

X Jornada de Pediatría Hospital Virgen del Camino
V Curso Alergia Infantil
Sanlúcar de Barrameda, 2-3 octubre 2009

INMUNOTERAPIA EN RINITIS ALÉRGICA

Candelaria Muñoz Román

Sección Alergia Infantil

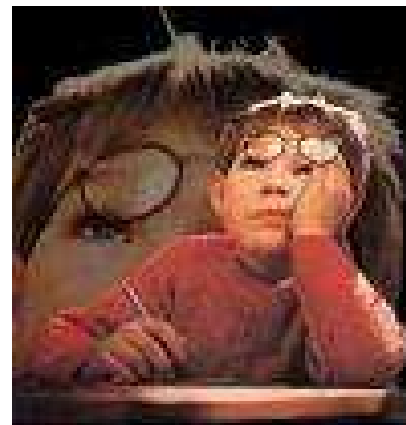
Hospital Materno-Infantil Carlos Haya

Málaga



RINITIS ALÉRGICA

- Patología frecuente (ISAAC prevalencia 1'4%-28'9%)
- Afecta calidad de vida (rendimiento escolar y laboral)
- Gasto farmacéutico
- Asociada a asma



TRATAMIENTO



Evitación del alérgeno

Descongestionantes intranasales (< 10 días), orales

Antihistamínicos orales o tópicos

Antileucotrienos

Cromonas

Corticoides intranasales

Inmunoterapia específica



INMUNOTERAPIA

100 años de Historia

L Noon, J Fremmam. Unidades Noon
Prophylactic inoculation against hay fever.

Lancet

R A Cooke
A F Coca

Unidades de
Nitrógeno
Protéico
(PNU)

Extracto
s Depot

Ensayos
clínicos

IgE
Mecanismos
inmunológicos
Unidades
Biológicas
(UB)



1911

1920

1930

1940

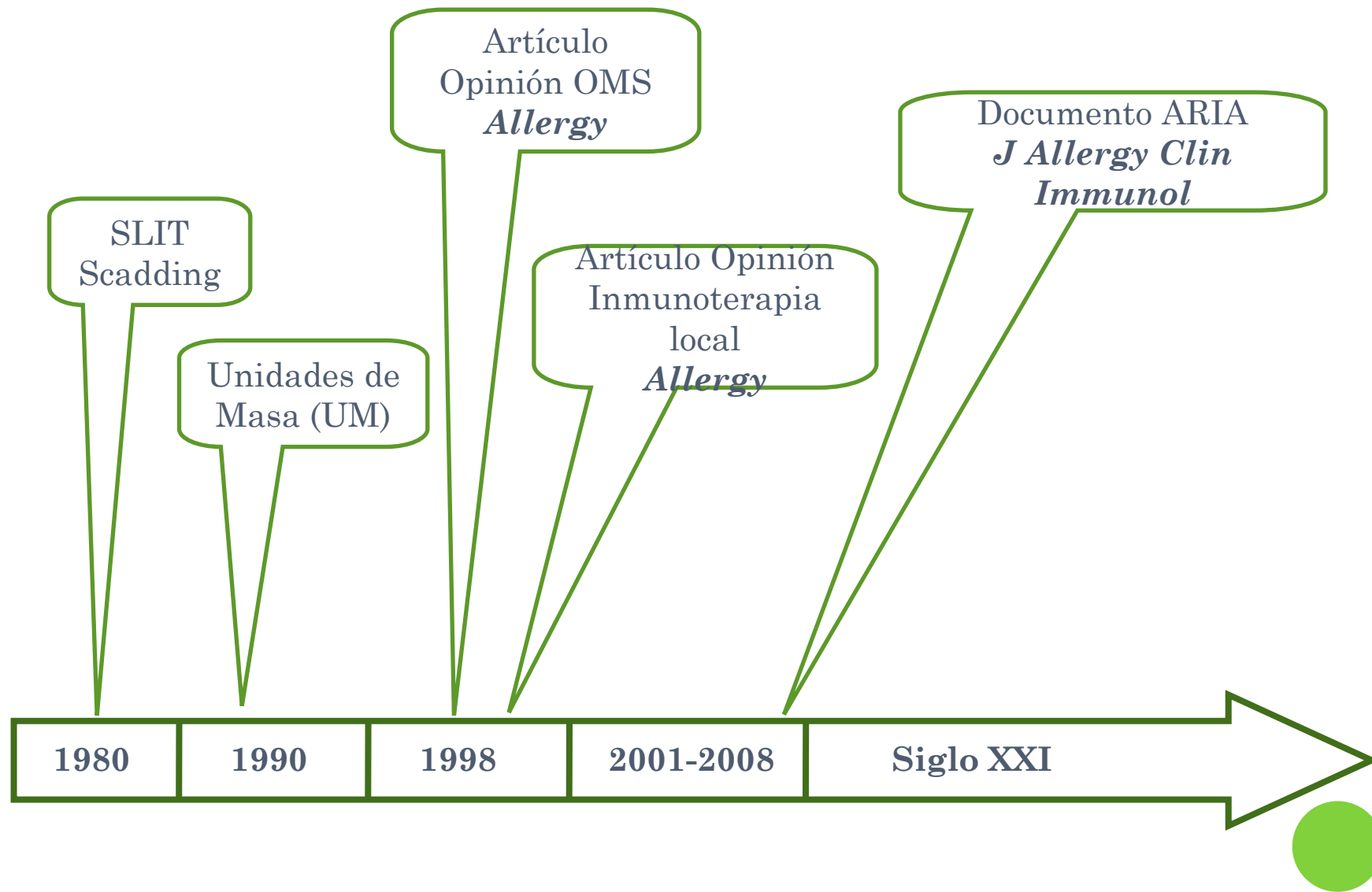
1950

1960-1980



Críticas:

- Tratamiento empírico
- Estandarización (unidades, dosis)
- Mecanismo inmunológico desconocido
- Extractos de materia prima (alérgenos)
- Mezclas de alérgenos



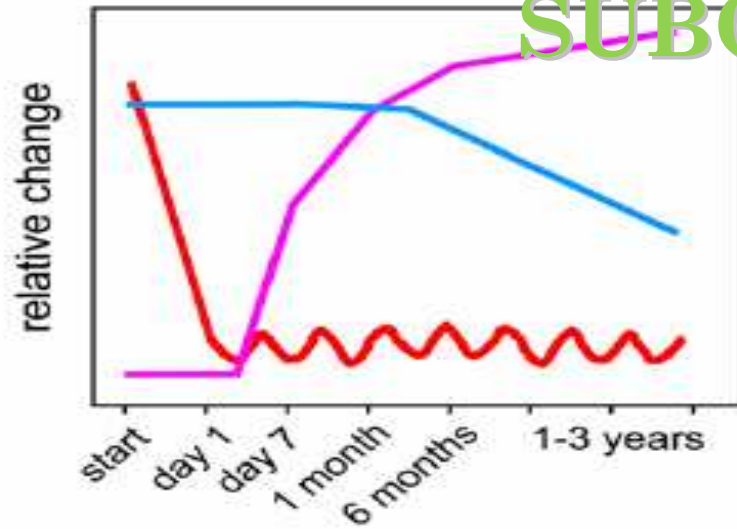
UNIDADES. DOSIS



↓ ↓
3.2 mcg Der p1 16 mcg Der p1

Olaguibel et al. Allergy 1997; 52: 168-78

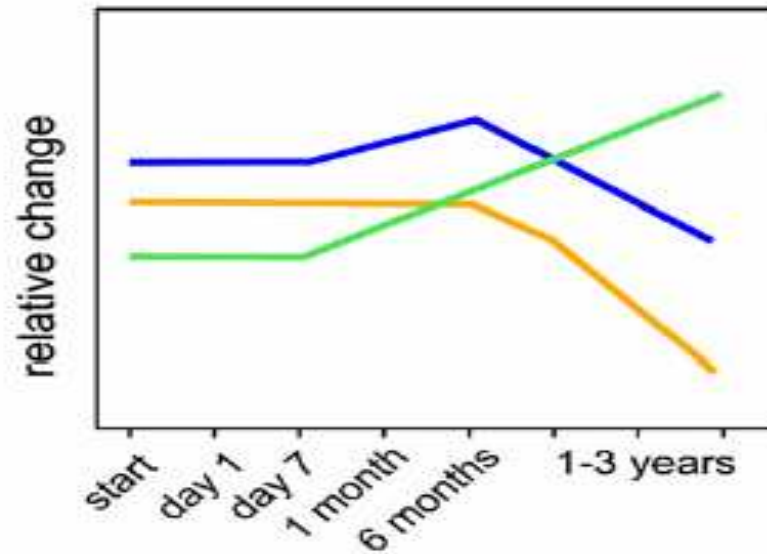
MECANISMOS IT SUBCUTANEA



Actividad del Mo. y Bo.

Inducción T_{reg} y disminución Th2

Mo. y Eo. y sus mediadores



Reactividad cutánea inmediata

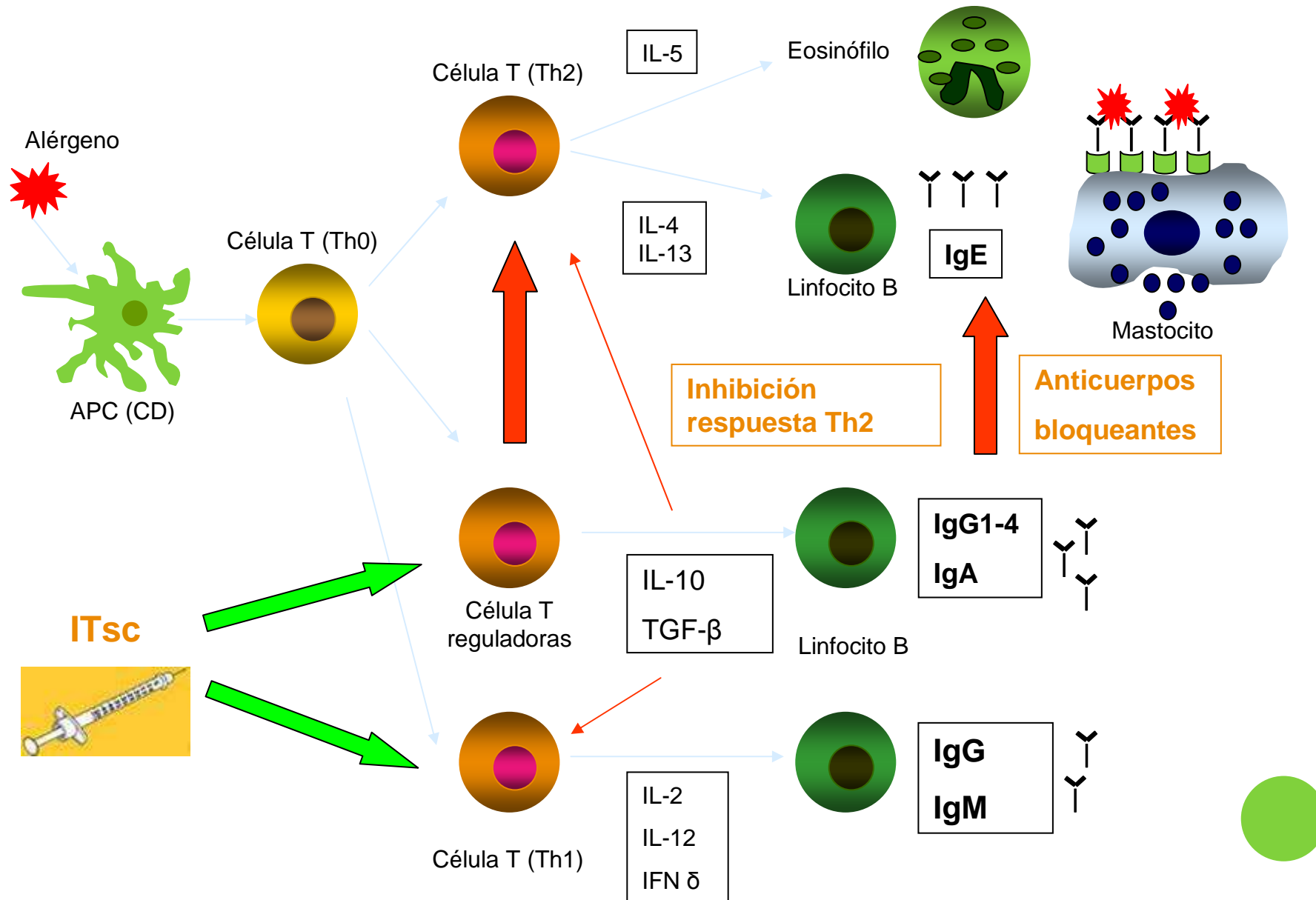
Niveles de IgE

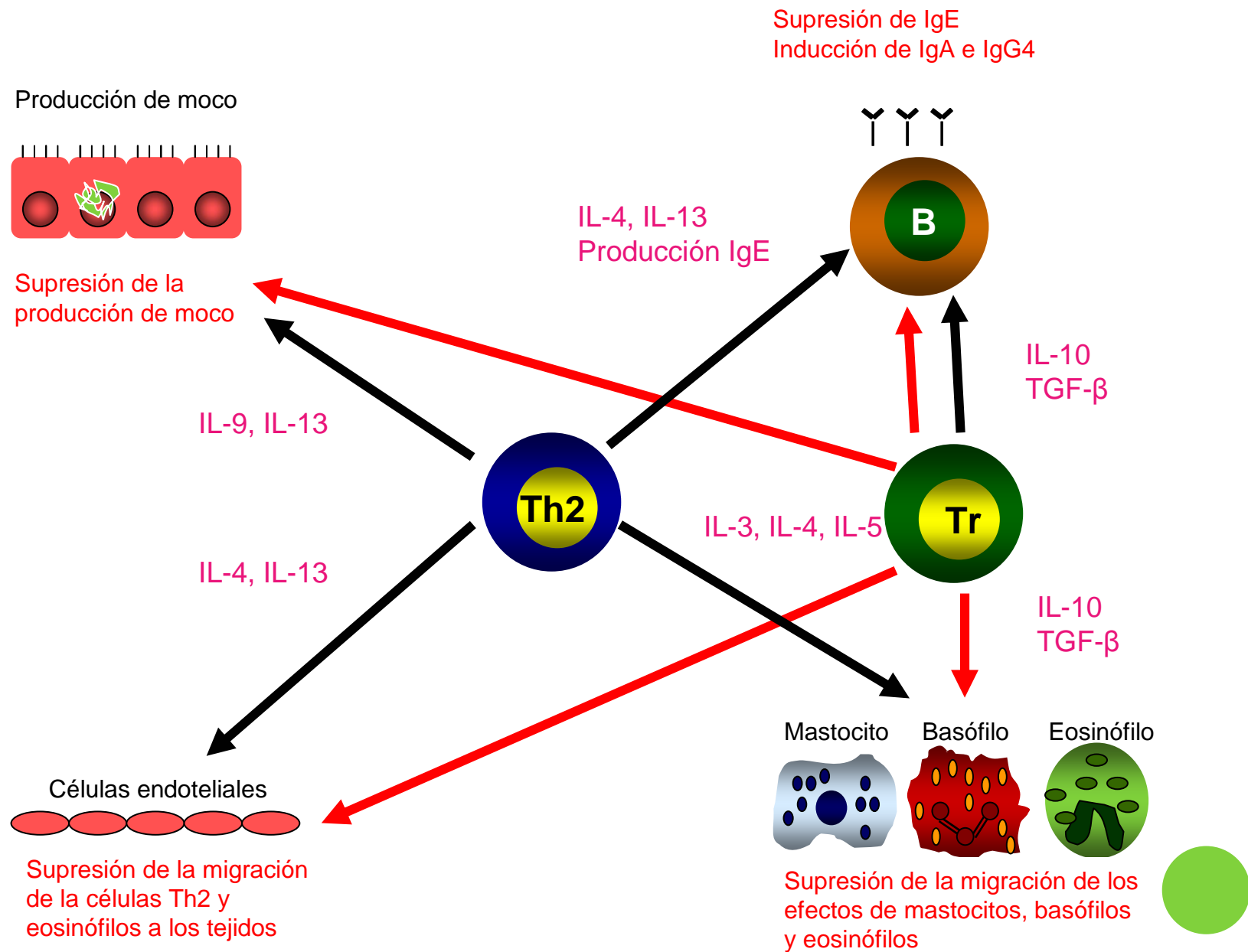
Niveles de IgG₄, IgA e IgG₁

Mastocitos y Basófilos

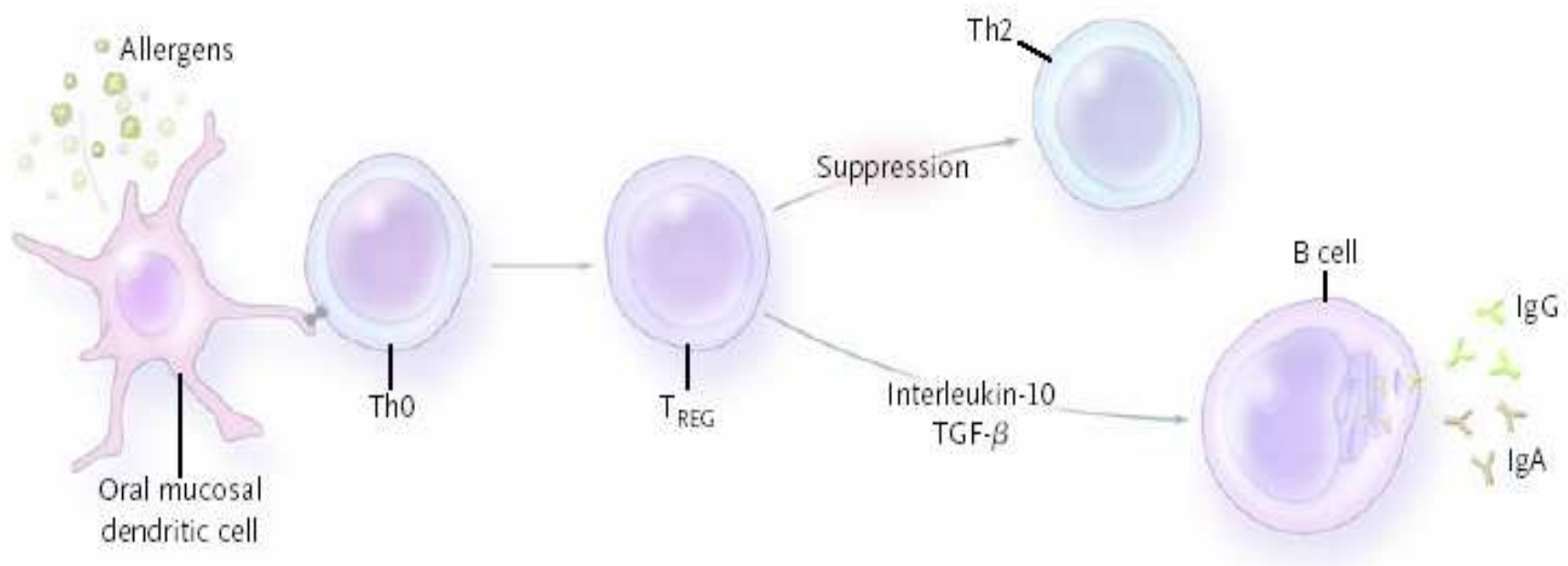
Células T

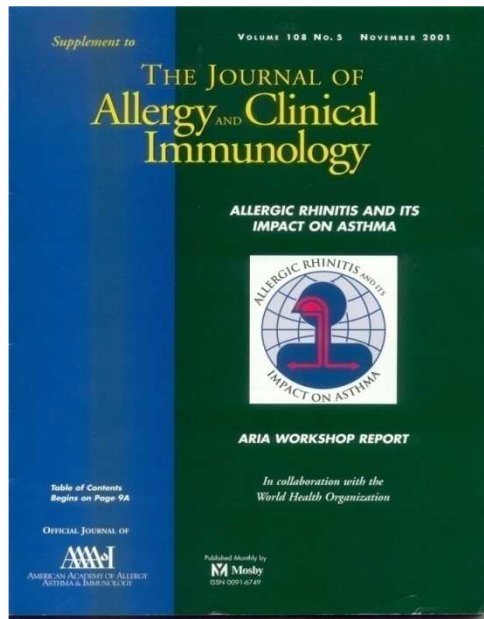
Células B, IgE, Mo., Ba. Eo





MECANISMOS IT SUBLINGUAL





- **Inmunoterapia:** administración gradual de cantidades crecientes de un extracto alérgico a un sujeto alérgico alcanzando una dosis eficaz, mejorando los síntomas asociados a la exposición al alérgeno.
- Único tratamiento que puede alterar el curso natural de las enfermedades alérgicas y puede impedir el desarrollo de asma en pacientes con rinitis alérgica.

Allergy 1998; 44 (53)

J Allergy Clin Immunol 2001; 108 (5)

INDICACIONES

- ❑ Alergia a veneno de himenópteros
- ❑ Rinitis, conjuntivitis y asma alérgica

Consideraciones previas:

- demostración de enfermedad IgE mediada
- relación con exposición al alérgeno
- valoración de otros factores desencadenantes
- valoración del cociente riesgo/beneficio para el paciente (gravedad y duración de síntomas)
- valoración de respuesta a medidas de evitación
- disponibilidad de vacuna estandarizada de alta calidad



CONTRAINDICACIONES

- Enfermedad inmunopatológica e inmunodeficiencias graves
- Neoplasias
- Mal seguimiento o cumplimiento por parte del paciente
- Enfermedad psicológica o psiquiátrica grave
- Tratamiento con betabloqueante (sistémico, tópico)
- Asma grave no controlada, obstrucción irreversible
FEV1 < 70% a pesar de tratamiento
- Enfermedad cardiovascular que contraindique el uso de adrenalina
- Niños menores de 5 años
- Gestación



CUESTIONES EN PEDIATRÍA

- ❑ **Edad.** Menores de 5 años dificultad en el diagnóstico entre patología respiratoria alérgica e infecciosa de repetición

- ❑ **Ventajas.** La IT iniciada en fase precoz de la enfermedad puede ser más eficaz previniendo el desarrollo de asma en pacientes con rinoconjuntivitis y el desarrollo de nuevas sensibilizaciones

- ❑ **Problemas.**
 - Necesidad de más estudios
 - Control de reacción sistémica con broncoespasmo
 - Miedo a las inyecciones
 - Dosis óptima de mantenimiento





- Evaluar la eficacia de SLIT en pacientes con rinitis (score de síntomas y medicación) comparada con placebo →
- 22 ensayos (4 niños) 979 pacientes
- 17 SLIT ingerida/ 3 SLIT escupida/ 2 comprimidos
- Ácaros, gramíneas, olivo, ambrosia, ciprés, gato

Eficacia

reduce significativamente los síntomas

reduce la necesidad de tratamiento sintomático

No existen estudios comparativos de eficacia SLIT-SCIT

Wilson DR et al. Allergy 2005; 60: 4-

Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials

Martin Penagos, MD, MSc^{†‡}; Enrico Compalati, MD^{*}; Francesco Tarantini, MD^{*}; Rodrigo Baena-Cagnani, MD^{*}; Jose Huerta, MD[‡]; Giovanni Passalacqua, MD^{*}; and Giorgio Walter Canonica, MD^{*}

- Evaluar la eficacia (scores de síntomas y medicación) de SLIT para rinitis alérgica en niños comparada con placebo.
- 70 → 10 estudios desde 1990 (3-18 años) 408 niños
- 4 (ácaros), 3 (gramíneas), 1 (parietaria), 1 (olivo), 1 (pólenes)
- Tiempo medio inmunoterapia 21 meses (3 a 36 meses)

Eficacia

Disminución de síntomas y uso de medicación

Seguridad

No reacción sistémica grave, reacción local leve oral y GI

Ann Allergy Asthma Immunol 2006; 97:

1110



Efficacy of sublingual allergen vaccination for respiratory allergy in children. Conclusions from one meta-analysis

J.M. Olaguíbel, M.J. Álvarez Puebla

Sección de Alergología. Hospital Virgen del Camino. Pamplona. Spain

- Evaluar la eficacia (scores de síntomas y medicación) para alergia respiratoria en niños comparada con placebo.
- 16 estudios \leq 14 años \longrightarrow 7 estudios 256 niños
- 4 (ácaros), 1 (parietaria), 1 (olivo), 1 (gramíneas)
- Inmunoterapia de 12 a 24 meses

Eficacia

- Disminución de síntomas de rinitis (6), conjuntivitis (2), asma (5) estadísticamente significativa para síntomas de asma
- Disminución de medicación (4) estadísticamente significativa

Seguridad

- 129 SLIT No reacción sistémica grave
 124 finalizan
 5 abandonos (1 edema local, 4 clínica GI)
- 127 Placebo 1 abandono (clínica GI)

Diferencia estadísticamente significativa:
Síntomas locales (21/7), gastrointestinales (23/1), asma (8/1)



Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic
rhinitis (Review)

Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S



This is a register of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in *The Cochrane Library*
2007, Issue 1

<http://www.thecochranelibrary.com>



Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis (Review)
Copyright © 2007 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd

- ❖ Evalua la eficacia de SCIT en rinitis estacional
- ❖ 51 ensayos clínicos. 2871 pacientes
- ❖ IT con pólenes (árboles y gramíneas)

Eficacia

- ❖ Reducción significativa en el score de síntomas.
- ❖ Reducción significativa en el uso de medicación.
- ❖ Mejoría en los cuestionarios de calidad de vida.

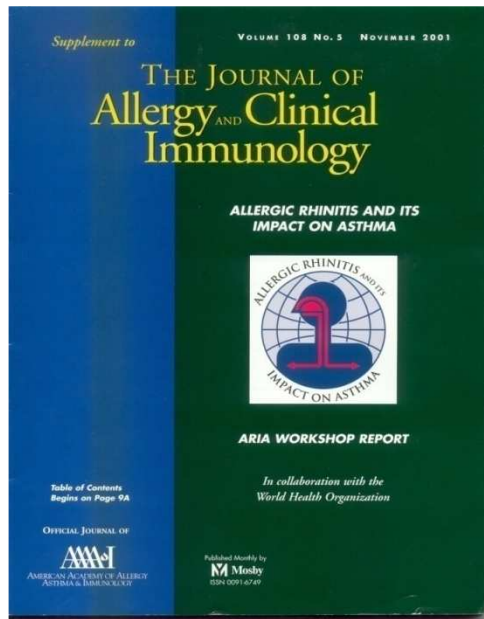
Seguridad

- ❖ Se administró adrenalina en un 0.13% (19 de 14085 inyecciones) en el grupo activo y 0.01% (1 de 8278) en el grupo placebo

HETEROGENEIDAD SIGNIFICATIVA ENTRE ESTUDIOS.

- ✘ Gran variedad en los scores de síntomas.
- ✘ Respuesta variable en función del alérgeno usado.
- ✘ Calidad de las vacunas alérgénicas.
- ✘ Edad de los participantes en los EC.
- ✘ Dosis y duración del tratamiento administrado.
- ✘ No clara especificación de la dosis óptima de mantenimiento de alérgeno mayor.





➡ La IT puede alterar la evolución natural de las enfermedades alérgicas

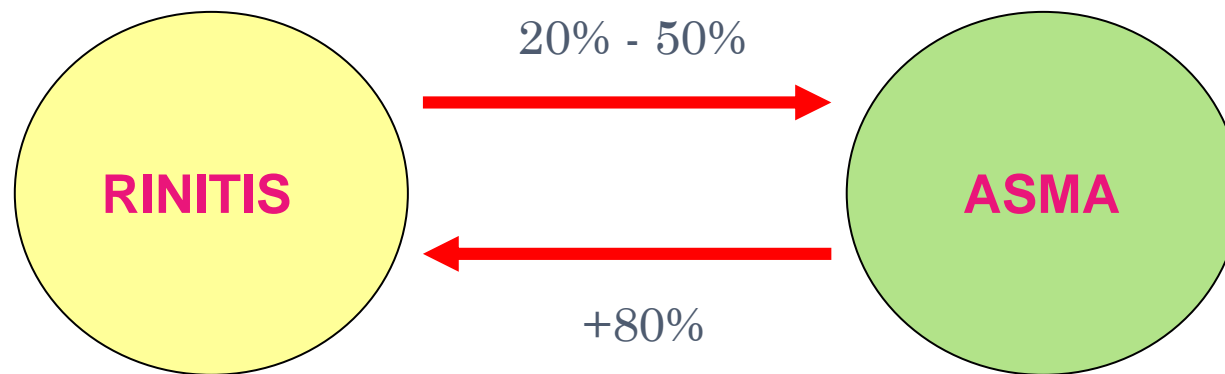
➡ Administrada a pacientes con rinitis, la SCIT parece reducir la aparición de asma

➡ La IT puede reducir la aparición de nuevas sensibilizaciones

➡ La SCIT parece ser eficaz varios años después de su suspensión



RINITIS-ASMA. VÍA RESPIRATORIA ÚNICA



Entre un 20% - 50% de los pacientes con Rinitis tienen Asma

Más de un 80% de los pacientes con Asma tienen Rinitis

PREVENCIÓN DE ASMA

“Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT study)”.

Moller C, et al.

J Allergy Clin Immunol 2002; 109: 251-6

205 (151)
Niños 6-14 años
Alutard -ALK 3 años
20µg Phl
12 µg Bet v1



Odds-ratio = 2.52 (1.3 – 5.1)



PREVENCIÓN DE ASMA

“Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10 year follow-up on the PAT study”.

Jacobsen L, et al.

Allergy 2007; 62:943-8



Odds-ratio = 2.5 (1.1 – 5.9)

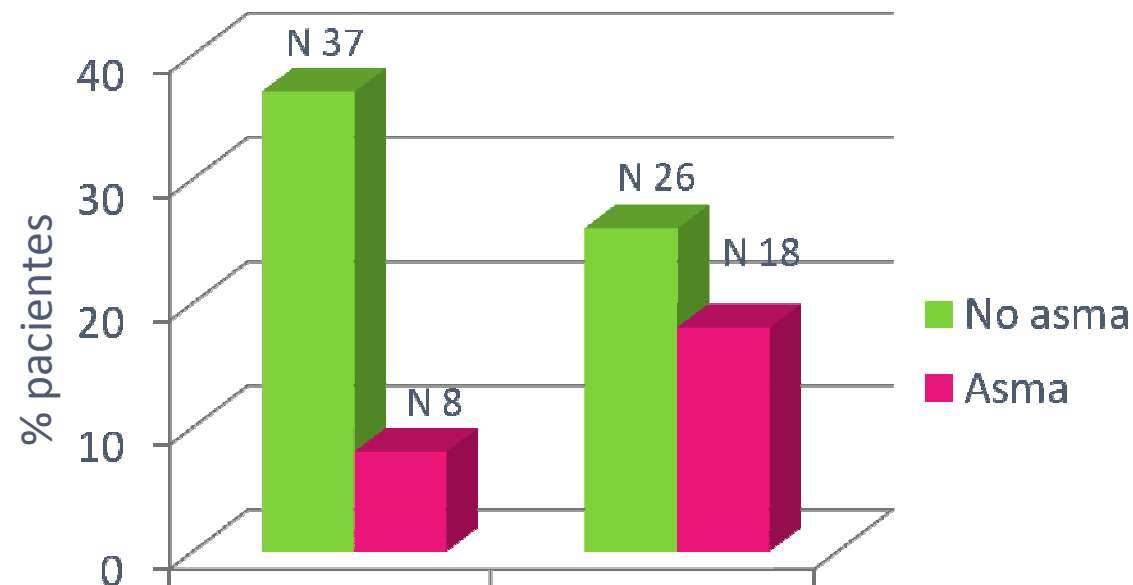
PREVENCIÓN DE ASMA

“Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis”.

Novembre E, et al.

J Allergy Clin Immunol 2004; 114: 851-7

113 niños
5-14 años
0'5µg gr 5
coestacional



Odds-ratio = 3.8 (1,5 – 10,0)

PREVENCIÓN NUEVAS SENSIBILIZACIONES

“Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitization in children”.

Des Rodes A, et al.

J Allergy Clin Immunol 1997; 99: 450-3

22 SIT (4-6 años)



12 (55%)

nuevas sensibilizaciones

3 años
Pauta rush
2 µg Der p 1

22 control (3-6 años)



22 (100%)

nuevas sensibilizaciones

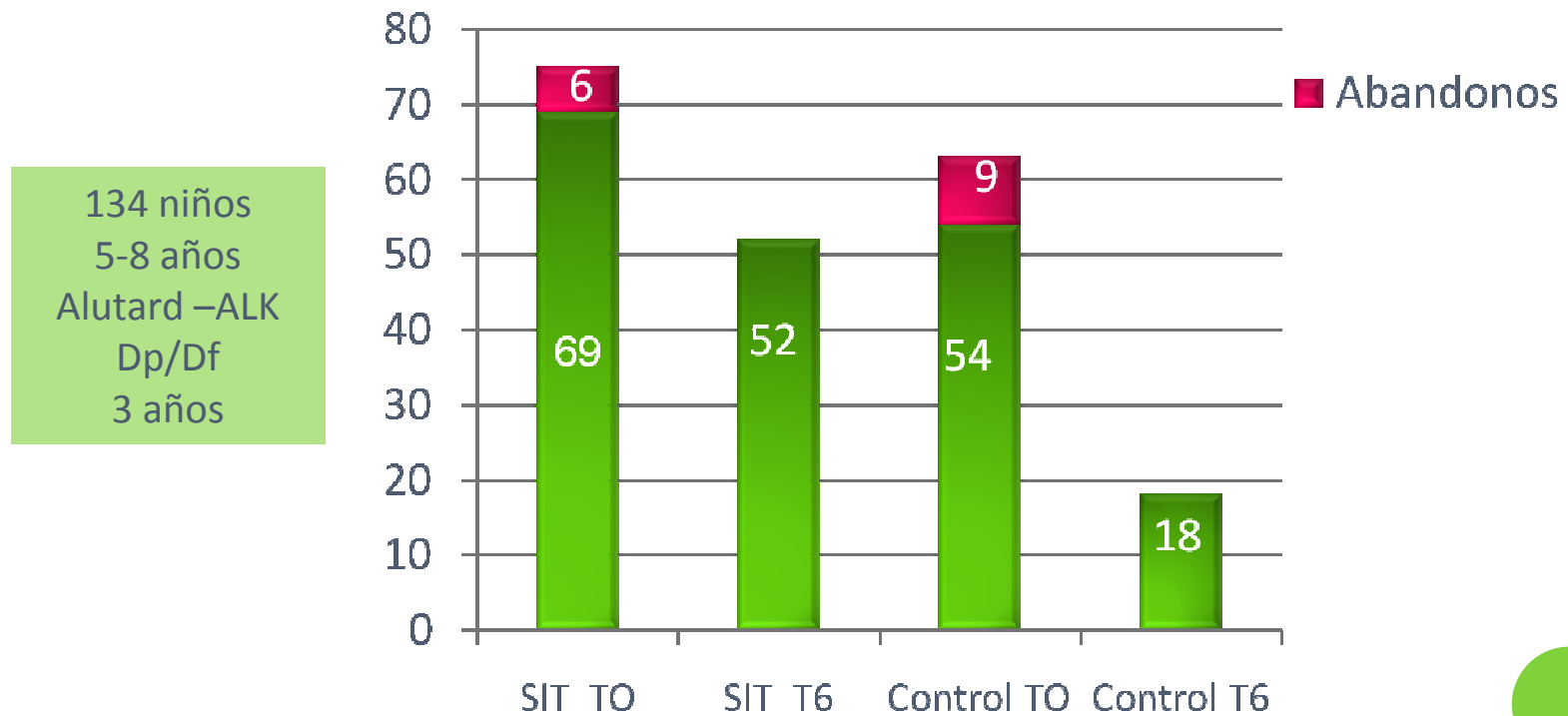


PREVENCIÓN NUEVAS SENSIBILIZACIONES

“Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house mite by specific immunotherapy. A six-year-follow-up-atudy”.

Pjano GB, et al.

Clin Exp Allergy 2001; 31: 1392-7




PREVENCIÓN NUEVAS SENSIBILIZACIONES

“Benefitis of immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract in asthmatic children: a three-year prospective study”.

Pifferi M, et al.


Allergy 2002; 57: 785-90

15 SIT	 3 años	15 (100%)	No nuevas sensibilizaciones
10 Control		5 (50%)	

“Prevention of new sensitizations by specific immunotherapy in children with rhinitis and/or asthma monosensitized to house dust mite”.

Anal A, et al.

J Investig Allergol Clin Immunol 2007; 17(2):85-91

85 SIT	 5 años	64 (75'3%)	No nuevas sensibilizaciones
62 Control		29 (46'7%)	



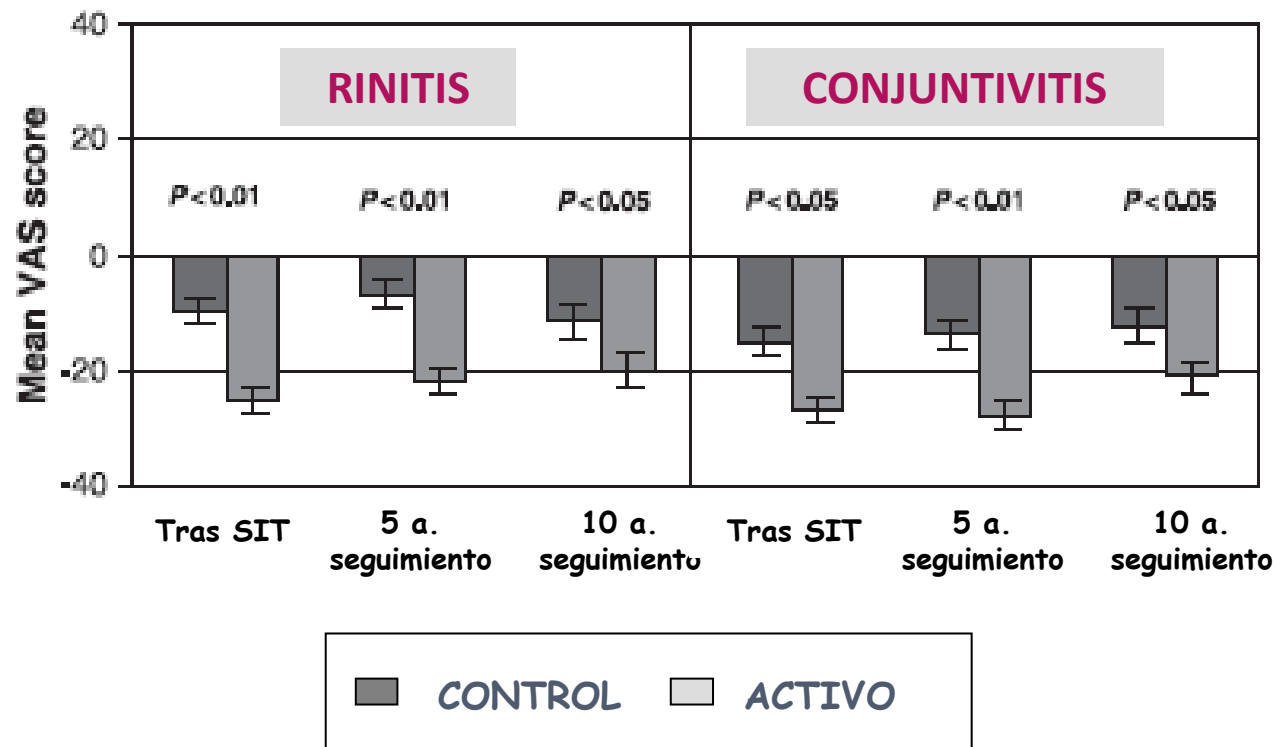
EFICACIA A LARGO PLAZO

“Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10 year follow-up on the PAT study”.

Jacobsen L, et al.

Allergy 2007; 62:943-8

ESCALA ANALÓGICA VISUAL DE RINITIS Y CONJUNTIVITIS



EVIDENCIA

	SCIT	SLIT
Eficacia clínica: rinitis	Ib	Ia
Eficacia clínica: asma	Ia	Ia
Eficacia clínica: niños	Ib	Ia
Prevención de nuevas sensibilizaciones	Ib	IIa
Efecto a largo plazo	Ib	IIa
Prevención del asma	Ib	Ib

- ✘ Ia: Metaanálisis de ECC aleatorios
- ✘ Ib: Al menos un ECC aleatorio
- ✘ IIa: Al menos un ECC sin aleatorizar
- ✘ IIb: Al menos un estudio cuasiexperimental



CONCLUSIONES

- Eficaz
- Tratamiento precoz
- SLIT es una opción, no una alternativa
- Necesario estudios:
 - Dosis
 - Respuesta inmunológica
 - Duración
- Estandarización común (alérgenos mayoritarios)
- **Respuestas en el siglo XXI**