



El enfoque de la inmunoterapia sublingual en pediatría

Entrevista al Profesor Ulrich Wahn (Departamento de Neumología Pediátrica e Inmunología de la Clínica Charité Virchow, Universidad Humboldt, Berlín, Alemania).



ya que en algunos países el problema importante es la derivación del especialista a un médico de atención primaria. En Australia, por ejemplo, el escaso número de alergólogos y las grandes distancias geográficas hacen que, una vez los pacientes tengan un diagnóstico confirmado y se les haya prescrito un tratamiento (que puede ser de inmunoterapia con alérgenos), deban regresar al médico de atención primaria para gestionar el tratamiento de mantenimiento. Una razón más para proporcionar a los médicos de atención primaria, dado el caso, más competencias y conocimientos en este campo.

Expressions: Profesor Wahn, según su experiencia, los médicos de familia ¿a qué tipo de especialistas derivan a los niños con alergias respiratorias de moderadas a graves? ¿Pediatras, neumólogos, alergólogos u otros?

Prof. Ulrich Wahn: Depende del país, por supuesto. En Alemania, por ejemplo, hay un programa específico de gestión de la enfermedad para el asma pediátrica. Este programa anima a los médicos de atención primaria a derivar a los niños a neumólogos pediátricos porque tienen una buena formación en alergología.

Expressions: ¿A qué edad se suelen diagnosticar las alergias respiratorias de moderadas a graves en los niños?

Prof. Ulrich Wahn: Normalmente entre los 4 y los 15 años, más o menos. Salvo que el asma sea muy grave, los síntomas respiratorios observados en menores de cuatro años son muy poco específicos dentro del contexto de las enfermedades respiratorias virales. También sabemos que los niños pueden "recuperarse espontáneamente" de su alergia, por lo

que en el extremo superior de la franja de edad suelen estar los niños con rinitis alérgica que no han podido superar la enfermedad.

Expressions: ¿Los médicos no especialistas en alergia, están bien informados acerca de la alergia respiratoria en los niños, de sus consecuencias en la vida cotidiana y de sus opciones de tratamiento?

Prof. Ulrich Wahn: Una vez más, los detalles varían de un país a otro, pero según mi experiencia, este tema es crucial en todas partes. Debido a los niveles actuales de incidencia de la alergia en general y de la alergia respiratoria en particular, los médicos de atención primaria visitan cada vez más niños con enfermedades alérgicas. Ante todo, los médicos de atención primaria tienen que estar formados para reconocer los síntomas de alergia y, en caso de necesidad, prestar la atención médica inicial. La derivación a un especialista a veces puede ser complicada debido al coste. Pero no es el único problema,

Expressions: ¿Cuáles son los principales aspectos que hay que discutir con los padres sobre el tema de la alergia respiratoria y de la inmunoterapia con alérgenos?

Prof. Ulrich Wahn: Por propia experiencia sé que a los padres les preocupan principalmente los riesgos de salud asociados al asma alérgica y cómo minimizarlos. También les preocupan los "efectos secundarios" de la inmunoterapia con alérgenos y cómo aprender, padres e hijos, a reconocer los efectos adversos que requieren intervención médica. Yo explico a los padres que con la inmunoterapia sublingual los efectos adversos son en su mayoría leves, locales y transitorios. Sin embargo, la educación del paciente es tan importante en los niños como en los adultos.

Expressions: ¿Cuáles son, en su opinión, los elementos más importantes que un médico debe comunicar a los padres sobre alergia respiratoria e inmunoterapia con alérgenos?



Prof. Ulrich Wahn: Por lo general hablo con los padres de la “marcha alérgica”. El motivo es el riesgo de cronicidad y cómo prevenirlo o mitigarlo a través de un tratamiento. Ahora sabemos, con pruebas de una calidad de alta a razonable, que (i) la rinitis alérgica es un factor de riesgo en la aparición del asma¹ y (ii) que la inmunoterapia con alérgenos en la rinitis alérgica se asocia a una subsiguiente reducción del desarrollo del asma². Yo participé, por ejemplo, en el estudio prospectivo PAT³, con muestra aleatoria y controlada por placebo, de niños con alergia a las gramíneas y al polen de abedul tratados durante 3 años con inmunoterapia subcutánea. Actualmente disponemos de datos de seguimiento a lo largo de 10 años (aunque no hubo grupo placebo) y estimo que la reducción en la aparición del asma es de un 50%. Los estudios realizados con inmunoterapia sublingual han llegado a conclusiones similares, y tampoco tienen grupo placebo, ya que los grupos de control eran pacientes en tratamiento farmacológico. Sobre la sensibilización existen menos datos, es decir, sobre si la inmunoterapia con alérgenos modifica el desarrollo de nuevas sensibilizaciones, pero Pajno *et al.*³ descubrieron que, de 134 niños con alergia a los ácaros del polvo doméstico

que recibieron 3 años de inmunoterapia con alérgenos y medicación sintomática de rescate, el 25% había desarrollado nuevas sensibilizaciones. Una cifra que alcanzó el 66% en el grupo de control a los que se prescribió únicamente medicación sintomática. Para un niño alérgico recién diagnosticado, lo prioritario es el alivio rápido de los síntomas y la prevención de situaciones que conduzcan a la cronicidad.

La evidencia cada vez más clara de la modificación de la enfermedad producida por la inmunoterapia con alérgenos es un argumento en favor de la utilización de este tratamiento de forma temprana y, por lo tanto, anterior a la “marcha alérgica”.

***Expressions:* ¿La alergia respiratoria a los ácaros del polvo doméstico en los niños tiene características clínicas específicas respecto a las alergias respiratorias persistentes a otros alérgenos (epitelios, hongos, etc.)?**

Prof. Ulrich Wahn: Yo diría que los ácaros del polvo doméstico forman parte de un cóctel de alérgenos de interior (junto con los epitelios y, en menor medida, los hongos) asociados a un riesgo de progresión desde las vías respiratorias

altas hacia las vías respiratorias bajas, y a un riesgo de inflamación y cronicidad a largo plazo. La exposición a los ácaros del polvo es ubicua y se produce muy temprano en la vida de casi todos los bebés.

***Expressions:* Ensayos de dos formulaciones diferentes de comprimidos de inmunoterapia sublingual con polen de gramíneas han demostrado que la dosis elegida tras los estudios pivotaes con adultos también es segura y eficaz en niños^{4,5}. Usted fue el autor principal de uno de los informes de estos estudios. ¿Cree que habrá diferencias de relación dosis-eficacia entre adultos y niños con otros alérgenos? ¿Es necesario hacer un estudio de dosificación específica para niños?**

Prof. Ulrich Wahn: En general, creo firmemente que los niños merecen ser tratados con medicina basada en pruebas como los adultos. Ya no es aceptable decir: “vamos a utilizar el 25% o el 50% de la dosis para adultos.” Las cosas están cambiando, y la Agencia Europea del Medicamento exige un plan de investigación pediátrica antes de registrar productos de inmunoterapia con alérgenos. De modo que, sí, necesitamos estudios de



dosificación para niños - o por lo menos un buen estudio para cada producto. Esto supone, evidentemente, un coste para las empresas farmacéuticas, pero no se puede predecir la dosis óptima pediátrica sobre la base de datos para adultos. Quizás sea la misma dosis, pero podría ser diferente, y posiblemente pueda variar de un alérgeno a otro.

Expressions: Los estudios clínicos sobre asma alérgico y rinitis alérgica tienen cada vez más en cuenta los resultados que comunican los pacientes, la calidad de vida y otros criterios de valoración compuestos, como el control de la enfermedad. ¿Qué relevancia tienen estos criterios en los estudios pediátricos?

Prof. Ulrich Wahn: Hay algunas novedades interesantes, pero por el momento, recomiendo ajustarse a los síntomas y/o las puntuaciones de medicación - sobre todo en los niños más pequeños. Incluso los niños mayores pueden tener algunas dificultades para responder a los cuestionarios sobre si su enfermedad está bien controlada o no. En los niños más pequeños, la única fuente de información relacionada con el paciente son los padres, quienes administran la medicación y estiman la gravedad de los

síntomas. Es difícil para los padres decir mucho más que eso.

Expressions: ¿Y qué nos dice de mediciones como el nivel de flujo respiratorio en la investigación clínica y en la práctica diaria?

Prof. Ulrich Wahn: En investigación, los resultados de las pruebas objetivas de función respiratoria son útiles si se pueden registrar con un alto grado de reproducibilidad. En la práctica clínica, y dependiendo de la práctica local, las pruebas objetivas de función respiratoria se pueden utilizar, por ejemplo, para comprobar si el asma alérgica de un paciente joven se ha estabilizado antes de empezar una inmunoterapia con alérgenos. La formación y el coste influirán inevitablemente sobre la práctica local.

Expressions: La inmunoterapia sublingual dispone de pruebas de alta calidad sobre su eficacia en la rinitis alérgica (estudios clínicos a doble ciego controlados con placebo y metaanálisis), pero no ocurre lo mismo con el asma alérgica. ¿Cómo se puede mejorar la evidencia clínica en los estudios pediátricos (en términos de diseño de estudios, criterios de resultados, formulaciones, etc.)?

Prof. Ulrich Wahn: Un aspecto que me interesa especialmente es la posibilidad del efecto "reducción de corticoides" en los niños tratados con inmunoterapia con alérgenos. Sabemos que la administración crónica de corticoides inhalados en los niños antes de la pubertad tendrá un efecto sobre el crecimiento. A pesar de que es poco probable que los niños tratados con inmunoterapia con alérgenos dejen de tomar corticoides inhalados, un objetivo válido es lograr una reducción significativa en el consumo. Este efecto ha aparecido en un estudio clínico aleatorizado a doble ciego controlado con placebo con inmunoterapia subcutánea

a los ácaros del polvo doméstico en 42 pacientes adultos con asma moderada: al cabo de 2 años se registró una reducción media del 50% en el uso de corticoides inhalados en el grupo tratado con inmunoterapia subcutánea y del 25% en el grupo placebo; y del 90% y del 42% respectivamente al cabo de 3 años⁶⁾. Creo que pronto aparecerán publicaciones sobre los efectos de la reducción de los corticoides en los estudios de inmunoterapia sublingual.

Expressions: ¿Algún comentario a modo de conclusión, Profesor?

Prof. Ulrich Wahn: Bueno, me gustaría subrayar una vez más que los niños merecen el mismo nivel de atención médica basada en la evidencia que los adultos, y esto es tan cierto para las alergias respiratorias y la inmunoterapia con alérgenos como para otros campos de la medicina.

1 Polosa R, Al-Delaimy WK, Russo C, et al: Greater Risk of Incident Asthma Cases in Adults with Allergic Rhinitis and Effect of Allergen Immunotherapy: A Retrospective Cohort Study. *Respiratory Research* 2005; 6:153.

2 Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, et al. (The PAT investigator group). Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy*. 2007;62:943-948.

3 Pajno GB, Barberio G, De Luca F, et al: Prevention of New Sensitizations in Asthmatic Children Monosensitized to House Dust Mite by Specific Immunotherapy. A Six-year Follow-up Study. *Clin Exp Allergy* 2001; 31:1392-1397.

4 Wahn U, Tabar A, Kuna P et al. Efficacy and safety of 5-grass pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 160-6.

5 Bufe A, Eberle P, Franke-Beckmann E et al. Safety and efficacy in children of an SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 167-73.

6 Blumberg G, Groes L, Haugaard L, Dahl R. Steroid-sparing effect of subcutaneous SQ-standardised specific immunotherapy in moderate and severe house dust mite allergic asthmatics. *Allergy* 2006;61:843-848.

Como parte de la búsqueda de soluciones que satisfagan las necesidades específicas de los niños pequeños, Stallergenes ha firmado recientemente un convenio de colaboración con la compañía DBV sobre tecnologías de administración epicutánea de alérgenos en inmunoterapia para alergias respiratorias.