

## Comparación del efecto clínico de la inmunoterapia en pacientes con asma alérgica según la edad y el patrón de sensibilización

Jorge Sánchez,<sup>\*,\*\*,\*</sup> María Restrepo,<sup>\*</sup> Susana Diez,<sup>\*</sup> Ricardo Cardona,<sup>\*,\*\*\*\*</sup>

### RESUMEN

**Introducción:** La inmunoterapia es una herramienta efectiva para el control del asma alérgica. Actualmente no hay estudios que comparen si la edad de inicio modifica significativamente la respuesta clínica.

**Objetivo:** Investigar si la edad de inicio de la inmunoterapia es un factor que modifica la respuesta clínica al tratamiento. **Métodos:** Se comparó el efecto de la inmunoterapia en reducir tanto el número de exacerbaciones como el requerimiento de esteroides y beta-agonistas, en pacientes con asma de etiología alérgica menores y mayores de 14 años durante 18 meses. **Resultados:** Sesenta y cuatro pacientes con asma alérgica terminaron el estudio. Cuarenta de ellos fueron polisensibilizados, 30 son menores de 14 años. Todos los pacientes presentaron una mejoría importante de los síntomas y una reducción en el uso de medicamentos ( $p < 0.05$ ). Los menores de 14 años tuvieron una mayor suspensión de esteroides y menos exacerbaciones ( $p < 0.05$ ). El subgrupo de pacientes monosensibilizados menores de 14 años tuvo la mejor respuesta en todos los parámetros evaluados. **Conclusión:** Aunque la mejoría clínica se observó en todos los pacientes, el mayor impacto se inició con la inmunoterapia en los pacientes menores de 14 años monosensibilizados, por lo que debe iniciarse de manera temprana al inicio de la enfermedad.

**Palabras claves:** Asma, ácaros, alérgenos, alergia, *dermatophagoides*, hiposensibilización, inmunoterapia, sensibilización.

### ABSTRACT

**Introduction:** Allergen immunotherapy is a useful tool to control allergic asthma. There are no studies comparing if the starting age of immunotherapy significantly modified the clinical response. **Objective:** Investigate if the age of the onset in immunotherapy is a factor that modifies the therapeutic response.

**Methods:** We compared the immunotherapy effect of reducing the number of exacerbations and the steroids and beta-agonist requirement, between patients with allergic asthma younger and older than 14 years of age during 18 months. **Results:** 64 patients with allergic asthma completed the study. Forty were polysensitized, 30 were children under 14 years. All patients had significant improvement in symptoms and a reduction in medication use ( $p < 0.05$ ), but patients under 14 years of age had a greater suspension of steroids and fewer respiratory exacerbations ( $p < 0.05$ ). The subgroup of patients monosensitized under 14 had the best response in all evaluated parameters. **Conclusion:** Even though, improvement was observed in all patients, the greatest impact was in children under 14 monosensitized; therefore, the immunotherapy should be performed early in the disease.

**Key words:** Asthma, mites, allergen, allergy, *dermatophagoides*, hyposensitization, immunotherapy, sensitization.

\* Grupo de Alergología Clínica y Experimental (GACE), Universidad de Antioquia, Medellín (Colombia).

\*\* Fundación para el Desarrollo de las Ciencias Médicas y Biológicas (FUNDEMEB), Cartagena (Colombia).

\*\*\* Instituto de Investigaciones Inmunológicas (III), Universidad de Cartagena, Cartagena (Colombia).

\*\*\*\* Servicio de Alergología Clínica Universidad de Antioquia, Medellín (Colombia).

## INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad de presentación frecuente en Latinoamérica y en la población mundial.<sup>1-5</sup> En un 80% de los casos es IgE mediada, encontrándose una o varias fuentes de alérgenos como causa de los síntomas.<sup>6-9</sup> Su inicio suele ser durante la primera década de la vida y con el transcurrir de los años el número de sensibilizaciones a los alérgenos aumenta, lo cual se ha asociado con una mayor severidad de los síntomas.<sup>10</sup> Actualmente, los medicamentos controladores como los esteroides y los beta-agonistas de acción larga y los de rescate como los beta-agonistas de acción corta son la piedra angular en el tratamiento del asma, pero no detienen la progresión de nuevas sensibilizaciones y, como cualquier tratamiento farmacológico, potencialmente pueden producir efectos adversos. La inmunoterapia con alérgenos ha demostrado ser una terapia eficaz en el manejo de las enfermedades respiratorias alérgicas<sup>11,12</sup> que puede controlar los síntomas y reducir la necesidad de medicamentos, tanto de mantenimiento como de rescate por medio de la inducción de una tolerancia inmunológica a los alérgenos, evitando así nuevas sensibilizaciones, lo cual se logra con la administración controlada de alérgenos inductores de los síntomas.<sup>11,13-15</sup> Aunque la frecuencia de efectos adversos con la inmunoterapia es baja y está limitada a síntomas locales, su aplicación debe realizarse por personal entrenado para evitar reacciones sistémicas que puedan incluir anafilaxia.<sup>16</sup> La mayoría de los estudios realizados hasta el momento, que evalúan la seguridad y la eficacia de la inmunoterapia en asma se han realizado en niños menores de 14 años, generalmente monosensibilizados,<sup>17-19</sup> por lo que poco se conoce de su eficacia en personas mayores o con sensibilización a múltiples fuentes.

En el presente artículo, evaluamos como desenlace primario si la edad de inicio de la inmunoterapia es un factor influyente en su impacto clínico en un grupo de pacientes con asma alérgica, ubicados en el trópico donde la polisensibilización es frecuente, por lo que entre los desenlaces secundarios exploramos si el patrón de sensibilización influía en la respuesta a la inmunoterapia.

## METODOLOGÍA

### DISEÑO DEL ESTUDIO

Éste es un estudio longitudinal prospectivo, conformado por una cohorte de pacientes con diagnóstico de asma alérgica que asistieron durante el periodo de septiembre del 2009 a enero del 2010 en el Servicio de Alergología Clínica de la Universidad de Antioquia (Medellín, Colombia) y recibieron inmunoterapia como parte de su tratamiento médico. El tratamiento farmacológico previo

al inicio de la inmunoterapia de todos los pacientes fue obtenido mediante su búsqueda en el sistema electrónico de historias clínicas de la Clínica León XIII, en donde se encontraban registrados tanto los medicamentos utilizados como el tiempo de uso y la dosis administrada.

El trabajo se realizó en dos fases: la primera de selección (cuatro meses) y la segunda fase de seguimiento (18 meses), con revisión clínica trimestral y la realización de una evaluación telefónica mensual para valorar la presencia de exacerbaciones y el uso de la inmunoterapia y medicamentos, tanto controladores como de rescate (*Figura 1*).

El objetivo del estudio fue evaluar si había diferencia en la respuesta clínica a la inmunoterapia en relación con la edad de los pacientes, por lo que mediante un muestreo estratificado formamos dos grupos, uno de mayores y otro de menores de 14 años entre los pacientes que asistieron al Servicio de Alergología Clínica de la Universidad de Antioquia, durante el periodo de reclutamiento y que aceptaron participar en el estudio y contestaron un breve cuestionario sobre la severidad de sus alergias. Escogimos esta edad considerando que la mayoría de publicaciones sobre inmunoterapia se han realizado basadas en niños menores de 14 años. Junto con la inmunoterapia, todos los pacientes recibieron manejo farmacológico con esteroides y/o beta-agonistas para el control de sus síntomas, siguiendo las recomendaciones de las guías GINA ([www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)). La dosis y el requerimiento de esteroides y beta-agonistas de acción corta o larga fueron adecuados a cada paciente de acuerdo a su evolución clínica durante el periodo de reclutamiento y todo cambio en el tratamiento fue documentado. Debido a las diferencias en las dosis de esteroides administradas a los pacientes según su edad, se realizó una comparación intragrupo de las dosis de fármacos recibidos por cada paciente y la evolución de los síntomas antes y después de la terapia, y una comparación entre los grupos de edad de acuerdo al porcentaje de cambio en estos parámetros.

### SELECCIÓN DE LOS PACIENTES

Se incluyeron pacientes mayores de 3 años con asma alérgica de severidad moderada persistente, parcialmente controlada y sensibilización demostrada a *Dermaphagoides farinae* (*Der f*) y *pteronyssinus* (*Der p*), y cuyos síntomas respiratorios se hubiesen iniciado durante la primera década de la vida y que hubieran presentado poco cambio en su sintomatología en los últimos cuatro meses, a pesar de haberse establecido un tratamiento farmacológico adecuado para la edad y haber iniciado medidas educativas enfocadas en el buen uso de los inhaladores y en evitar los factores disparadores. Fueron excluidos aquéllos con dermatitis atópica, urticaria o alguna enfermedad sistémica que requiriera el uso

permanente de inmunosupresores o que contraindicara el uso de la inmunoterapia.<sup>20</sup> Tampoco fueron incluidos en el estudio pacientes que hubieran recibido previamente inmunoterapia o algún agente biológico.

### EVALUACIÓN DE LA SENSIBILIZACIÓN

A todos los pacientes se les evaluó la sensibilización a diferentes fuentes de alérgenos mediante pruebas intraepidérmicas.<sup>9,21</sup> La prueba intraepidérmica con alérgenos inhalados (aeroalérgenos) fue realizada antes del inicio de la inmunoterapia utilizando un panel de extractos biológicamente estandarizados (100 HEP/mL Laboratorios Leti Madrid, España) que incluía ácaros (*Der f*, *Der p*, *Blomia tropicalis*), epitelios de mascotas (gato, perro), fibras textiles (algodón y lana), hongos (*Aspergillus fumigatus*, *Cladosporium*), excrementos (canario, paloma, periquito), plumas (canario, paloma), insectos (cucaracha, mosquito y hormiga) y granos de polen (grupo hierbas, cereales, flores, gramíneas, árboles). Algunos pacientes, dependiendo de la sospecha clínica particular, fueron probados con otras fuentes. Se utilizó como control negativo una solución sero-glicerinada y como control positivo histamina. Un habón mayor de 3 mm sobre el control negativo después de 15 minutos con un control positivo también mayor de 3 mm fue considerado positivo. A todos los pacientes se les recomendaron medidas de control ambiental para las fuentes de alérgenos a los que resultaran positivos.

### DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO CLÍNICO

Todos los pacientes fueron estratificados según la severidad de los síntomas y el nivel de control propuesto por las guías GINA ([www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)) y tenían asma parcialmente controlada con pocas modificaciones en el control durante la fase de reclutamiento; además se les realizó un seguimiento objetivo con base en las preguntas de control propuestas por el GINA, el cual tiene en cuenta la frecuencia de síntomas respiratorios diurnos y nocturnos y la afectación de las actividades diarias causadas por los síntomas e hicimos una escala de 25 puntos (5 puntos por variable) (AGI: acercamiento global del investigador). Adicionalmente, cada paciente hizo una valoración subjetiva de sus síntomas, el insomnio y la percepción general de su estado mediante una escala análoga de severidad (EAS) en un rango de 1 (no síntomas) a 10 (síntomas severos); el promedio de las variables de la escala subjetiva y la escala objetiva es presentado en porcentaje de acuerdo al puntaje obtenido. A todos los pacientes se les realizó una evaluación clínica durante la fase de selección y un seguimiento clínico cada tres meses durante la fase de seguimiento. En caso de presentar exacerbaciones de asma, éstas fueron registradas y clasificadas según la severidad.

De todos los pacientes, y en el caso de los niños, sus acudientes fueron instruidos para reportar cualquier tipo de reacción local o sistémica después de la administración de la inmunoterapia. En cada visita se evaluaron también las comorbilidades alérgicas (rinitis, conjuntivitis) de cada paciente y su evolución.

### INMUNOTERAPIA

La administración de la inmunoterapia se realizó por vía subcutánea con dosis mensuales, utilizando extractos despigmentados y polimerizados de ácaros (0.5 mL *Der f/Der p*, 50 DPP, laboratorios Leti, Madrid, España). En la primera dosis se administró la concentración total dividida en dos partes: primero 0.2 mL y después de media hora de observación 0.3 mL. Las siguientes dosis se administraron en una sola aplicación. A todos los pacientes con inmunoterapia y a sus acompañantes se les explicó cuidadosamente el procedimiento, las medidas de prevención para evitar reacciones locales o sistémicas luego de su aplicación y los signos de alarma que debían tener en cuenta en caso de presentar una reacción sistémica. Las inyecciones se aplicaron bajo supervisión médica en un centro de salud que cuenta con los materiales necesarios para reanimación y se dejaron bajo observación médica durante 30 minutos.

### TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Junto con la inmunoterapia, a todos los pacientes se les prescribió esteroides inhalados y si fuese necesario, una combinación de esteroides y beta-agonistas de acción prolongada. En caso de presentar exacerbaciones recibieron beta-agonistas de acción corta; se les explicó con detalle la manera apropiada del uso de los medicamentos y se les dio instrucciones por escrito.

Fueron registrados los cambios en el tratamiento en relación con la dosis, la frecuencia de uso y los medicamentos utilizados. La cantidad administrada de esteroides inhalados fue anotada y al finalizar cada trimestre se sumó la dosis total requerida de cada paciente. También se llevó un registro del número de ciclos de esteroides orales administrados. Debido a las diferencias en el manejo entre los dos grupos de edad estudiados respecto al uso de beta-agonistas de acción larga y la dosis de esteroides, las comparaciones se hicieron teniendo en cuenta el porcentaje de reducción más que la dosis total.

### CONSIDERACIONES ÉTICAS

El tratamiento administrado a todos los pacientes, tanto farmacológico como la inmunoterapia, sigue los lineamientos de las guías internacionales y es parte del manejo convencional del asma. Los datos presentados

**Cuadro I. Características de los pacientes al inicio del estudio.**

Población de estudio	Inmunoterapia	
	< 14 años	> 14 años
Pacientes	30 (100%)	34 (100%)
Edad en años	3-14	15-24
Género femenino	16 (53%)	19 (57%)
Edad de inicio de los síntomas respiratorios persistentes	Media 3 años (2 a 6 años)	Media de 4 años (2 a 9 años)
Severidad del asma moderada persistente	30 (100%)	34 (100%)
Polisensibilizados	18 (60%)	22 (65%)

aquí son resultado del seguimiento y observación sistemática de estos pacientes en el marco de su manejo clínico. Todos los pacientes, en caso de ser menores de edad sus padres o acudientes, firmaron un consentimiento informado para el inicio de la inmunoterapia validado por el Comité de Ética de la Clínica León XIII.

**ANÁLISIS**

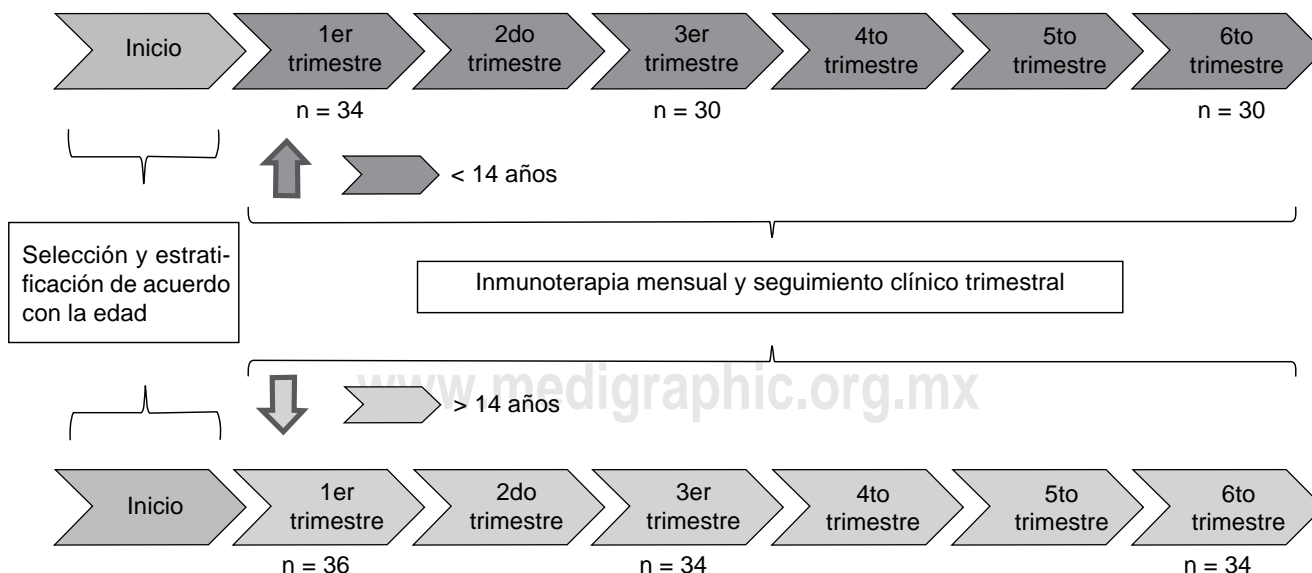
Los análisis fueron realizados mediante el software SPSS, versión 19 para Windows, usando el U test de Wilcoxon para el análisis inter-grupos, Mann-Whitney

para intragrupos y la prueba T para diferencias de media en muestras independientes. Debido a que múltiples factores pueden afectar nuestros resultados y a que no disponemos de un grupo control, sólo consideramos cambios significativos en la reducción de los síntomas o medicamentos mayores de 30% y calculamos el tamaño de muestra con este fin, con un poder de 90%. Una  $p < 0.05$  fue considerada estadísticamente significativa. Debido a que el efecto de la inmunoterapia es detectable tras varios meses de su aplicación, los análisis de eficacia fueron realizados en base a análisis por protocolo. Los valores calculados fueron expresados como medias y desviaciones estándar de la media. Para el análisis de múltiples comparaciones utilizamos el test de Dunn. Las proporciones fueron analizadas utilizando tablas de contingencias y el test exacto de Fisher.

**RESULTADOS**

**DESCRIPCIÓN DE LOS PACIENTES**

Setenta pacientes cumplieron con los criterios de selección durante el periodo de selección (*Cuadro I y Figura 1*). Seis pacientes fueron retirados del estudio debido a dificultades en el seguimiento clínico. Las características de los pacientes que se retiraron eran similares a los pacientes que permanecieron durante el seguimiento. Sesenta y cuatro pacientes terminaron el estudio,



En cada visita médica a todos los pacientes se les ajustó el tratamiento farmacológico de acuerdo con la sintomatología presentada en el último trimestre. n = número de pacientes.

**Figura 1. Flujograma del estudio.**

35 eran de sexo femenino y el rango de edad fue entre 3 y 24 años; 30 pacientes estuvieron en el grupo de menores de 14 años y 34 en el de mayores. Todos los pacientes al ingreso tenían asma no controlada con severidad moderada persistente. En la escala AGI y EAS, el grupo > 14 años tenía un puntaje inicial de 16 (13 a 18) y 6 (5 a 8) y el grupo de < 14 años de 17 (14 a 19) y 7 (5 a 8). La edad media de inicio de los síntomas fue similar en ambos grupos. Todos los pacientes estaban sensibilizados a ácaros (*Der f* y *Der p*) y la frecuencia de sensibilización a dos o más fuentes de alérgenos (polisensibilización) fue de 63%. La segunda fuente con mayor frecuencia de sensibilización fue el epitelio de perro. La sensibilización a granos de polen sólo se presentó en un paciente (grupo hierbas).

#### EVALUACIÓN DEL CONTROL DE SÍNTOMAS

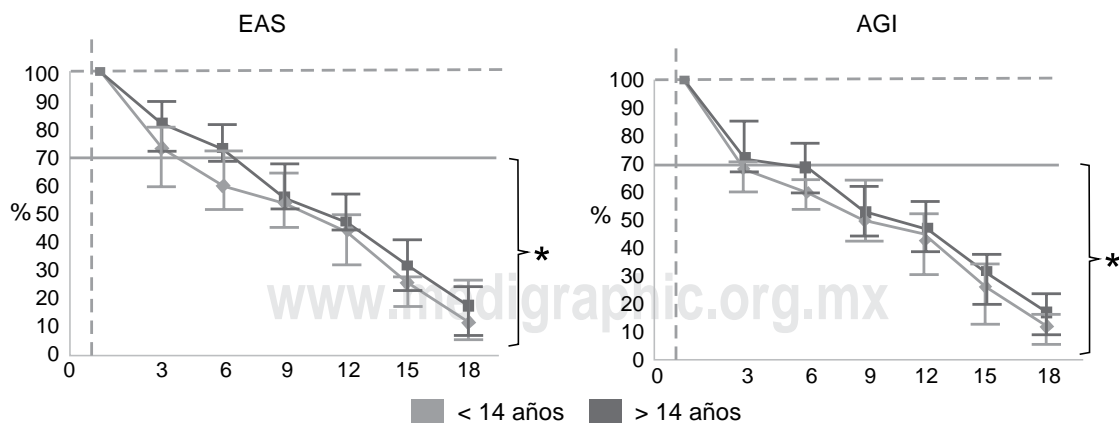
Observamos una mejoría significativa de los síntomas respiratorios diarios en relación con el basal en todos los pacientes luego de seis meses de tratamiento, tanto en la escala objetiva como en la subjetiva. No observamos diferencias significativas entre los grupos de acuerdo con la edad. Después de seis meses todos los pacientes habían alcanzado un control importante de los síntomas respiratorios sin observarse diferencias significativas entre los grupos por edad (Figura 2).

Hubo una reducción significativa en la frecuencia de las exacerbaciones de asma en ambos grupos en comparación con el basal (Figura 3). En el grupo < 14 años la disminución en las exacerbaciones fue superior al

grupo > 14 años a partir del noveno mes. Todos los pacientes antes de iniciar el seguimiento presentaban una o más exacerbaciones de asma al mes. En los últimos seis meses de seguimiento, sólo cinco pacientes en el grupo < 14 años y 8 en el grupo > 14 años presentaron exacerbaciones, pero esta diferencia no alcanzó a ser significativa ( $p = 0.07$ ).

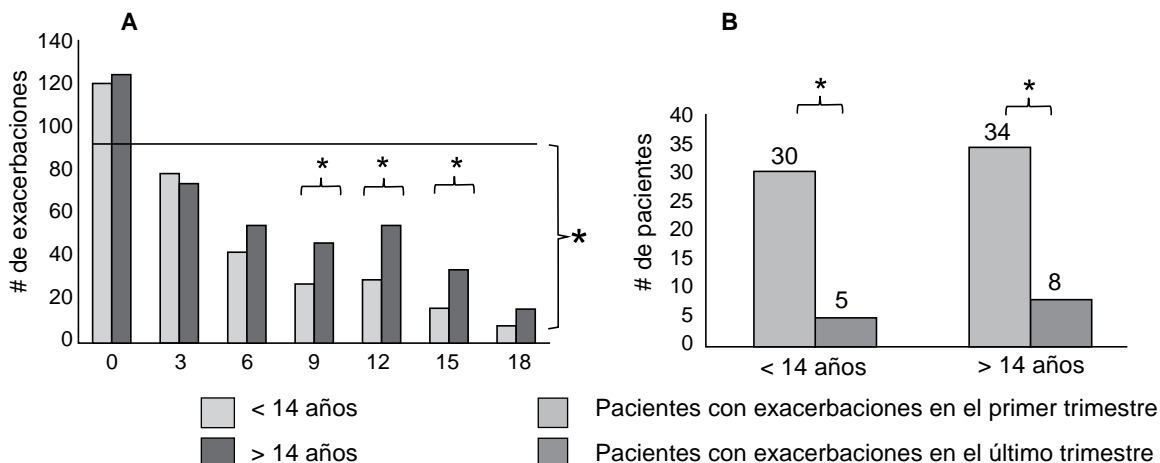
#### REDUCCIÓN EN EL USO DE MEDICAMENTOS Y NÚMERO DE EXACERBACIONES

Todos los pacientes presentaron una reducción importante en la dosis de esteroides inhalados (> 30%) requerida para el control de los síntomas a partir del noveno mes, la cual se mantuvo durante el seguimiento. No observamos diferencias significativas de acuerdo a la edad (Figura 4A). El uso de salbutamol de rescate así como el número de exacerbaciones también presentó una reducción significativa en ambos grupos. Al finalizar el estudio, a 14 (47%) pacientes del grupo < 14 años y 12 (35%) del grupo > 14 años se les suspendió el uso de esteroides a los 15 meses de seguimiento sin presentar recaídas en los tres meses posteriores. La reducción de medicamentos de rescate y la suspensión de esteroides fue significativamente mayor en el grupo < 14 años ( $p < 0.05$ ) (Figura 4B). Entre los pacientes que recibían beta-agonistas de acción larga hubo una reducción proporcional a la reducción de esteroides, pero no alcanzó a ser significativa, tal vez debido al menor número de pacientes con terapia combinada (26 < 14 años, 34 > 14 años). No hubo cambios significati-



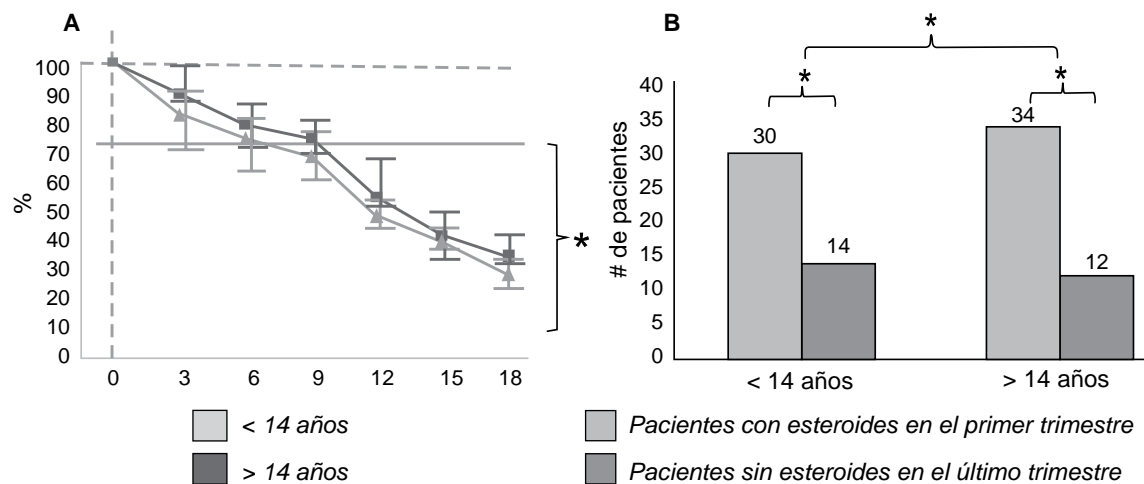
Reducción en porcentaje del puntaje de síntomas en relación con el basal en las escalas EAS y AGI. EAS: escala análoga de síntomas; AGI: acercamiento global del investigador. En la escala AGI y EAS el grupo > 14 años tenía un puntaje inicial de 16 (13 a 18) y 6 (5 a 8) y el grupo de < 14 años de 17 (14 a 19) y 7 (5 a 8).\*  $p < 0.05$ .

Figura 2. Evaluación de los síntomas.



(A) Número de crisis de asma por trimestre que requirieron uso de salbutamol. El trimestre 0 representa el total de crisis durante el trimestre de selección antes de inicio de la inmunoterapia y el ajuste de la farmacoterapia. (B) Número de pacientes que presentaron crisis moderadas/severas en el último trimestre. \*  $p < 0.05$ .

Figura 3. Comportamiento de las exacerbaciones.



(A) Reducción en el porcentaje de la dosis de esteroide inhalado recibido por los pacientes. (B) Número de pacientes que al finalizar el estudio no habían requerido uso de esteroides en los últimos seis meses. INH: Inhalados; \*  $p < 0.05$ .

Figura 4. Requerimiento de esteroides.

vos entre los pacientes de ambos grupos que recibían antileucotrienos.

#### EFFECTO DEL PATRÓN DE SENSIBILIZACIÓN

Mediante análisis tipo «post hoc» evaluamos el impacto del patrón de sensibilización haciendo subestratificacio-

nes entre los grupos de edad, aunque sólo observamos una diferencia estadísticamente significativa en la escala EAS para la evaluación de los síntomas; en la evaluación de los medicamentos hubo una mayor suspensión de esteroides y un menor número de exacerbaciones en el grupo de monosensibilizados menores de 14 años, tanto en el porcentaje de síntomas evaluados por las

Cuadro II. Edad y patrón de sensibilización.

Parámetro	Parámetros evaluados de acuerdo a edad y patrón de sensibilización				p
	MS > 14	PS < 14	MS > 14	PS < 14	
Total pacientes	12	18	12	22	--
AGI	10% (5 a 30%)	18% (5 a 30%)	23% (8 a 45%)	24% (8 a 45%)	< 0.005*
EAS	15% (7 a 30%)	19% (15 a 30%)	26% (8 a 45%)	34% (8 a 45%)	0.06
Reducción esteroides	25% (22 a 35%)	28% (24 a 30%)	29 (27 a 37%)	37% (30 a 41%)	0.06
# ptes suspensión de esteroides	8 (67%)	6 (38%)	7 (58%)	5 (23%)	< 0.05*
# ptes con exacerbaciones	1 (8%)	5 (28%)	2 (17%)	6 (27%)	< 0.05*

Resultados al finalizar el estudio de los pacientes subgrupados de acuerdo con la edad y el patrón de sensibilización. Ptes: Pacientes, MS: Monosensibilizados, PS: Polisensibilizados. Evaluación de los síntomas según escala objetiva y subjetiva.

escalas AGI y EAS como en el porcentaje de reducción de las dosis de esteroides en comparación con el inicio luego de 18 meses (*Cuadro II*).

#### COMORBILIDADES

Cuarenta y siete pacientes con rinitis y 38 con conjuntivitis fueron manejados según lo recomendado de acuerdo a la severidad de los síntomas.<sup>22</sup> Teniendo en cuenta las recomendaciones de las guías ARIA y la percepción de los pacientes por EAS, todos presentaron una mejoría clínica significativa y una reducción de los medicamentos empleados para estas enfermedades alérgicas luego de tres meses con la inmunoterapia ( $p < 0.05$ ).

#### EFFECTOS ADVERSOS DURANTE LA INMUNOTERAPIA

Ocho reacciones locales inmediatas (en menos de una hora) se presentaron en siete pacientes después de administrada la inmunoterapia durante los primeros seis meses. Las reacciones consistieron en eritema y prurito en el sitio de aplicación; no se presentaron reacciones sistémicas o severas en ninguno de los pacientes, por lo que no fue necesaria la suspensión de la inmunoterapia en ninguno de los casos.

#### DISCUSIÓN

Diversos estudios experimentales, clínicos, metaanálisis y revisiones sistemáticas sustentan que la inmunoterapia es efectiva en mejorar los síntomas de los pacientes con enfermedades alérgicas respiratorias y en reducir la necesidad de medicamentos controladores como los esteroides y los beta-agonistas inhalados de acción prolongada,<sup>11,18-20,23</sup> además, si esta terapia es administrada en los pacientes con rinitis alérgica disminuye significativamente el riesgo de desarrollar asma posteriormente, debido a la modulación temprana de la respuesta IgE proinflamatoria.<sup>13,24-26</sup> Sin embargo, en muchas ocasio-

nes el inicio de este tratamiento se implementa en forma tardía en los pacientes con asma o rinitis alérgica.

Nuestro objetivo fue evaluar en un grupo de pacientes con asma de etiología alérgica desde la primera década de la vida, si la edad de inicio de la inmunoterapia tenía algún impacto en la respuesta clínica de los pacientes bajo la hipótesis de que el mayor tiempo de exposición a fuentes de alérgenos produce un proceso inflamatorio más severo reflejado en un mayor número de sensibilizaciones y en un manejo clínico más complejo.<sup>27,28</sup> Nuestro estudio fue realizado en una ciudad del trópico donde la principal fuente de sensibilización son los ácaros,<sup>6</sup> para los cuales no existen medidas de evitación efectivas.<sup>29</sup> La sensibilización a otras fuentes frecuentes en otras latitudes (como los granos de polen) fue bastante baja en nuestro medio, pero la polisensibilización fue alta incluso entre los menores de 14 años.

Nuestros pacientes, independientemente de la edad, tuvieron una mejoría importante en el control clínico del asma luego del inicio de la inmunoterapia, pero en los pacientes menores de 14 años hubo una mayor reducción de esteroides y un menor número de exacerbaciones en comparación con los mayores de 14 años. Otro punto que indica una mejor respuesta a la inmunoterapia en los pacientes más jóvenes es que aunque los análisis «*post hoc*» con respecto al patrón de sensibilización deben ser interpretados con cautela, ya que el tamaño de la muestra no fue calculado para evaluar este desenlace, al estratificar los grupos de acuerdo al patrón de sensibilización, en el subgrupo de menores de 14 años monosensibilizados fue donde hubo una mejor respuesta tanto en el control de síntomas como en el número de exacerbaciones. A pesar de las limitaciones de nuestro estudio, como es su diseño observacional, el conjunto de nuestros resultados sugiere que la inmunoterapia es un tratamiento eficaz en el control del asma alérgica que reduce la dosis requerida del manejo farmacológico, independientemente de la edad del paciente, pero su mayor impacto ocurre cuando es suministrada en pacientes jóvenes monosensibilizados, por lo que es recomenda-

ble que una vez que el paciente sea diagnosticado de asma y se demuestre una sensibilización clínicamente relevante, se inicie inmediatamente, junto con el manejo farmacológico, la inmunoterapia.

La mejoría clínica encontrada en los pacientes polisensibilizados administrando una sola fuente de alérgenos, indica que no es necesario administrar varias fuentes para obtener un efecto clínico, sino realizar una adecuada evaluación diagnóstica que permita identificar la fuente relevante en los síntomas del paciente.

Nosotros evaluamos en un grupo de pacientes mayores y menores de 14 años la función pulmonar, sin encontrar diferencias significativas luego de la inmunoterapia (datos no mostrados). Otros estudios que evalúan la función pulmonar mediante espirometría o retos con metacolina han reportado resultados variables. En algunos estudios, los pacientes han mostrado mejoría en las pruebas de función pulmonar, luego de un tiempo de administrar la inmunoterapia y en otros no.<sup>30-33</sup> La variedad de los resultados encontrados en la literatura con respecto a la función pulmonar y la inmunoterapia puede deberse a la heterogeneidad de los pacientes entre los estudios, al momento de la realización de la inmunoterapia y el tiempo de administración antes de hacer la nueva evaluación comparativa.

En este estudio sólo incluimos pacientes que tenían una alta sospecha clínica de síntomas al exponerse a los ácaros de polvo y cuyos síntomas hubieran iniciado durante la primera década de la vida. De esta manera pudimos conseguir una muestra homogénea de pacientes con respecto a la historia clínica y pudimos comparar las diferencias en la respuesta a la inmunoterapia que fueran resultado directo de la edad de los pacientes. Nuestro estudio carece del grupo control, por lo que no podemos asegurar que otros factores modificadores no medidos estén influyendo en la respuesta encontrada y cuánto contribuye el manejo farmacológico. Debido a esta limitación, sólo consideramos cambios significativos por encima del 30%, el cual se ha atribuido al efecto placebo<sup>34,35</sup> Aun con este alto punto de corte, observamos una mejoría clínica significativa en todos los pacientes de nuestro estudio y además hubo una reducción importante en el uso de medicamentos controladores y de rescate, y en un alto porcentaje de pacientes se consiguió incluso la suspensión completa de los esteroides (41%) (*Figura 4*), sugiriendo un importante efecto de la inmunoterapia en la mejoría de los pacientes y en la reducción de la necesidad del uso de medicamentos dirigidos al control de síntomas. Es necesaria la realización de estudios controlados para confirmar estos resultados.

Algunos pacientes venían recibiendo manejo con antileucotrienos (17 menores de 14 años, 20 mayores) y beta-agonistas de acción prolongada (26 menores de 14 años y 34 mayores) antes del periodo de selección. Debido a que la mejoría de los síntomas se presentó

tanto en los pacientes que recibían estos medicamentos como en los que no lo recibían, es poco probable que la mejoría observada haya sido directamente debida a estos medicamentos.

Entre las fortalezas de nuestro estudio está el largo tiempo de seguimiento clínico (18 meses), el cual nos permite apreciar de manera objetiva los cambios en los parámetros evaluados sobre el tiempo. Otra fortaleza es la cuidadosa selección de los pacientes que estaba condicionada a sólo pacientes que tuvieran diagnóstico de asma durante la primera década de la vida, por lo que no se incluyeron otros fenotipos frecuentes que hubieran dificultado la interpretación de los resultados. El uso de escalas, tanto objetivas como subjetivas, dirigidas por personal médico para la evaluación de los síntomas junto con un cuidadoso registro de las dosis de medicamentos utilizados permite un seguimiento adecuado de los parámetros clínicos evaluados.

En conclusión, similar a lo encontrado en otros estudios observamos que la inmunoterapia es una herramienta útil en los pacientes con asma de etiología alérgica, independientemente de la edad o del patrón de sensibilización del paciente, pero nuestros resultados apoyan la noción de que el inicio en edad temprana lleva a una mejor respuesta clínica. Se necesitan estudios con un mayor número de pacientes y un grupo control para evaluar con detalle el papel del patrón de sensibilización y hacer un seguimiento a mayor tiempo para evaluar si la suspensión de los esteroides en los pacientes es permanente.

#### CONFLICTO DE INTERESES

Declaramos no tener conflicto de intereses.

#### FUENTE DE FINANCIACIÓN

Este trabajo fue financiado con recursos de la Universidad de Antioquia y de la IPS Universitaria de la Universidad de Antioquia.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Dennis R, Caraballo L, García E, Caballero A, Aristizabal G, Cordoba H et al. Asthma and other allergic conditions in Colombia: a study in 6 cities. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93 (6): 568-74.
2. Vergara C, Caraballo L. Asthma mortality in Columbia. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 80 (1): 55-60.
3. Neffen H, Baena-Cagnani CE, Malka S, Sole D, Sepúlveda R, Caraballo L et al. Asthma mortality in Latinamerica. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1997; 7 (4): 249-53.
4. Eder W, Ege MJ, von Mutius E. The asthma epidemic. *N Engl J Med* 2006; 355 (21): 2226-35.
5. Anandan C, Nurmatov U, van Schayck O, Sheikh A. Is the prevalence of asthma declining? Systematic review of epidemiological studies. *Allergy* 2010; 65 (2): 152-67.



6. Fernández-Caldas E, Puerta L, Mercado D, Lockey RF, Caraballo LR. Mite fauna, Der p I, Der f I and *Blomia tropicalis* allergen levels in a tropical environment. *Clin Exp Allergy* 1993; 23 (4): 292-7.
7. Caraballo L, Acevedo N. Allergy in the tropics: the impact of cross-reactivity between mites and ascaris. *Front Biosci (Elite Ed)* 2011; 3: 51-64.
8. Venter C, Pereira B, Voigt K, Grundy J, Clayton CB, Higgins B et al. Prevalence and cumulative incidence of food hypersensitivity in the first 3 years of life. *Allergy* 2008; 63 (3): 354-9.
9. Burbach G, Heinzerling L, Edenharter G, Bachert C, Bindslev-Jensen C, Bonini S et al. GA(2)LEN skin test study II: clinical relevance of inhalant allergen sensitizations in Europe. *Allergy* 2009; 64 (10): 1507-15.
10. Fasce L, Tosca MA, Baroffio M, Olcese R, Ciprandi G. Atopy in wheezing infants always starts with monosensitization. *Allergy Asthma Proc* 2007; 28 (4): 449-53.
11. Alzakar RH, Alsamarai AM. Efficacy of immunotherapy for treatment of allergic asthma in children. *Allergy Asthma Proc* 2010; 31 (4): 324-30.
12. Cox L. Allergen immunotherapy and asthma: efficacy, safety and other considerations. *Allergy Asthma Proc* 2008; 29 (6): 580-9.
13. Cady C, Powell M, Harbeck R, Giclas P, Murphy J, Katial R et al. IgG antibodies produced during subcutaneous allergen immunotherapy mediate inhibition of basophile activation via a mechanism involving both FcγRIIA and FcγRIIB. *Immunol Lett* 2010; 130 (1-2): 57-65.
14. Wing K, Sakaguchi S. Regulatory T cells as potential immunotherapy in allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6 (6): 482-8.
15. Pauli G, Larsen TH, Rak S, Horak F, Pastorello E, Valenta R et al. Efficacy of recombinant birch pollen vaccine for the treatment of birch-allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122 (5): 951-60.
16. Copenhaver CC, Parker A, Patch S. Systemic reactions with aeroallergen cluster immunotherapy in a clinical practice. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011; 107 (5): 441-7.
17. Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, Baena-Cagnani CE, Orozco S, Pedroza A et al. Meta-analysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age. *Chest* 2008; 133 (3): 599-609.
18. Compalati E, Passalacqua G, Bonini M, Canonica GW. The efficacy of sublingual immunotherapy for house dust mites respiratory allergy: results of a GA2LEN meta-analysis. *Allergy* 2009; 64 (11): 1570-9.
19. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (8): CD001186.
20. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102 (4 Pt 1): 558-62.
21. Cox L, Williams B, Sicherer S, Oppenheimer J, Sher L, Hamilton R et al. Pearls and pitfalls of allergy diagnostic testing: report from the American College of Allergy, Asthma and Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology Specific IgE Test Task Force. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101 (6): 580-92.
22. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126 (3): 466-76.
23. Zielen S, Kardos P, Madonini E. Steroid-sparing effects with allergen-specific immunotherapy in children with asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126 (5): 942-9.
24. Kwon YS, Oh SH, Wu WH, Bae BG, Lee HJ, Lee MG et al. CC chemokines as potential immunologic markers correlated with clinical improvement of atopic dermatitis patients by immunotherapy. *Exp Dermatol* 2010; 19 (3): 246-51.
25. Rossi RE, Monasterolo G, Incorvaia C, Moingeon P, Frati F, Passalacqua G et al. Lack of neo-sensitization to Pen a 1 in patients treated with mite sublingual immunotherapy. *Clin Mol Allergy* 2010; 8: 4.
26. Cantillo JF, Puerta L. New approaches for allergen-specific immunotherapy. *Biomedica* 2010; 30 (3): 440-53.
27. Ciprandi G, Alesina R, Ariano R, Aurnia P, Borrelli P, Cadario G et al. Characteristics of patients with allergic polysensitization: the POLISMAIL study. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2008; 40 (3): 77-83.
28. Fasce L, Tosca MA, Olcese R, Milanese M, Erba D, Ciprandi G. The natural history of allergy: the development of new sensitizations in asthmatic children. *Immunol Lett* 2004; 93 (1): 45-50.
29. Segundo GR, Sopenete MC, Terra SA, Pereira FL, Justino CM, Silva DA et al. Diversity of allergen exposure: implications for the efficacy of environmental control. *Braz J Otorhinolaryngol* 2009; 75 (2): 311-6.
30. Tari MG, Mancino M, Monti G. Efficacy of sublingual immunotherapy in patients with rhinitis and asthma due to house dust mite. A double-blind study. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1990; 18 (5): 277-84.
31. Bousquet J, Scheinmann P, Guinépain MT, Perrin-Fayolle M, Sauvaget J, Tonnel AB et al. Sublingual-swallow immunotherapy (SLIT) in patients with asthma due to house-dust mites: a double-blind, placebo-controlled study. *Allergy* 1999; 54 (3): 249-60.
32. Hirsch T, Sähn M, Leupold W. Double-blind placebo-controlled study of sublingual immunotherapy with house dust mite extract (D. pt.) in children. *Pediatr Allergy Immunol* 1997; 8 (1): 21-7.
33. Bahçeciler NN, Işık U, Barlan IB, Başaran MM. Efficacy of sublingual immunotherapy in children with asthma and rhinitis: a double-blind, placebo-controlled study. *Pediatr Pulmonol* 2001; 32 (1): 49-55.
34. Hróbjartsson A, Gøtzsche PC. Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *N Engl J Med* 2001; 344 (21): 1594-602.
35. Casale TB, Canonica GW, Bousquet J, Cox L, Lockey R, Nelson HS et al. Recommendations for appropriate sublingual immunotherapy clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124 (4): 665-70.

Dirección para correspondencia:  
 Ricardo Cardona  
 Medellín, Colombia  
 Teléfono: 3541940  
 E-mail: ricardona@une.net.co