes de este ensayo clínico.

Con respecto a trabajos realizados en niños menores de 5 años, en meta-análisis publicadas en 1999 ^(40 - 71) no se realizó una valoración por separado de los pacientes según las diferentes edades. Los resultados se expresaron de forma global, atendiendo a los cuatro objetivos que se plantearon los autores:

A) Identificar, tanto como les sea posible, todos los ensayos publicados que sean aleatorios realizados con inmunoterapia con alergenios para el tratamiento del asma. B) Valorar la calidad metodológica de éstos ensayos al azar y controlados. C) Calcular la eficacia global de la inmunoterapia con alergenios específicos sobre los síntomas de asma, requerimientos de medicación, función pulmonar, HRB inespecífica e HRB específica. D) Comparar la eficacia en asma de la inmunoterapia con ácaros, polen y epitelios de animales con extractos de otros alergenios.

Sesenta y dos trabajos cumplieron los criterios de inclusión. Veintiocho de estos estudios fueron realizados en base a inmunoterapia con ácaros, quince con pólenes, tres con polvo doméstico, nueve con epitelios de animales, dos con Cladosporium y cinco con inmunoterapia simultánea de múltiples aeroalergenios.

No se le dio una especial valoración a la edad de los sujetos incluidos en los trabajos, ni como criterio de selección, ni para valorar los resultados. En este estudio se centró la investigación en niños mayores de 3 y menores de 5 años. La descripción, de los 62 estudios que componen el meta análisis, la edad de los pacientes incluidos fue considerada según se describe a continuación:

En diez (16% de los trabajos) no se indica la edad de los participantes, en 15 (24%) se incluyeron pacientes desde los 18 años, en siete (11%) los incluyen desde los 15 años, en diez (16%) la inclusión es desde los 12 años, en cinco (8%) se incluyen sujetos desde los 10 años, en cuatro estudios (6,4%) se incorporaron niños desde los siete años, en seis (9,6%) se permite el ingreso a los cinco años, en tres trabajos (3,2%), solo se hace referencia a que se trata de niños. Finalmente, puede observarse que en solo dos de los estudios (3,2%) se incluyeron pacientes desde los tres y cuatro años, que fue el objetivo fijado para este estudio.

El objetivo de la terapia del asma bronquial es el mismo en todas las edades, persigue lograr el control de la afección, sin síntomas o con síntomas mínimos que no interfieran con la actividad diaria del niño. Esto incluye la habilidad normal para participar en ejercicios, mínima necesidad de terapia de rescate farmacológico, función pulmonar normal o casi normal, y evitación de efectos adversos de la terapia ^(55 - 72).

Hoy se considera de gran importancia evitar los cambios remodelatorios que es capaz de producir un asma bronquial de evolución desfavorable.

El asma pediátrica tiene, según la cita mencionada, tres patrones diferentes de presentación de sibilancias recurrentes ⁽¹²⁾, un cuarto patrón ha sido descrito recientemente ⁽⁷³⁾: 1. sibilante transitorio. 2. sibilante no atópico y 3. asma persistente en sibilante atópico ⁽⁷⁴⁾. Los dos primeros pueden ser discriminados retrospectivamente.

Es un desafío para el médico pediatra especialista en alergoinmunología seleccionar a los niños menores de 5 años con diagnóstico de asma bronquial alérgica, que pueden beneficiarse con la indicación del tratamiento de inmunoterapia con alergenos ⁽⁷²⁾. Estrictamente son los niños con riesgo de presentar asma bronquial persistente cuya evolución desfavorable podría conducir a cambios remodelatorios y afectación pulmonar definitiva. Con el fin de identificarlos, se realizó una anamnesis dirigida interrogando sobre antecedentes familiares de alergia, sintomatología alérgica y uso de medicamentos de rescate de las exacerbaciones de asma y de mantenimiento para el control de la afección.

Los pacientes enrolados para nuestro estudio cumplieron las indicaciones clínicas para el uso del tratamiento con inmunoterapia con alérgenos ⁽⁷²⁾, que según la cita, puede ser indicada cuando se cumplen los siguientes criterios:

1. Asma persistente moderada, mediada por IgE, cuando existe sensibilización a un único alérgeno, o a un alérgeno predominante, o a un grupo de alérgenos con reactividad cruzada entre los mismos.
2. Cuando los síntomas no se controlan de forma adecuada mediante la evitación del alérgeno y el tratamiento farmacológico.
3. Cuando el enfermo presenta síntomas tanto nasales como pulmonares.
4. Cuando el paciente (o sus padres o tutores legales) no desean someterse a un tratamiento farmacológico a largo plazo.
5. Cuando el tratamiento farmacológico provoca efectos adversos.

Como lo he expresado en la introducción, en la práctica clínica pediátrica de nuestro medio, es ya habitual y de larga data, la indicación de vacunas con alérgenos en niños menores de 5 años, su indicación no se condiciona al fracaso de otras estrategias, no obstante para la selección de nuestro estudio se prefirió aplicar los parámetros 1 a 5 previamente indicados ⁽⁷²⁾. Según esta cita, la edad no es un parámetro limitante del uso de inmunoterapia si se cumplen con los criterios de indicación previos.

El control del medioambiente es extremadamente importante para la prevención primaria y secundaria del asma bronquial, especialmente en niños de familias atópicas ⁽⁵⁵⁾. Los ácaros del polvo doméstico son los sensibilizantes más frecuentemente responsables del asma atópica en los niños ⁽⁷²⁾, en nuestro medio, más de un 60% de los niños sensibilizados a aeroalérgenos, lo son a estos agentes. La disminución de exposición a los ácaros del polvo doméstico puede retardar la sensibilización en niños y mejorar a los que ya tienen síntomas ⁽⁵⁵⁾.

Con buenas medidas de saneamiento de los ambientes vitales de los niños, especialmente sus dormitorios podrá reducirse sustancialmente la exposición a los detritos de los ácaros del polvo doméstico. De hecho, su eliminación total es imposible en una gran mayoría de nuestros pacientes. Si no pueden ser completamente evitados los alérgenos, la exposición a pequeñas cantidades

podrá ser menos sensibilizante pero suficiente para mantener la inflamación en los ya sensibles y generar exacerbaciones.

La inmunoterapia con alergen demostró ser eficaz en la prevención secundaria disminuyendo los síntomas agudos y crónicos en el asma pediátrico ^(11 - 27).

Las mejores respuestas a la inmunoterapia con alergen se han verificado en pacientes monosensibles ⁽⁷⁵⁾, dado que se ha demostrado eficaz para prevenir nuevas sensibilizaciones, su indicación precoz y no condicionada a la falta de respuesta a otros tratamientos, es una importante medida de prevención primaria, a nuevas sensibilizaciones, y secundaria, como ya quedó expresado. Aunque la respuesta clínica a la inmunoterapia con administración simultánea de más de un extracto alérgico parece ser menos evidente, en una publicación reciente se pudo demostrar que también puede ser efectiva ⁽⁷⁵⁾.

Estudios que evaluaron la presentación clínica de alergia en niños atópicos a la edad de 5 años luego de estar expuestos a los ácaros del polvo doméstico desde el nacimiento, demostraron que la prevalencia de sensibilización y asma estaban incrementados ^(76 - 77).

Se ha observado un elevado porcentaje de pacientes masculinos seleccionados ^(76 - 77), este aspecto también se presenta en nuestra casuística, podría tener relación con el riesgo aumentado que tiene este género de presentar episodios de obstrucción bronquial durante los primeros años de la vida.

En un estudio se evaluó la hipótesis de que, el análisis cuantitativo de la IgE predice la presencia y severidad del asma en niños, se investigó la asociación entre el nivel de IgE a alergen comunes, la ocurrencia y persistencia de sibilancias y la función pulmonar en niños de 5 años; se concluyó que la sensibilización a alergen inhalantes es un factor de riesgo para las sibilancias y que la IgE total predice más débilmente las sibilancias que la sumatoria de las IgE específicas ⁽⁷⁸⁾. Aquí encontramos otra razón por la cual, es importante identificar y tratar precozmente al niño con asma bronquial. En este ensayo clínico se realizó dosaje de inmunoglobulina E sérica total. Mediante las pruebas cutáneas de lectura rápida se determinó inmunoglobulina E específica ⁽⁷⁸⁾.

Por debajo de los 5 años la inmunoterapia con alérgenos demostró una mejora sintomática evidente, una disminución de la utilización de medicamentos y ausencia de efectos colaterales de relevancia ⁽⁷⁹⁾. En nuestro estudio, estas afirmaciones fueron coincidentes con la cita.

En un estudio retrospectivo ⁽⁶⁴⁾ revisaron un grupo de niños diagnosticados de asma bronquial con hipersensibilidad a ácaros que habían iniciado inmunoterapia antes de los 5 años de edad. En el grupo se incluyeron 22 niños (17 de sexo masculino y 5 de sexo femenino). Se presentan los resultados obtenidos en cuanto a tolerancia y eficacia clínica. La tolerancia de la inmunoterapia fue valorada por un especialista en alergología pediátrica clasificando las reacciones en locales y/o sistémicas.

Se constató mejoría clínica con disminución del número de crisis anuales, del número de ingresos y de los requerimientos de medicación. Las reacciones adversas locales fueron de escasa intensidad, coincidiendo en una mayoría de los casos, con aumentos de las dosis de la vacuna y fueron fácilmente controlables con la aplicación de hielo en el lugar de la inyección. Las reacciones sistémicas fueron exacerbaciones leves de asma y se controlaron con reposo o uso de agonista β_2 . En ningún caso requirieron interrupción del tratamiento, ocasionando únicamente modificaciones en la pauta de progreso administración de las dosis vacunas.

Aunque se incluye un número reducido de niños, se trata de un grupo formado exclusivamente por menores de 5 años de edad. Estos datos apoyarían la utilidad de la inmunoterapia en pacientes de corta edad con asma alérgica sensibilizados a los ácaros cuando se cumplen unas normas adecuadas de administración ⁽⁶⁴⁾.

En nuestro trabajo que fue prospectivo y pudo demostrar similar eficacia clínica, no se registraron efectos adversos que por su importancia impusieran la discontinuación del tratamiento mencionado. Esto se describe para el grupo de tratamiento con fármacos más inmunoterapia con alérgenos (grupo experimental) y para el grupo tratado con fármacos (grupo control).

Un estudio describió la historia natural de la atopía y las sibilancias desde el nacimiento hasta la vida adulta en una cohorte de riesgo de atopía. 100 sujetos nacidos en Poole (England) fueron seleccionados al nacer en 1976 con el antecedente de al menos un padre con atopía. Los sujetos fueron examinados

anualmente en el periodo preescolar y a la edad de 11 y 22 años. Se realizó Prick Test e Inmunoglobulina E sérica total en cada visita y a los 11 y 22 años midieron la hiperreactividad bronquial con histamina inhalada.

63 sujetos permanecieron en el seguimiento a los 22 años. La prevalencia anual de las sibilancias y la atopía incrementaron con la edad. 25% de los adultos mostraron sibilancias e hiperreactividad bronquial (asma).

La remisión de las sibilancias fue más común en los sujetos menores de 5 años de edad que presentaron sibilancias en menos de 2 ocasiones, pero los sujetos con sibilancias a los 11 años posiblemente persistían sintomáticos ⁽⁸⁰⁾.

La reunión de expertos de la OMS ⁽²⁷⁾ consideró que la edad del paciente por debajo de 5 años, excepto en el caso de alergia a veneno de himenópteros, es una contraindicación relativa para la administración de inmunoterapia. Las razones para esta recomendación se basan en que la inmunoterapia en pediatría presenta una serie de consideraciones especiales. En primer lugar, existe una dificultad en el diagnóstico diferencial entre el asma y las infecciones virales agudas recurrentes en los niños menores de 4-5 años, lo que repercute en la indicación terapéutica. En segundo lugar, la administración de pautas rápidas de inmunoterapia se asocia con una mayor incidencia de reacciones sistémicas en niños menores de 5 años, desconociéndose también las dosis óptimas de mantenimiento. Por último, la dependencia de la colaboración de los adultos, padres o tutores, para un correcto grado de cumplimiento y adherencia al tratamiento implica la necesidad de una educación familiar ⁽⁷⁹⁾.

Se debe realizar una exhaustiva anamnesis para disminuir las dificultades diagnósticas en un importante número de casos, nuestro estudio no incluyó pautas de administración rápida y en el grupo estudiado, no encontramos dificultades en el adiestramiento de los mayores a cargo.

En este ensayo clínico prospectivo en niños menores de 5 años con asma bronquial, monosensibilizados a los ácaros del polvo doméstico, los pacientes tratados con inmunoterapia (vacunas) de alérgenos presentaron mejoría clínica y disminución del uso de medicamentos y no se registraron reacciones adversas importantes.

En Inglaterra ⁽⁸¹⁾ y Canadá ⁽⁸²⁾ las sociedades de especialistas en alergia, recomiendan que la inmunoterapia no se administre a niños menores de 5 años, el argumento es la dificultad en reconocer los síntomas tempranos de

una reacción adversa ⁽⁵⁴⁾. En el grupo tratado con inmunoterapia con alergen no se observó reacción adversa alguna y se cumplieron todas las medidas de cuidado necesarias para este tratamiento.

Por otra parte, está demostrado que la frecuencia y severidad de episodios anafilácticos es mucho menor en niños y que en más del 90% de los casos, sus síntomas se limitan a la piel que como podrá entenderse, no ofrece dificultades para el diagnóstico.

En un reciente relevamiento realizado por el director de este trabajo ⁽⁷⁾, se encuestaron pacientes en varios centros públicos y privados de alergología pediátrica de la Ciudad de Córdoba donde se efectúan tratamientos de inmunoterapia específica con alergen a menores de 5 años, se pudo verificar que más de 10.000.000 millones de dosis que se han aplicado en los mismos, en los últimos 20 años, no generaron episodios adversos importantes en menores de 5 años. Se registró un caso de anafilaxia en un niño de 7 años.

Las precauciones a tener en cuenta, como lo son en los centros encuestados, para minimizar los efectos adversos de la inmunoterapia con alergen son:

1. El paciente no debe presentar síntomas de exacerbación alérgica al momento de colocar la dosis indicada.
2. Disponer de extractos antigénicos de buena calidad.
3. Precaución máxima en la preparación de la dosis indicada (concentración y cantidad).
4. Administración de la dosis vía subcutánea, con las medidas de higiene y asepsia correspondientes.
5. Observación del paciente durante 30 minutos luego de la colocación de cada vacuna.

En este estudio se han tenido en cuenta en forma estricta, la totalidad de los puntos mencionados. Con respecto al punto 5 y en referencia al relevamiento de centros alergológicos pediátricos de la Ciudad de Córdoba, es necesario consignar que los tratamientos se proveen a los pacientes en forma mensual y

que la aplicación no se realiza exclusivamente en el servicio especializado. Esto es así por el hecho que las condiciones sociosanitarias de nuestro medio harían excesivamente restringidas las indicaciones de inmunoterapia a los pacientes en que está indicada. Si consideramos que como hemos expresado, no se puede restringir y condicionar un tratamiento esencial y de alto beneficio, y que en el transcurso de muchos años se ha administrado con esa modalidad y no ha generado efectos adversos insalvables, encontraremos justificación a la modalidad de proveer las vacunas para su colocación en centros de salud. Esto deberá ser complementado con una cuidadosa e insistente estrategia de educación para pacientes y allegados y el consentimiento informado para la aceptación de esta modalidad de aplicación del tratamiento.

El médico alergoinmunólogo pediatra está preparado para evaluar clínicamente al paciente ante una eventual reacción adversa. También para promover y proveer adiestramiento adecuado para que pueda lograrse competencia de los médicos de centros de salud no especializados y del propio paciente y/o sus familiares con el fin de prevenir reacciones adversas por las vacunas con alérgenos.

En este estudio, debido a los estrictos criterios de inclusión y permanencia, pudimos incluir, prospectivamente, un universo de población relativamente pequeño. Consideramos que si a los resultados del mismo, agregamos la vasta experiencia y casuística acumulada en nuestra Ciudad que siguiendo todas las medidas indicadas para este tratamiento, los resultados serían igualmente exitosos.

Los síntomas evaluados mensualmente observados por grupo, muestran que el promedio de puntos de síntomas respiratorios por día fue siempre significativamente mayor en el grupo de niños tratados solamente con fármacos.

El porcentaje de eosinófilos 1º y 2º medición disminuye marcadamente en el grupo de niños tratados solamente con fármacos. Esto es explicable por la acción supresora de los corticoides sobre estas células, si tenemos en cuenta que este grupo utilizó mayor cantidad de dosis de Budesonide para controlar los síntomas respiratorios.

Los niños tratados con inmunoterapia con alérgenos demoraron significativamente, menos tiempo para lograr reducir la severidad clínica del

asma. También pudo apreciarse en ellos, menores requerimientos de Salbutamol y Budesonide, debido a su menor puntuación de síntomas respiratorios.

Según estudios publicados ^(43 - 48) los pacientes que continúan con tratamiento de vacunas de alergenos y lo realizan durante los períodos recomendados, de 3 a 5 años, con el transcurrir del tiempo se beneficiarían con menor uso de fármacos controladores y de rescate para el asma bronquial, disminuirían la posibilidad de nuevas sensibilizaciones y tendrían un período residual con control de su asma bronquial por períodos variables, después de la discontinuación del tratamiento específico con vacunas de alergenos.

En el grupo de niños tratados solamente con fármacos, si bien se observa que a los 10 meses de tratamiento, los síntomas no presentan diferencia estadísticamente significativa, debido a que los fármacos utilizados son controladores de sus síntomas respiratorios y no han demostrado modificar el curso de la enfermedad, al suspender su uso debe suponerse que presentarán nuevamente la sintomatología. Es más, existe la posibilidad de que se hayan producido nuevas sensibilizaciones y la reaparición de los síntomas se produzca de manera más severa y difícil de controlar.

El beneficio obtenido con el uso de corticoides inhalados en el control de síntomas del asma bronquial declina rápidamente al suspender este tratamiento, este fenómeno no fue observado con el uso de inmunoterapia con alergenos ⁽⁶¹⁾.

En un estudio que incluyó 44 niños ⁽⁴⁹⁾, se evaluó el uso de inmunoterapia con alergenos, como una intervención temprana con el objetivo de prevenir nuevas sensibilizaciones, en niños asmáticos sensibilizados a los ácaros del polvo doméstico, demostró resultados claramente favorables al uso de inmunoterapia con vacunas de alergenos. Los 22 niños del grupo control (sin inmunoterapia) y solo 12 de los 22 del grupo que recibió Inmunoterapia, desarrollaron al menos una nueva sensibilización durante un período de seguimiento de 3 años ⁽⁴⁹⁾.

En otro estudio incluyeron 134 niños de 5 a 8 años, con diagnóstico de asma intermitente con o sin rinitis alérgica, sensibilizados únicamente a ácaros del polvo doméstico, las conclusiones pusieron en evidencia que la inmunoterapia, con alergenos puede prevenir el comienzo de nuevas sensibilizaciones ⁽⁴³⁾.

La respuesta a la medicación en asma bronquial varía considerablemente entre los pacientes, esto es explicable al menos en parte, por las diferentes sensibilidades de los distintos fenotipos clínicos con que se presentan los asmáticos. Se debe ajustar el tratamiento indicado según la respuesta obtenida para obtener un satisfactorio control del asma bronquial ⁽⁸³⁾.

Los corticoides inhalados alivian los síntomas de asma bronquial más rápidamente que las vacunas de alérgenos, según las conclusiones de un estudio publicado por Shaikh en 1997 ⁽⁸⁴⁾, que fue realizado en pacientes adultos. En el mismo se demuestra que al suspender la indicación de los corticoides inhalados declina rápidamente el control de síntomas, lo cual no es observado con las vacunas de alérgenos ⁽⁸⁴⁾.

En otro estudio consultado se demostró que factores de riesgo tales como, predisposición atópica e historia familiar de asma, no pueden ser modificados por nuestra intervención. El hallazgo de que la exposición a factores como el perro y las infecciones por el virus sincitial respiratorio, durante el primer año de la vida son más importantes que la exposición durante años posteriores, sugiere una ventana de oportunidad para aplicar medidas de intervención para prevención primaria de asma bronquial en niños de alto riesgo ⁽⁸⁵⁾.

En algunos estudios se señala que la eficacia de la inmunoterapia está relacionada con la duración del tratamiento, aunque a menudo puede hacerse evidente durante el primer año de tratamiento ⁽²⁷⁾. Esto fue claramente significativo para varios parámetros analizados en nuestro estudio.

La inmunoterapia es específica para el antígeno administrado ⁽²⁷⁾, por lo que se debe identificar la sensibilización del paciente y evaluar la relevancia clínica.

El tratamiento de las enfermedades alérgicas debe combinar estrategias de educación y control ambiental que junto a medidas farmacológicas e inmunológicas, lograrán un mejor control de las mismas. En muchos pacientes, los fármacos pueden aliviar los síntomas alérgicos sin provocar efectos adversos. Las diferencias entre los tratamientos farmacológico e inmunológico de las enfermedades alérgicas no se limitan a la seguridad y eficacia. Los fármacos proporcionan un tratamiento sintomático, mientras que la evitación del alérgeno y la inmunoterapia son las únicas modalidades terapéuticas disponibles hasta el momento actual, que tienen la posibilidad de modificar el curso natural de la enfermedad ⁽²⁷⁾.

La inmunoterapia con vacunas de ácaros es sustancialmente más eficaz que las vacunas con polvo doméstico. El uso de vacunas con polvo doméstico integral no demostró, en los metaanálisis, resultados que justifiquen su utilización ⁽²⁷⁾.

El cumplimiento de cualquier tratamiento administrado en casos de asma o rinitis es frecuentemente bajo, esto es una dificultad para lograr la eficacia del mismo. Se deben realizar los máximos esfuerzos para educar a los pacientes con el fin de mejorar la adherencia a todas las medidas indicadas ⁽²⁵⁾. En este ensayo clínico hubo altos niveles de incumplimiento en los controles clínicos así como en los esquemas terapéuticos, esto motivó la exclusión de muchos pacientes durante el desarrollo del mismo. Es de hacer notar que, se observó mayor incumplimiento, en el grupo de niños tratados solo con fármacos, esto confiere a la inmunoterapia con alérgenos un valor agregado a los beneficios ya consignado.

La inmunoterapia es más complicada en los niños que en los adultos, debido a su edad y su naturaleza dependiente. La educación de la familia sobre la inmunoterapia es de gran importancia y crucial para su éxito.

Considero necesario ser repetitivo en los conceptos de que, la evitación del alérgeno, en la medida de lo posible y la inmunoterapia debidamente indicada y realizada, son los únicos tratamientos que modifican el curso natural de una enfermedad alérgica, ya sea previniendo el desarrollo de nuevas sensibilizaciones o alterando la historia natural de la enfermedad o su progresión.

La evaluación de la eficacia de la inmunoterapia con alérgenos fue realizada, utilizando scores de síntomas y consumo medicación, resultando en mejoría significativa y apoyo para su utilización ⁽⁸⁷⁾.

Estos fueron los parámetros que aplicamos en este estudio y los que han sido considerados en la mayoría de los estudios controlados.

Con respecto a la seguridad del uso de vacunas de alérgenos se dispone de pocos estudios realizados en niños menores de 5 años, un estudio prospectivo evaluó a 488 pacientes (rango de edad 5 – 54 años) administraron 17.526 inyecciones registraron un porcentaje bajo de reacciones adversas sistémicas ⁽⁸⁸⁾. Esto es coincidente con los resultados de este estudio y con el relevamiento masivo de centros alergológicos de la Ciudad de Córdoba.

Además de las consideraciones especiales sobre la seguridad de la inmunoterapia con alérgenos en niños menores de 5 años de edad, las precauciones usuales que se aplican a pacientes de todas las edades, deben ser aplicadas también a los niños ⁽⁸⁹⁾.

En general se admite que la inmunoterapia es más eficaz en niños que en adultos, pero se necesitan más estudios sobre la eficacia y seguridad en los niños menores de cinco años ^(13 - 27 - 39). Con el presente estamos haciendo una contribución en tal sentido.

La eficacia clínica de inmunoterapia alérgeno-específica todavía se debate, a pesar de la sólida documentación basada en ensayos doble ciego placebo controlado (DBPC) y meta-análisis. Muchos estudios sobre inmunoterapia subcutánea (SIT) realizados en el pasado presentaban fallas metodológicas tales como una elevada frecuencia de abandonos y conclusiones basadas en estudios de grupos no comparables con respecto a la severidad de la enfermedad. Otra debilidad potencial de los ensayos con SIT es que los escores de síntomas y medicación son evaluados en forma independiente, tomando en cuenta que un tratamiento exitoso logra reducir los dos parámetros. La mayoría de los ensayos clínicos de drogas antialérgicas sólo evalúa síntomas ^(90 - 91).

Un revisión realizada por el iPAC (international Pediatric Allergy and Asthma Consortium) con el objetivo de actualizar el conocimiento relacionado con la inmunoterapia específica en niños, planteó realizar estudios futuros para la utilización de inmunoterapia específica en prevención primaria ⁽⁹²⁾.

En una minoría de infantes los episodios tempranos de sibilancias están probablemente relacionados a su predisposición a padecer asma. Debiera ser motivo para sospecharlo cuando estos niños presentan elevados los niveles de IgE sérica durante los primeros meses de vida y tienen déficit en su función pulmonar a la edad de 6 años ⁽⁹³⁾.

Conclusiones.

- El diagnóstico de asma bronquial alérgica puede realizarse sin mayores inconvenientes en niños menores de 5 años, aplicando criterios clínicos y sencillos parámetros de laboratorio y test específicos.
- Los pacientes menores de 5 años con diagnóstico de asma bronquial, deben ser convenientemente evaluados por un médico alergoinmunólogo para que se considere la indicación de inmunoterapia específica con vacunas de alérgenos.
- Nuestro estudio demostró que los pacientes con asma bronquial, sensibles a ácaros del polvo doméstico, se beneficiaron con el tratamiento de inmunoterapia específica con vacunas de alérgenos, en proporción significativamente superior a la de niños que solo recibieron tratamiento farmacológico.
- La inmunoterapia específica con vacunas de alérgenos pudo aplicarse con adecuado margen de seguridad, no se registraron efectos adversos importantes en nuestro grupo de estudio.
- La inmunoterapia específica con vacunas de alérgenos, como único tratamiento capaz de modificar el curso de las afecciones alérgicas, no debe ser condicionada al fracaso de otras estrategias. Propongo que debe ser considerada como terapia inicial junto a educación, evitación de alérgenos y control de otros factores inespecíficos y uso racional de los fármacos disponibles.
- Debiera considerarse como un valor agregado a la inmunoterapia específica con vacunas de alérgenos, la mayor adherencia a un tratamiento integral. Los niños que solo realizaron tratamiento con fármacos, evidenciaron mayores niveles de deserción.

Capítulo 5

BIBLIOGRAFIA

1. Consenso de Asma Bronquial. 2007. 1ª parte. Sociedad Argentina de Pediatría. Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo. Arch Argent Pediatr 106 : 61- 68; 2008.
2. National Asthma Education and Prevention Program: Expert Panel Report Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma, Bethesda, United States Department of Health and Human services, Public Health Service. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute; publ N 97- 4051. 1997.
3. Consenso sobre tratamiento del asma en pediatría. Grupo de trabajo para el Consenso sobre Tratamiento del Asma Infantil. An Pediatr (Barc). 67: 253 - 73; 2007.
4. Asma Bronquial en la Infancia. Criterios de diagnóstico y tratamiento. Consenso Nacional. Sociedad Argentina de Pediatría. Arch. Arg. Pediatr. Vol. 93. Pág. 199 - 223. 1995.

5. Brown C. W., Hawkins L.: Allergy prevalence and causal factors in the domestic environment: Result of a random population survey in the United Kingdom. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 83: 240-244. 1999.
6. Sly R. M. Trastornos alérgicos. Nelson Tratado de Pediatría 15^o edición. Madrid. Editores: Behrman R.E., Kliegman R.M., Arvin A. M. Vol. I. Pág. 787 – 788; 1997.
7. Copioli J., Castro G., Cena S., Colaut P., Colazo A., Comba P., Contarini L. De La Prida P., Stancich L. Prevalencia de asma bronquial y rinitis crónica, y otros aspectos relacionados en la Ciudad de Córdoba. *Alerg e Inmunol Clin* 27 : 10-14; 2009.
8. Bozzola C.M. Inmunoterapia de las enfermedades alérgicas en pediatría. *Archivos de Alergia e Inmunología Clínica.* 35: 5 - 10. 2004.
9. Eigen. Howard Differential Diagnosis and Treatment of Wheezing and Asthma in Young Children. *Clin Pediatr (Phila)* 47; 735; 2008.
10. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care.Med.* 162:1403-1406; 2000.
11. Stewart, Lora J. MD. Pediatric Asthma. *Prim Care Clin Office Pract* 35: 25 - 40; 2008.
12. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol.* 111:661–675; 2003.
13. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J Clin Immunol.* 114:1282–1287; 2004.

14. Warner J.O., and Naspitz C.K. Third International Pediatric Consensus Statement on the Management of Childhood Asthma. *Pediatric Pulmonology*. 25: 1 -17; 1998.
15. Buffum W.P. THE DIAGNOSIS OF ASTHMA IN INFANCY. *J Pediatr* 52:264-266; 1958.
16. Ucha J. M., Chiarantano R.M., Wofcy Diez R., Balla A. Tratado de Semiología Pediátrica. Buenos Aires. Editorial Médica Panamericana. Pag. 1051; 1969.
17. Liu A. H., Spahn J. D., Leung D. Y. M. Nelson Textbook of Pediatrics Childhood Asthma .17th edition. Behrman R. E., Kliegman R.M., Jenson H. B. W B Saunders OkDoKeY. Chapter 134. Pág. 761 - 774; 2003.
18. Gema 2009. Guía española para el manejo del asma. © 2009, Área de Asma de SEPAR. [En línea] [Consultado el 25 de Junio de 2009] ISBN: 978-84-7989-551-8. Disponible en la URL [http:// www.gemasma.com](http://www.gemasma.com)
19. Busse W. and Lemanske F. Jr. Asthma. *N. Engl. J. Med.* Vol. 344. Pag. 350 – 362; 2001.
20. Lee N.A., Gelfand E.W., Lee J.J. Pulmonary T cells and eosinophils: Coconspirators or independent triggers of allergic respiratory pathology? *J. Allergy Clin. Immunol.* Vol. 107. 945 – 957. 2001.
21. Moverare R. Immunological mechanisms of specific immunotherapy with pollen vaccines: implications for diagnostics and the development of improved vaccination strategies. *Expert Rev. Vaccines* 2 : 85-97 2003.

22. Walsh G.M. Advances in the immunobiology of eosinophils and their role in disease. Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. Vol. 36: pag. 453 – 496. 1999.
23. Wayne M. y Martinez F. D. Factores de riesgo para la aparición de sibilancias y asma durante la niñez. Clínicas Pediátricas de Norteamérica. Pág: 1279-1297. 1994.
24. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report .Allergy 63: 5 – 34;2008.
25. Roitt I.M., Brostoff J., Male D. INMUNOLOGIA. 3º Edición. Barcelona. España. Masson – Salvat. Ediciones Científicas y Técnicas, S.A. 1994. Cap.19. Pag. 15.
26. Arduso L. Alergenos. Características que deben presentar para realizar pruebas cutáneas de lectura inmediata. Archivos de Alergia e Inmunología Clínica. Vol. 33.Supl.2: 543-550, 2002.
27. Bousquet J., Lockey R.F., Malling H.J. WHO Position Paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. Allergy 44(53), pág: 2-42.1998.
28. Crisci C. D. Inmunoterapia en el asma: ¿Cuándo y Porqué? Alergia e Inmunología Clínica. Vol. XV, pág. 170 - 174. 1998.
29. Norman P.S. Immunotherapy: past and present. J Allergy Clin Immunol 102: 1 – 10. 1998.
30. Li J.T., Lockey R.F., Bernstein L., Portnoy J.M., and Nicklas R.A. allergen immunotherapy: a practice parameter. Ann Allergy Asthma Immunol. Vol: 90: 1 - 40. 2003.
31. Schuhl J.F. Posiciones Oficiales En Inmunoterapia. Un Análisis Crítico.

Arch. Arg. Alergia Inmunol. Clin. Vol. 3 pág: 2-8. 2000.

32. Bousquet J., Demoly. ACI Internacional. Vol. 8 pag: 145-150. 1996.
33. Cox et al. Allergen immunotherapy: A practice parameter second update. J Allergy Clin Immunol 120: 25 - 85; 2007.
34. Durham S.R., Till S.J. Immunological changes associated with allergen immunotherapy. J. Allergy Clin. Immunol. 102:157-164.1998.
35. Mechanisms of immunotherapy. Till Stephen J., Francis James N., Nouri-Aria Kayhan, Path F. and Durham Stephen R. J Allergy Clin Immunol 113:1025-34; 2004.
36. Ellis E.F. Asma en la infancia. En: Alergia. Principios y práctica. Barcelona, España. Middleton E. Jr., Reed C.E., Adkinson N.F.Jr., Yunginger J.W. Salvat Editores. S.A. Vol. II: pag: 972; 1992.
37. Durham S.R., Ying S., Varney V.A., Jacobson M., Sudderick R.M., Mackay I.S., and Hamid Q.A. 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- γ . J. Allergy Clin. Immunol. 97: 1356-1365. 1996.
38. Creticos P.S., Reed C.E., Norman P.S., Khoury J., Adkinson N.F. Jr, Buncher R., Busse W.W., Bush R.K., Gadde J., Li J.T., Richerson H.B., Rosenthal R.R., Solomon W.R., Steinberg P., and Yunginger J.W. Ragweed immunotherapy in adult asthma. N Engl J Med. Vol. 334. Pág. 501-506.1996.
39. Crisci C.D. Mecanismos de Acción de la Inmunoterapia Convencional. Arch. Arg. Alergia Inmunol. Clin. Vol. 30 pág. 17-19. 1999.

40. Abramson M.J., Puy R.M., Weiner J.M. Is Allergen Immunotherapy Effective in Asthma? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* Vol. 151. Pág: 969-974.1995.
41. Halken S.H.A. The role of allergy in childhood asthma. *Allergy* 55: 600-608. 2000.
42. Nelson Harold S. Futuros avances de la inmunoterapia. *Allergy and Asthma Proceedings.* Vol. XV. Pág. 18 – 22; 2001.
43. Pajno G.B., Barberio G., De Luca F. Morabito L., and Parmiani S. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. *Clinical and Experimental Allergy.* Vol. 31. Pág. 1392-1397. 2001.
44. Croce V.H. Eficacia clínica de la inmunoterapia. *Alergia.* Vol. XIII. pág: 131. 1996.
45. Dreborg S., Mosbech H., Weeke B. Immunotherapy (hyposensitization) and Bronchial asthma. *Bailliere's Clinical Immunology and Allergy.* Vol.2; 1998.
46. Adkinson N.F. Jr, Eggleston P.A., Eney D., Goldstein E.O., Schuberth K.C., Bacon J.R., Hamilton R.G., Weiss M.E., Arshad H., Meinert C.L., Tonascia J., and Wheeler B. A controlled trial of immunotherapy for asthma in allergic children. *N Engl J Med.* Vol. 336. Pág. 324- 331. 1997.
47. Bozzola C., Hass C., Alonso C. Conducta en niños atópicos respiratorios sin respuesta al tratamiento habitual. *Arch Arg Pediatr* 93:376; 1995.
48. Des Roches A., Paradis L., Knani J., et al. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssimus* extract. V. Duration of the immunotherapy after its cessation. *Allergy* 51: 430 - 433. 1996.
49. Des Roches A., Paradis L., Menardo J.L., Bouges S., Daurés J.P.,

- Bousquet J. Inmunoterapia con un extracto estandarizado de Dermatofagoides pteronissimus. La inmunoterapia específica previene el comienzo de nuevas sensibilizaciones en niños. J. Allergy Clin Immunol 99: 450-453,1997.
50. Bousquet J., Hejjaoui A, Clauzel A.M., et al. Specific immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. II. Prediction of efficacy of immunotherapy. J. Allergy Clin Immunol. 82: 971-977, 1988.
51. Torres Costa J.C., Plácido J.L., Moreira Silva J.P., Delgado L., Vaz M. Effects of immunotherapy on symptoms, PEFr, spirometry, and airway responsiveness in patients with allergic asthma to house-dust mites (D. pteronyssimus) on inhaled steroid therapy. Allergy 51: 238-244, 1996.
52. Nelson, Harold S. MD. Ann Allergy Asthma Immunol 96: 2- 5; 2006.
53. Muiño J.C., Piffiguer M.R. de. El laboratorio en alergia e inmunopatología. Alergia e Inmunología. Asma Bronquial. AP Americana de Publicaciones. Asociación Argentina de Alergia e Inmunología. Buenos Aires. Argentina. Tomo 1. Pág. 333 – 351;1994.
54. Crisci C.D. Alergia e Inmunología. Asma Bronquial. Significado de la IgE en el asma bronquial. AP Americana de Publicaciones. Buenos Aires. Asociación Argentina de Alergia e Inmunología. Tomo 1. Pág. 113 – 145; 1994.
55. Spector S.L., Nicklas R.A. Practice Parameters for the Diagnosis and Treatment of Asthma. J. Allergy Clin. Immunol. Vol: 96: pag. 821 - 870. 1995.
56. Bousquet J. Métodos in vivo para el estudio de la alergia: Pruebas cutáneas, técnicas e interpretaciones. Barcelona, España. En: Alergia.

Principios y práctica. Middleton E.Jr., Reed C.E., Ellis E.F., Adkinson N.F.Jr. Yunginger J.W. Salvat Editores.S.A. Tomo I. Pág. 398 – 399; 1992.

57. Velazquez L.A. Diagnóstico de Asma Bronquial. Diagnóstico diferencial. Asociación Argentina de Alergia e Inmunología. Alergia e Inmunología. Asma Bronquial. AP Americana de Publicaciones. Buenos Aires. Tomo 1: pág.307; 1994.
58. Creticos P.S. What is the Role of I.D. Skin Testing?. Fellows in Training Program. Immediate Hypersensitivity Testing for Aeroallergens. American Academy of Allergy & Immunology. Annual Meeting. Anaheim, California. 1994.
59. Spickett G. Oxford Handbook of Clinical Immunology. Oxford. UK. Oxford University. Press. Pag. 636; 1999.
60. Steward M. y Male D. Pruebas Inmunológicas. En: Inmunología. 3° edición. Barcelona. España. Roitt I., Brostoff J., Male D. Cap. 25, pág: 25 – 27; 1994.
61. Spector S.L., Nicklas R.A. Practice Parameters for the Diagnosis and Treatment of Asthma. J. Allergy Clin. Immunol. Vol: 96. Pág. 707 – 870. 1995.
62. Skrie C.V., Vich A., Orellana J., Centeno C. Utilidad de Aerocámaras en la Crisis de Asma Infantil. Alergia e Inmunología Clínica. Vol. XV. Pág. 105 – 109. 1998.
63. Simpson A., Soderstrom L., Ahlsted S., Murray C.S., Woodcock A., Custovic A. IgE antibody quantification and the probability of wheeze in preschool children. J. Allergy Clin. Immunol 116 : 744 - 749; 2005.
64. Paniagua M. J., Bosque M., Asensio O., Larramona H. y Marco M. T.

Inmunoterapia con un extracto de ácaros en niños menores de cinco años. *Allergol et Immunopathol* 30:20-24; 2002.

65. Jacobsen L. Preventive aspects of immunotherapy: prevention for children at risk of developing asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 87: 43 – 46; 2001.
66. Malling H., Weeke B. Immunotherapy. Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 48: 9-35. 1993.
67. Jhohnstone D.E., Dutton A. The value of hyposensitization therapy for bronchial asthma in children –a 14 year study. *Pediatrics* 42:793-802. 1968.
68. Cantani A., Arcese G., Lucenti P., et al. A three-year prospective study of specific immunotherapy to inhalant allergens: evidence of safety and efficacy in 300 children with allergic asthma. *J. Investig. Allergol Clin Immunol* 7: 90 -97. 1997.
69. Warner JO, Naspitz CK. Third International Pediatric Consensus statement on the management of childhood asthma. International Pediatric Asthma Consensus Group. *Pediatr Pulmonol* 25:1–17; 1998.
70. National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma Full Report 2007.
71. Abramson M., Puy R., Weiner J. Immunotherapy in asthma: an updated systematic review. *Allergy* 54, 1023-1041; 1999.
72. Consenso de Asma Bronquial. 2007. 2ª parte. Arch Argent Pediatr Sociedad Argentina de Pediatría. Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo. *Arch Argent Pediatr* 106:162-175; 2008.

73. Bacharier LB, Phillips BR, Bloomberg GR, Zeiger RS, Paul IM, Krawiec M et al. Severe intermittent wheezing in preschool children: a distinct phenotype. *J Allergy Clin Immunol.* 119:604 – 610; 2007.
74. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med.* 349:1414–1422; 2003.
75. Harold S. Nelson, MD. Multiallergen immunotherapy for allergic rhinitis and asthma *J Allergy Clin Immunol* 123 : 763 - 9; 2009.
76. Euan R. Tovey, Catarina Almqvist, Qiang Li, Daniele Crisafulli, and Guy B. Marks. Nonlinear relationship of mite allergen exposure to mite sensitization and asthma in a birth cohort. *J Allergy Clin Immunol* 122:114 - 118; 2008.
77. Sabina Illi; Erika von Mutius; Susanne Lau; Bodo Niggemann; et al. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children. *The Lancet* 368, 9537; Research Library Core pg. 763; 2006.
78. Simpson A., Soderstrom L., Ahlsted S., Murray C.S., Woodcock A., Custovic A. IgE antibody quantification and the probability of wheeze in preschool children. *J. Allergy Clin. Immunol* 116: 744 - 749; 2005.
79. Bozzola C. M. Inmunoterapia de las enfermedades alérgicas en pediatría. *Archivos de Alergia e Inmunología Clínica.* Vol. 35. Pág: 5 – 10; 2004.
80. A Birth Cohort Study of Subjects at Risk of Atopy Twenty-two-year Follow-up of Wheeze and Atopic Status. RHODES Helen, THOMAS Peter, SPORIK Richard, HOLGATE Stephent, and COGSWELL Jeremy. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 165. pág 176–180, 2002.
81. Guideline on the Management of Asthma. British Thoracic Society. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. May 2008.

82. Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology. Guidelines for the use of allergen immunotherapy. *Can Med Assoc J.*152:1413–1419; 1995.
83. Borish, L.; Culp, J.A Asthma: a syndrome composed of heterogeneous diseases. *Annals of Allergy Asthma & Immunology* 101:1-8; 2008.
84. Shaikh W.A. Immunotherapy vs inhaled budesonide in bronchial asthma: an open, parallel, comparative trial. *Clin Exp Allergy.* Vol. 27: 1279-1284. 1997.
85. Chan-Yeung M, Hegele RG, Dimich-Ward H, Ferguson A, Schulzer M, Chan H, Watson W, Becker A. Early environmental determinants of asthma risk in a high-risk birth cohort. *Pediatr Allergy Immunol* 19: 482–489; 2008.
86. Bousquet J., Hejjaoui A., and Michel F. Specific immunotherapy in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol* Vol. 86: pág: 292-303. 1990.
87. Compalati Enrico, Penagos Martin, Tarantini Francesco, Passalacqua Giovannin and Canonica Giorgio Walter. Specific immunotherapy for respiratory allergy: state of the art according to current meta-analyses. *Ann Allergy Asthma Immunol* 102 : 22 – 28; 2009.
88. Moreno C., Cuestas-Herranz J., Fernández-Távora L., Alvarez-Cuesta E. *Clin. Exp. Allergy* 34: 527-531; 2004
89. Harold S. Nelson. Efficacy and safety of allergen immunotherapy in children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 96: 2 – 5; 2006.
90. Canonica G.W., Baena-Cagnani C.E., Bousquet J., Bousquet P.J., Lockey R.F., Malling H.J., Passalacqua G., Potter P., Valovirta E. Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) task force. *Allergy* 62 317- 324; 2007.

91. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Update 2008.
www.ginasthma.org.
92. Halken S, Lau S, Valovirta E. New visions in specific immunotherapy in children: an IPAC summary and future trends. *Pediatr Allergy Immunol* 19 : 60-70; 2008.
93. Martinez F.D., Wright A.L., Taussig L.M., Holberg C.J., Halonen M., Morgan W.J. and the Group Health Medical Associates. Asthma and wheezing in the first six years of live. *N. Engl. J. Med.* Vol. 332. Pág. 133-138; 1995.