

Inmunoterapia con extractos industriales de ácaros domésticos en niños menores de 5 años de edad con rinitis y asma

Olimpio Rodríguez-Santos,* Nancy del Valle-Montegudo

Departamento Alergia, Policlínico Comunitario Docente Previsora, Camagüey, Cuba.

email: olimpio49@gmail.com

La inmunoterapia sublingual (ITSL), se emplea en niños por la seguridad que ofrece, aunque existen algunas discordancias en cuanto a la edad de aplicación. Con el objetivo de profundizar en esta vía de tratamiento, se realizó un estudio en el universo de niños de 6 meses hasta 5 años cumplidos, en el área de salud Previsora Camagüey, Cuba. La muestra se estableció en aquellos que tenían antecedentes personales y familiares de atopía con rinitis y asma. El grupo de estudio, los atendidos en el servicio de Alergología con prueba de punción cutánea positiva a *Dermatophagoides pteronyssinus* (Dp), *Dermatophagoides siboney* (Ds) y *Blomia tropicalis* (Bt) e ITSL a los mencionados ácaros. El grupo control, los no atendidos por Alergología. En ambos grupos se registró la asistencia a urgencias, ingresos hospitalarios, consumo de medicamentos, cuestionarios RQLQm y AQLQm de Juniper, al inicio del estudio y a los 15 años de seguimiento. La positividad de la prueba fue mayor en rinitis alérgica, tanto en los menores de 2 años como en los de 2 a 5 años. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre estos dos grupos de edad. Predominaron los sensibilizados a Dp+Ds+Bt, con porcentajes superiores al 50%. La asistencia a servicios de urgencias e ingresos hospitalarios, en el grupo de estudio fue menor que en el control, así como el consumo de medicamentos, y la puntuación de calidad de vida fue superior en el grupo de estudio. Los niños menores de 5 años con ITSL tienen menor probabilidad de consumir medicamentos, asistir a urgencias e ingresar a hospitales y su calidad de vida es superior a los controles.

Palabras clave: Inmunoterapia, ácaros, rinitis, asma.

Introducción

A pesar de que la inmunoterapia específica (ITE) o vacunas terapéuticas, para el tratamiento de las enfermedades alérgicas, se emplea desde hace más de 100 años, aún existen polémicas en cuanto a la calidad de los extractos alérgicos que se utilizan en ella, a la edad de aplicación y a las enfermedades en que resulta eficaz y segura. La rinitis alérgica (RA) y el asma bronquial (AB), continúan siendo las enfermedades más favorecidas con este procedimiento, que actúa sobre las causas que las provocan y agravan; demostrada, fundamentalmente, por pruebas cutáneas. En su tratamiento con este proceder, las vías más empleadas son la inmunoterapia subcutánea (ITSC) y la inmunoterapia sublingual (ITSL).

Entre los diferentes alérgenos que se utilizan para diagnóstico por pruebas cutáneas y para ITE, los ácaros domésticos (AD) forman un grupo de los que provocan mayor sensibilización y alergia a nivel mundial. En la ITSL con AD, las formulaciones heterogéneas,

diferentes sistemas de informe de resultados y la falta de dosis estandarizadas, constituyen obstáculos para una interpretación certera de su utilidad. Los estudios revisados informan continuamente de los efectos positivos de la ITSL con AD en RA y sigue siendo la ITSL una opción de tratamiento para pacientes con asma alérgica inducida por AD que frecuentemente coexiste con RA (1). Sin embargo, un estudio reciente en niños con RA, utilizando ITSL, no mostró diferencias significativas con el grupo control, después de 3 años de tratamiento, en cuanto a la prevención de nuevas sensibilizaciones y al incremento de la tasa de polisensibilización (2).

Otra publicación de ITSL en niños desde los 3 años de edad y adultos con RA, en una muestra mayor, utilizando *Dermatophagoides farinae* demostró la eficacia y seguridad con el tratamiento (3). En un meta-análisis de ITSL que incluyó 25 ensayos clínicos controlados de pacientes con RA persistente, se demostró que las vacunas con AD reducen los síntomas y el consumo de medicamentos (4).

* Máster en Ciencias. Investigador Auxiliar. Prof. Auxiliar. Especialista II Grado Alergología.

Según la más reciente guía de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI) para la rinoconjuntivitis alérgica, el tratamiento con extractos alérgicos se recomienda por ITSC y por ITSL (5). No hacen referencia, en este estudio, a los niños menores de 2 años.

Por otro lado, continúan avanzando las investigaciones para controlar las enfermedades alérgicas y un equipo de expertos descubrió que la interleucina-33 (IL-33) actúa como un detector de alérgenos en las vías respiratorias. Estos alérgenos, inducen la liberación de proteasas que degradan a la IL-33, lo que provoca una reacción responsable de los síntomas alérgicos. Si se consigue bloquear la proteína con anticuerpos, se podrían limitar las crisis de asma y otras alergias provocadas por algunos alérgenos presentes en el ambiente (6).

A pesar de las diferentes investigaciones que se realizan, relacionadas con el control de las enfermedades alérgicas; la Organización Mundial de Alergia (WAO por sus siglas en inglés), ha reportado que la prevalencia de las enfermedades alérgicas se incrementa a escala global, tanto en los países desarrollados como en los países en desarrollo (7).

Para controlar estas enfermedades, las vacunas terapéuticas con alérgenos tienen un gran peso, por su beneficio demostrado. Sin embargo, su utilidad en las edades extremas de la vida no ha sido valorada completamente; por lo que faltan proyectos dirigidos a los niños menores de 5 años y los adultos de más de 60 años.

Para realizar esta investigación, los extractos empleados cumplían con los requisitos exigidos por los centros reguladores, y que fueron objeto de valoración previa en las pruebas de punción cutánea (SPT, por sus siglas en inglés “*skin Prick test*”), diseñadas para el diagnóstico de alergia (8, 9).

Posteriormente se determinó con ellos la potencia alérgica relativa con productos similares de otros laboratorios (10-13). Los ácaros empleados fueron: *Dermatophagoides pteronyssinus* (Dp), *Dermatophagoides siboney* (Ds) y *Blomia tropicalis* (Bt).

El objetivo de esta investigación fue profundizar en el efecto de la ITSL en niños menores de 5 años de edad, a través de un estudio longitudinal retrospectivo de cohorte histórica de 15 años. Su importancia radica en el aporte en calidad de vida a la puericultura post natal de lactantes, niños transicionales y prescolares.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio longitudinal retrospectivo de cohorte histórica en el área de salud Previsora de Camagüey, Cuba. El universo de estudio fueron los niños de 6 meses hasta 5 años cumplidos del área de salud de Previsora. La muestra, aquellos que tenían antecedentes personales y familiares de atopía y diagnóstico de RA y AB.

El grupo de estudio fueron, los atendidos en el servicio de Alergología, con SPT positivo a Dp, Ds y Bt e ITSL a los mencionados ácaros. El grupo control, los no atendidos por Alergología.

El diagnóstico de RA y AB en estos niños respondió al criterio de los médicos del Equipo Básico de Salud (EBS) y del Grupo Básico de Trabajo (GBT) siguiendo las normas de Pediatría.

Para realizar el SPT se utilizó el producto liofilizado de 100000 UB con su diluyente producido en el Centro Nacional de Biopreparados (BIOCEN) de Cuba. Al mezclar ambos, se obtiene un frasco de 20000 UB/mL, con la que el fabricante recomienda hacer 80 SPT. En el servicio de Alergología de Previsora se diluyó a 10000 UB/mL. Las lancetas de precisión empleadas fueron: DIATER-Prick de Argentina, cuya punta mide 1,0 mm. Se aplicaron de forma vertical a través de una gota de cada extracto y de los controles negativos del diluyente y positivos de histamina. A los 15 min se hizo la lectura considerando positivos a los que presentaron un habón de 3 mm o más a los alérgenos, acompañados de un control negativo inferior a 3 mm y de histamina igual o superior a 3 mm (7-13).

Se evaluaron los positivos al SPT según enfermedad, edad, sexo y mono o polisensibilizados a los tres ácaros. Los pacientes con SPT positivo a los diferentes ácaros, se agruparon según el tiempo: desde 6 meses cumplidos a menos de 2 años y de 2 a 5 años cumplidos. Se agruparon además por sexo y tipo de padecimiento. El seguimiento de estos pacientes fue cada 3 meses.

La pauta empleada para la ITSL comenzó con una dilución de 160 UB/mL (frasco 1) que fue ascendiendo progresivamente hasta 10000 UB/mL (frasco 4); con una dosis de 16 UB en el primer frasco hasta 1000 UB en el último y un volumen de 2 gotas diarias (0,1 mL).

En ambos grupos (estudio y control) se analizaron las variables al inicio del estudio (T0) y a los 15 años de seguimiento en que finalizó la observación (TF).

En los dos grupos, se valoró la asistencia a servicios de urgencias (ASU), los ingresos hospitalarios (IH), y

el consumo de medicamentos. Se calculó la variable consumo de medicamentos en un rango de 0 al infinito, sumando los puntos de acuerdo a la cantidad y tipo de medicamentos ingeridos en los últimos 14 días. A cada medicamento se le asignó el valor de un punto, excepto los esteroides inhalados que se fijó el valor de dos puntos y para los esteroides orales e inyectados se asignaron tres puntos. La frecuencia de las crisis de rinitis y asma se calculó en un rango de valores de 0 a 1, dividiendo el número de días con crisis entre 14 días analizados.

Se hizo la estimación, según cuestionario adaptado a la edad de los niños, de calidad de vida para rinitis (RQLQm) y para asma (AQLQm) de Juniper (14, 15), evaluados en tiempo 0 (inicio del análisis) y 15 años. Para los cuestionarios RQLQm y AQLQm se midieron los aspectos que los padres consideraran que afectan la vida diaria del niño. En ambos cuestionarios se valoraron, según la percepción de la madre o el padre, indicadores de las tres dimensiones generales de calidad de vida (física, psicológica y social).

En el cuestionario RQLQm para la dimensión física, se calcularon los síntomas que produce la rinitis. Para la dimensión psicológica, las veces que en la última semana las reacciones emocionales provocaron contrariedad a los padres. El cuestionario AQLQm midió la dimensión física, la dimensión psicológica y la dimensión social, mediante preguntas que abarcaron cuatro áreas o dominios: limitación de la actividad, síntomas, función emocional y estímulos ambientales. En ambos cuestionarios, la puntuación para cada pregunta oscila entre 0 (no existe) hasta 6 (máxima afectación). En el grupo control, los datos se tomaron del libro de dispensarización de cada EBS del área. A este grupo se le aplicó también el cuestionario RQLQm y AQLQm, igual que en el grupo de estudio.

Análisis estadístico

Para el análisis de datos tabulados se utilizó el programa EPIDAT 3.1. Se hizo análisis bayesiano para las tablas de contingencia y prueba de razón de verosimilitudes.

Para analizar las variables ASU, IH y consumo de medicamentos, se calculó la razón de productos cruzados o de ventajas (RV); se determinó la prueba de Ji-cuadrado de asociación y se calcularon los Intervalos de Confianza (IC) al 95%. Se consideró como significativo una $p < 0,05$.

Para los cuestionarios RQLQm y AQLQm, la calificación final de cada una de las áreas fue expresada como promedio aritmético de las preguntas correspondientes. La puntuación total fue evaluada como el promedio de todas las respuestas.

Resultados y Discusión

En el grupo de estudio, se detectó un mayor número de pacientes positivos a SPT, entre los que padecían rinitis alérgica, con respecto al asma, tanto en los menores de 2 años como en los de 2 a 5 años (Tabla 1); aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre estos dos grupos de edad ($p=0,97$).

El mayor número de pacientes sensibilizados a los alérgenos de ácaros domésticos, en los dos grupos de edades, correspondió a polisensibilización a Dp+Ds+Bt, con porcentajes superiores al 50% del total (Tabla 2).

La asistencia a servicios de urgencias e ingresos hospitalarios, en el grupo de estudio fue menor que en el control ($p=0,0002$) para una RV en ASU: 4,17 en menores de 2 años y 2,94 en los niños de 2 a 5 años de edad. La RV para IH: 3,08 en los menores de 2 años y 1,63 en los de 2 a 5 años de edad (Tabla 3).

El consumo de medicamentos al finalizar el estudio fue menor en los vacunados que en el grupo control para una RV de 2,38 ($p=0,038$) (Tabla 4).

En la Figura 1 se aprecia que la puntuación de calidad de vida fue superior en el grupo de estudio en relación con el grupo control a los 15 años de seguimiento ($p=0,0493$), RV: 3,17; IC 95%: 1,003343 - 10,056539.

El SPT fue positivo en la totalidad del grupo de estudio, con mayor número de pacientes positivos en rinitis

Tabla 1. Grupo de estudio positivos al SPT según enfermedad edad y sexo.

Enfermedad	< 2 años*	F	M	2 a 5 años**	F	M
Rinitis alérgica	55	25	30	64	26	38
Asma	17	8	9	20	8	12
Rinitis/asma	12	5	7	14	6	8
Total	84	38	46	98	40	58

*6 meses cumplidos a menos de 2 años, **2 a 5 años cumplidos

Tabla 2. Pacientes sensibilizados a los ácaros.

Enfermedad	< 2 años	2 a 5 años
Dp	10 (%)	12 (%)
Ds	6 (%)	7 (%)
Bt	4 (%)	6 (%)
Dp+Ds+Bt	53 (%)	57 (%)
Dp+Bt	7 (%)	9 (%)
Dp+Ds	4 (%)	5 (%)
Ds+Bt	-	2 (%)

Tabla 3. Asistencia a servicios de urgencias (ASU) e ingresos hospitalarios (IH) en los grupos de estudio y control.

Grupos	Edad	ASU	IH
Estudio	< 2 años	56	34
	2 a 5 años	43	14
Control	< 2 años	75	58
	2 a 5 años	67	21

alérgica, coincidiendo con investigaciones realizadas anteriormente en la provincia de Camagüey, Cuba (8-13) y también en otros países (1, 3). En relación a la edad no se encontraron referencias de otros estudios.

Los niños menores de 5 años con ITSL tienen hasta tres veces menos probabilidad de asistir a los servicios de urgencias e ingresar en hospitales que los que no reciben este tratamiento. Resultados estos que concuerdan con

Tabla 4. Consumo de medicamentos al finalizar el estudio.

Medicamentos	Grupo estudio		Grupo control	
	T0	TF	T0	TF
Antihistamínicos	9	5	9	9
Antileucotrienos	4	1	4	5
Salbutamol nebulizado	8	3	8	7
Corticoides sistémicos	6	2	6	5
Medicina natural	2	1	2	2
Total	29	12	29	28

T0: Tiempo de Inicio del análisis.TF: Tiempo Final del análisis (15 años).

otras investigaciones realizadas en Cuba (16-19). En relación al consumo de medicamentos, los niños que reciben ITSL tienen menos probabilidad de consumir medicamentos que los que no reciben ITSL.

La puntuación de calidad de vida fue superior en el grupo de estudio en relación con el grupo control, con una puntuación superior en los que reciben ITSL. Estos resultados se asemejan a los encontrados en otras investigaciones (17, 18) y a estudios realizados en otros países, aunque estos no evaluaron a los niños menores de 2 años (19, 20).

Consideramos que los resultados encontrados son relevantes y crean las bases para futuras investigaciones, controladas y con enmascaramiento, que permitan fortalecer los niveles de evidencia.

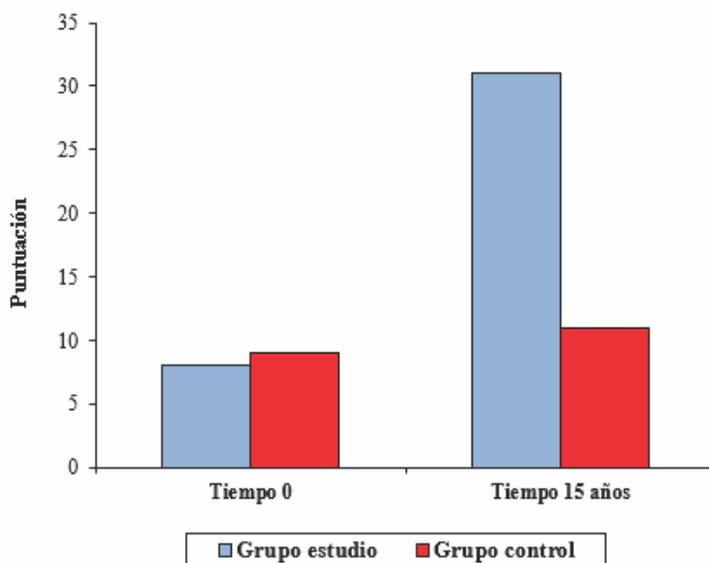


Fig. 1. Puntuación de calidad de vida según cuestionarios en rinitis y asma en grupo de estudio y control.

Conclusiones

Con los extractos de ácaros *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides siboney* y *Blomia tropicalis* estandarizados en UB/mL, el SPT confirma el diagnóstico etiológico en niños con rinitis alérgica y asma, entre 6 meses de nacido hasta 5 años de edad. La ITSL reduce la asistencia a los servicios de urgencias, los ingresos hospitalarios, el consumo de medicamentos y mejora la calidad de vida.

Referencias

1. Cho SW, Han DH, Kin JW, Kim DY, Rhee CS. House dust mite sublingual immunotherapy in allergic rhinitis. *Immunotherapy* 2018;10(17):567-78.
2. Lim JH, Kim JY, Han DH, Lee CH, Hong S-N, Wee JH, et al. Sublingual immunotherapy (SLIT) for house dust mites does not prevent new allergen sensitization and bronchial hyper-responsiveness in allergic rhinitis children. *PLoS One* 2017;12(8): <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182295>.
3. Lin X, Lin H, Wei X, Huang Q. The efficacy and safety of sublingual immunotherapy in children and adult patients with allergic rhinitis. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2017;45(5):457-62.
4. Feng B, Xiang H, Jin H, Gao J, Huang S, Shi Y, et al. Efficacy of Sublingual Immunotherapy for House Dust Mite-Induced Allergic Rhinitis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Allergy Asthma Immunol Res* 2017;9(3):220-8.
5. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, Ansotegui IJ, Durham SR, Gerth van Wijk R, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis (position paper). *Allergy* 2018;73:765-98.
6. Cayrol C, Duval A, Schmitt P, Roga S, Camus M, Stella A, et al. Environmental allergens induce allergic inflammation through proteolytic maturation of IL-33. *Nature Immunology* 2018;19:375-85.
7. Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, Lockey RF, editors. *WAO White Book Allergy*. Wisconsin: World Allergy Organization; 2013.
8. Rodríguez SO, Labrada RA. Ensayo clínico diagnóstico en niños con extracto alérgico de *Blomia tropicalis*. *Allergol et Immunopathol* 2000;28(4):225-9.
9. Rodríguez SO, Labrada RA, Yedra AM. Rinitis y pólipos nasales. Su relación con ácaros domésticos. *Revista Alergia México* 2000;57(2):78-81.
10. Abou KF, Rodríguez SO, Labrada RA. Prueba cutánea de Prick Test con extractos estandarizados de ácaros de diferente procedencia, en niños con asma y rinitis alérgica. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas* 2010;19(3):77-80.
11. Rodríguez SO, Abou KF, Tinoco MI, Celio MR, Meli VR, Barata HJ, et al. Pruebas cutáneas de punción con extractos estandarizados de ácaros de diferente procedencia en pacientes con asma y rinitis alérgica. *Revista Alergia México* 2010;57(6):196-201.
12. Rodríguez SO, Labrada A, Célio R, Abou KF, Meli VR, Barata HJ, et al. Comparación de la potencia de extractos alérgicos de ácaros en pacientes con asma y rinitis alérgica. *VacciMonitor* 2012;21(1):25-9.
13. Rodríguez SO, Tinoco MI. Eficacia diagnóstica del Prick test con ácaros en pacientes asmáticos de las ciudades de Machala y Camagüey. *Medicina (Guayaquil)* 2011;16(3):177-82.
14. Juniper EF, Howland WC, Roberts NB, Thompson AK, King DR, Math B. Measuring quality of life in children with rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;101:163-70.
15. Juniper EF, Svensson K, Mork AC, Stahl E. Modification of the asthma quality of life questionnaire (standardised) for patients 12 years and older. *Health Qual Life Outcomes* 2005;3:58. doi:10.1186/1477-7525-3-58.
16. Rodríguez SO. Inmunoterapia sublingual con extracto alérgico de *Dermatophagoides pteronyssinus* en niños con asma. *Revista Alergia México* 2004;51(5):177-80.
17. Rodríguez SO. Inmunoterapia sublingual en rinitis alérgica y asma en niños de dos a cinco años sensibilizados con ácaros. *Revista Alergia México* 2008;55(2):71-5.
18. Rodríguez-Santos O, Reyes-Almaguer M. Eficacia y seguridad de la inmunoterapia sublingual en niños de 6 a 24 meses de edad con rinitis y asma bronquial sensibilizados a los ácaros domésticos. *VacciMonitor* 2015;24(2):86-92.
19. Tang LX, Yang XJ, Wang PP, Ge WT, Zhang J, Guo YL, et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with *Dermatophagoides farinae* drops in pre-school and school-age children with allergic rhinitis. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2018;46(2):107-11.
20. Guo Y, Li Y, Wang D, Liu Q, Liu Z, Hu L. A randomized, double-blind, placebo controlled trial of sublingual immunotherapy with house-dust mite extract for allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy* 2017;31(4):42-7.

Immunotherapy with industrial extracts of house mites in children under 5 years old with rhinitis and asthma

Abstract

Sublingual immunotherapy (SLIT) is used in children for its safety, although there are some disagreements regarding the age of application. In order to study this treatment in depth, a study was conducted in children from 6 months to 5 years old in the health area of Previsora Camagüey, Cuba. The sample was taken in the children population with rhinitis, asthma and personal and family history of atopy. The study group, those treated in the Allergology service with positive skin prick test (SPT) to mites: *Dermatophagoides pteronyssinus* (Dp), *Dermatophagoides siboney* (Ds) and *Blomia tropicalis* (Bt) and SLIT to these mites. Children not treated by the Allergology service were the control group. In both groups, emergency attendance, hospital admissions, drug consumption were recorded, as well as the RQLQm and Juniper AQLQm questionnaires, at the beginning of the study and after 15 years of follow-up. The positive SPT were higher in allergic rhinitis, both children under 2 years and 2 to 5 years old. No statistical significance was found between these age groups. Allergic sensitivity was mainly found to Dp+Ds+Bt, with percentages higher than 50%. The attendance to emergency services and hospital admissions in the study group was lower than in the control, as well as the drug consumption. The quality of life score was higher in the study group. Children under 5 years old with SLIT are less likely to consume medications, to attend the emergency room and hospitalization, and their quality of life is superior to controls.

Keywords: immunotherapy, mites, rhinitis, asthma.

Recibido: Abril de 2018

Aceptado: Julio de 2018