

Inmunoterapia específica con alérgenos inhalantes en alergia respiratoria

María Mesa del Castillo⁽¹⁾, Ana M.ª Martínez-Cañavate⁽²⁾, Miguel Tortajada-Girbés⁽³⁾

⁽¹⁾Unidad de Alergia Infantil. Hospital El Escorial. Madrid

⁽²⁾Unidad de Alergia Infantil. Hospital Virgen de Las Nieves. Granada

⁽³⁾Unidad de Alergia y Neumología Infantil. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Dr. Peset. Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología. Facultad de Medicina y Odontología. Universidad de Valencia. Valencia

Mesa del Castillo M, Martínez-Cañavate AM, Tortajada-Girbés M. Inmunoterapia específica con alérgenos inhalantes en alergia respiratoria. *Protoc diagn ter pediatr*. 2019;2:87-102.



RESUMEN

Las enfermedades atópicas de las vías aéreas son un importante problema de salud en la población pediátrica por su alta prevalencia y cronicidad. La prevalencia del asma y la rinitis alérgica (RA) se ha incrementado las últimas décadas, presentando sibilantes hasta en un 12% de los niños de 6-7 años y del 14% a los 13-14 años, la RA tiene una prevalencia del 15%¹.

Está comprobada la progresión de la RA al asma bronquial, la incidencia de asma es tres veces mayor en quienes presentan RA alérgica (39 frente al 13%). Las bases del tratamiento son la evitación de alérgenos y otros desencadenantes, el control de los síntomas y la prevención de ellos mediante la modulación del sistema inmune induciendo tolerancia con inmunoterapia específica con alérgenos (ITA).

La ITA es el único tratamiento que modifica la historia natural de la sensibilización alérgica, busca conseguir la tolerancia inmune a los alérgenos clínicamente relevantes. Demostrada su eficacia y seguridad cuando se utiliza diagnóstico molecular y extractos de calidad. Es segura su administración en centros de salud, si bien deben consultar situaciones o circunstancias que modifican las pautas habituales. La vía sublingual con administración domiciliaria y misma eficacia que la vía subcutánea está cobrando fuerza actualmente tanto en el tratamiento de la RA como en el asma.

Palabras clave: inmunoterapia subcutánea; inmunoterapia sublingual; alérgenos; reacción adversa local; reacción adversa sistémica.

Allergen specific immunotherapy for respiratory diseases

ABSTRACT

The atopic respiratory diseases are an important and chronic health problem into a pediatrics populations. The allergic asthma and rhinitis prevalence have increased in recent years with 12% wheezing at 6-7 years, 14% at 13-14 years and 15% rhinitis (RA).

The progression of RA to bronchial asthma has been proven, the asthma incidence is three times higher in those with allergic RA (39% vs 13%). The bases of the treatment are the avoidance of allergens and other triggers, the control of the symptoms and the prevention of them by means of the modulation of the immune system inducing tolerance with specific Immunotherapy with allergens (ITA).

ITA is the only treatment that modifies the natural history of allergic sensitization, to achieve immune tolerance to clinically relevant allergens. Demonstrated efficacy and safety when molecular diagnosis of allergens is used, patient selection and quality extracts are used. Its administration in Health Centers is safe, although they should consult situations or circumstances that modify the habitual guidelines. The sublingual route with home administration and the same efficacy as the subcutaneous route is currently gaining strength both in the treatment of RA and in asthma.

Key works: subcutaneous immunotherapy; sublingual immunotherapy; allergens; local reactions; systemic reactions.

1. MECANISMO DE ACCIÓN DE LA INMUNOTERAPIA CON ALÉRGENOS

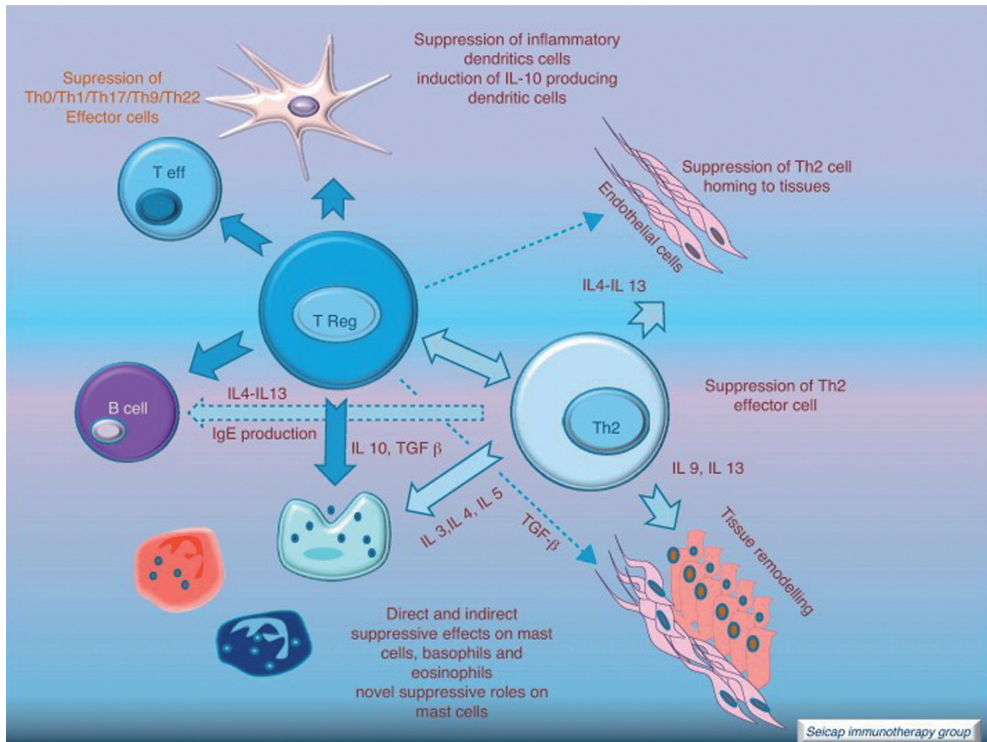
El objetivo de la ITA es conseguir la tolerancia inmune a los alérgenos responsables de la enfermedad respiratoria. La ITA induce la proliferación de linfocitos T reguladores (Treg) que controlan y disminuyen el fenotipo Th2, reequilibrando el conjunto de células y mediadores Th2 y no Th2 (**Figura 1**).

Estos Treg inducidos (iTreg) durante la inmunoterapia con alta dosis del alérgeno, producen linfocitos TregCD4+CD25+ con activación del factor de transcripción FOXP3. Estos iTreg, o Tr1, mediante el

factor de crecimiento transformante β (TGF- β) y la IL-10, suprimen la actividad y la persistencia de las células Th2 y B memoria, de las células efectoras y los Th2 innatos. Con ello disminuyen las citoquinas proinflamatorias propias de las Th2 (IL-4, 5, y 13), aumentando los productos de los Th1 como el interferón γ . Las células B reguladoras (Breg) pueden ser inducidas para la síntesis de IL-10. La inmunoterapia conseguirá la tendencia a la tolerancia del alérgeno modificando mediante estos iTreg y Breg, suprimiendo la actividad y supervivencia de las células efectoras Th2.

Asimismo, se produce un incremento de las inmunoglobulinas IgG4 específicas frente al alér-

Figura 1. Función de la células Treg inducidas durante la inmunoterapia



Fuente: Álvaro M, Sancha J, Larramona H, Lucas JM, Mesa M, Tabar AI, *et al.* Allergen-specific immunotherapy: update on immunological mechanisms. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2013 Jul-Aug;41(4):265-72.

geno cuya acción bloqueante actúa a varios niveles: evita la unión del alérgeno a las IgE de las células efectoras, disminuyendo su activación, y a la IgE de las células dendríticas, disminuye la expresión facilitada por IgE y la aparición de nuevos Th2. También favorece la internalización de la inmunoglobulina E (IgE) unida a los mastocitos mediante la interacción con receptores de sIgG (FcγRIIB). La actividad bloqueante de la inmunoglobulina G4 (IgG4) se mantiene incluso tras declinar su producción al finalizar la inmunoterapia. Desde los 6 meses de ITA se puede observar mejoría paulatina de las manifestaciones clínicas, ahorro de medicación y mejoría

en los test cutáneos, al disminuir la reactividad de las células efectoras. Estos mecanismos se han demostrado tanto en la ITA vía subcutánea como en la ITA vía sublingual a dosis óptimas.

2. INDICACIONES DE LA INMUNOTERAPIA ESPECÍFICA CON ALERGENOS

La ITA debe utilizarse exclusivamente en enfermedades en las que se haya demostrado un mecanismo alérgico mediado por inmunoglobulina E (IgE). Por ello, además de demostrar una sensibilización alérgica mediante pruebas cutáneas o la determinación de IgE sérica espe-

cífica, hay que asegurarse que dicha sensibilización se correlacione con la clínica del paciente. Está indicado este tratamiento en RA que no se controla con el tratamiento farmacológico habitual, asma bronquial alérgica y alergia a veneno de himenópteros.

La ITA se prescribe normalmente a niños desde los 5 años. En menores de 5 años, al no existir contraindicación absoluta, cada caso debe ser considerado individualmente sopesando los beneficios y los riesgos.

La decisión de iniciar el tratamiento con ITA depende de varios factores, entre los que se incluyen:

- Disponibilidad de un extracto de alérgenos de alta calidad, estandarizados y con los que se haya demostrado una eficacia clínica.
- Preferencias del paciente o familiar responsable.
- Adherencia al tratamiento.
- Necesidad de otros tratamientos farmacológicos (antihistamínicos, corticoides, anti-leucotrienos).
- Grado de exposición del paciente a los alérgenos responsables.
- La respuesta a la evitación al alérgeno.
- Efectos adversos de los fármacos empleados.

Por supuesto, para que la ITA sea eficaz, es necesario determinar con precisión el alérgeno frente a los que el paciente está sensibilizado,

lo que implica la necesidad de realizar un diagnóstico preciso para seleccionar un extracto adecuado.

Una vez que el paciente es considerado candidato para recibir la ITA, se debe elegir entre su administración por vía subcutánea (extracto nativo o modificado) o sublingual (en gotas o comprimidos), de acuerdo con las siguientes recomendaciones:

- La inmunoterapia subcutánea (SCIT) está indicada en los siguientes casos:
 - Pacientes que presentan síntomas inducidos claramente por exposición a alérgenos.
 - Pacientes expuestos durante una temporada prolongada o que presentan síntomas inducidos por sucesivas estaciones de polen.
 - Pacientes con RA y asma bronquial durante el periodo de exposición máximo al alérgeno estacional.
 - Pacientes con RA o rinoconjuntivitis en los que los antihistamínicos H1 y las dosis moderadas de glucocorticoides tópicos no controlan los síntomas suficientemente.
 - Pacientes que no desean un tratamiento constante o a largo plazo con fármacos.
 - Pacientes en quienes la farmacoterapia provoca efectos secundarios.
- La inmunoterapia sublingual (SLIT) puede indicarse en los siguientes casos:

- Pacientes con RA, conjuntivitis o asma causados por la alergia al polen o los ácaros del polvo doméstico.
- Pacientes que no están controlados adecuadamente con la farmacoterapia convencional.
- Pacientes que han tenido reacciones sistémicas durante el tratamiento con SCIT.
- Pacientes que tienen problemas de cumplimiento con la SCIT o no la aceptan.

3. CONTRAINDICACIONES DE LA INMUNOTERAPIA ESPECÍFICA CON ALÉRGENOS

Este tratamiento está contraindicado en niños con asma parcialmente controlada (contraindicación relativa), asma grave mal controlada (contraindicación absoluta), enfermedades cardiovasculares (contraindicación relativa), tratamiento antineoplásico (contraindicación absoluta), inmunodeficiencias graves (contraindicación relativa) y enfermedades autoinmunes graves que no responden al tratamiento (contraindicación absoluta). En caso de reciente embarazo en adolescente con ITA en fase de mantenimiento no existe indicación de suspensión de esta.

4. DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO *IN VITRO*

El diagnóstico alergológico preciso mejora la indicación de la ITA, los beneficios clínicos y el coste-eficacia al seleccionar el alérgeno responsable y el candidato óptimo.

El diagnóstico de enfermedad alérgica se realiza mediante las pruebas cutáneas de *prick test* (SPT) (*in vivo*) o midiendo la inmunoglobulina E (IgE) específica (*in vitro*). La relevancia clínica de los alérgenos depende de factores como los niveles totales de IgE, de IgE específica o IgG y de que el niño esté sensibilizado a uno o varios grupos de alérgenos (mono- o polisensibilización). En general, a mayor valor de IgE específica frente a un alérgeno, mayor probabilidad de reacciones clínicamente significativas.

La mayoría de los extractos alergénicos usados en ITA contienen alérgenos mayores estandarizados, con variable cantidad de alérgenos menores. Los mejores resultados de eficacia de la ITA se obtienen en pacientes sensibilizados a alérgenos mayores solo de una fuente alérgica (genuinos) comparados con pacientes sensibilizados a alérgenos menores o los responsables de reacciones cruzadas.

4.1. Pruebas *in vitro*, IgE específica y diagnóstico molecular

Las pruebas *in vitro* miden la IgE circulante frente a un extracto completo o frente una molécula alérgica. Los niveles de IgE total se deben obtener siempre ya que repercuten en la especificidad y valor predictivo positivo.

Existen dos tipos de pruebas *in vitro*: 1) IgE específica frente a extractos completos de una fuente alérgica, y 2) IgE específica frente a componentes o moléculas alérgicas (diagnóstico molecular).

El diagnóstico molecular permite determinar la probabilidad de que la clínica del paciente sea debida a la exposición de diferentes fuentes

alérgicas basándose en el patrón de sensibilización. En pacientes sensibilizados a diferentes pólenes, el diagnóstico molecular mejora la capacidad de discriminar la verdadera sensibilización de la reactividad cruzada respecto a los resultados obtenidos mediante SPT o IgE frente a extractos completos. En estudios efectuados en niños con asma y rinitis por sensibilización a varios pólenes, hallan en muchos casos, sensibilización a proteínas de reactividad cruzada (Phl p 7 + Phl p 12- polcalcinas y profilinas) con negatividad para proteínas genuinas de polen de gramíneas (Phl p 1, Phl p 5) o de olivo (Ole e 1), lo cual se traduce a un cambio en la recomendación de la composición en la prescripción de la ITA.

Las guías actuales para el diagnóstico alérgico recomiendan una historia clínica exhaustiva seguida posteriormente de pruebas *in vivo* SPT o *in vitro* basadas en extracto completo. El diagnóstico molecular se aconseja cuando estas pruebas no son concluyentes o existe polisensibilización.

5. CONCEPTO DE PACIENTE MONOSENSIBLE-POLISENSIBLE. REACTIVIDAD CRUZADA ENTRE ALÉRGENOS

Los resultados de las pruebas diagnósticas (*in vivo* e *in vitro*) siempre se deben interpretar en el contexto de los síntomas clínicos del paciente, la edad, la exposición al alérgeno y el rendimiento de las pruebas diagnósticas (sensibilidad, especificidad, reproducibilidad). Los síntomas alérgicos debidos a la exposición a alérgenos pueden ser difíciles de interpretar, por ejemplo, alérgenos de polen y hongos pueden tener temporadas superpuestas, presencia de ácaros y mascotas en el domicilio.

5.1. Sensibilización frente a clínica alérgica

Los pacientes polisensibilizados no necesariamente tienen polialergia. La **polisensibilización** se define como sensibilización a más de dos alérgenos y cuando hay síntomas clínicos relacionados con estos alérgenos, se puede usar el término de **polialergia**.

En general, cuanto mayor es el nivel de IgE específica, mayor es la probabilidad de manifestaciones clínicas.

5.2. Sensibilización cruzada y cosensibilización

La sensibilización cruzada o reactividad cruzada ocurre cuando la misma IgE se une a varios alérgenos con características estructurales comunes. La reactividad cruzada de IgE ocurre a menudo entre:

- Moléculas de especies estrechamente relacionadas (por ejemplo, entre gramíneas), grupos homólogos.
- Panalérgenos: son proteínas bien conservadas con funciones similares presentes en especies taxonómicamente alejadas. Los panalérgenos relevantes para el diagnóstico de sensibilización a inhalantes son profilinas, polcalcinas y proteínas transportadoras de lípidos (LTP). Las profilinas y polcalcinas son la principal causa de reactividad cruzada en pruebas de diagnóstico basadas en extractos completos (tanto *in vivo* como *in vitro*) entre pólenes de gramíneas y oleáceas entre otros.
- Carbohidratos de reactividad cruzada (CCD): las moléculas no proteicas también pueden

Figura 2. Alérgenos relevantes en ITE¹.

AIT	Sensitization molecules	
	Good candidate	Probably not benefit
Mite	Der p 1 & 2 Der f 1 & 2 Lep d 2	Der p 10 (without Der p 1 & 2 and Der f 1 & 2)
Grass pollen	Phl p 5 (best candidate) & 1 Phl p 2, 6 & 11	Phl p 7 & 12 (without Phl p 1 & 5)
Olive tree	Ole e 1 (olive and ash areas) Ole e 7 & 9 (areas extensive olive crops)	Ole e 2
<i>Salsola sp.</i>	Sal k 1	
<i>Parietaria judaica</i>	Par j 1 & 2	
<i>Plantago sp.</i>	Pla l 1	
<i>Platanus acerifolia</i>	Pla a 1 & 2	Pla a 3
Cypress	Cup a 1	
<i>Betula sp.</i>	Bet v 1 (without Bet v 2 & 4)	Bet v 2 & 4
<i>Artemisia sp.</i>	Art v 1	Art v 3
<i>Ambrosia sp.</i>	Amb a 1	
<i>Alternaria alternata</i>	Alt a 1	Alt a 6
<i>Aspergillus fumigatus</i>	Asp f 1 & 3	Asp f 2, 4 & 6
Dog	Can f 1 (best candidate) Can f 2 & 5	Can f 3 & 6 (without Can f 1, 2 & 5)
Cat	Fel d 1 (best candidate) Fel d 2 & 4	Fel d 2 & 4 (without Fel d 1)
Horse	Equ c 1 (without Fel d 1 and Can f 1, 2 & 5)	Equ c 3

Se especifican los alérgenos más relevantes para la correcta prescripción de ITE. Consulta de alérgenos más relevantes en www.alergon.com.

inducir reactividad cruzada de IgE. Alrededor del 20% de los pacientes polisensibilizados a pólenes tienen IgE específica para los CCD.

La **cosensibilización** se produce cuando simultáneamente diferentes alérgenos no relacionados entre sí se unen a la IgE; es la sensibilización a más de una fuente proteica (por ejemplo, proteínas específicas del polen de olivo y gramíneas), es decir, sensibilidad genuina.

En pacientes polisensibilizados a pólenes, la determinación de SPT/IgE específica frente a proteínas de reactividad cruzada como profilinas (Phl p 12) y policalcinas (Phl p 7) sin sensibilización a proteínas genuinas podría resultar en ineficacia de la ITA. En cambio, si existe sensibilización a rPhl p 5/rPhl p 1 (gramíneas),

rPar j 2 (*Parietaria sp.*) o rOle e 1 (*Olea*) sugiere buenos resultados de eficacia de ITA.

Los alérgenos relevantes para ITA vienen descritos en la **Figura 2**.

5.3. Mezclas de alérgenos en inmunoterapia: polisensibilizados-polialérgicos

En el Consenso Nacional sobre el Diagnóstico y tratamiento del paciente polisensibilizado con alergia respiratoria (CONDOR)², se recomienda: 1) prescribir ITA solo si se identifican alérgenos relevantes; 2) no mezclar más de tres fuentes alérgicas distintas en el mismo extracto; 3) garantizar la concentración eficaz de cada alérgeno, y 4) evitar mezclar alérgenos con diferente actividad proteolítica en extractos nativos.

No deben mezclarse venenos de himenópteros con otros alérgenos. Tampoco deben mezclarse venenos de diferentes géneros.

5.4. Variabilidad geográfica española

El perfil de sensibilización a aeroalérgenos y la expresión de la enfermedad son distintos según el área geográfica y dependen de la exposición local y a las diferencias genéticas de los individuos.

En la **Figura 3** se exponen las diferentes áreas de sensibilización.

6. TIPOS DE ITA: EXTRACTOS, VÍAS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

6.1. Tipos de extractos

Los extractos alérgenicos utilizados en ITA son de tres tipos: nativos, moleculares y modificados (alergoides/polimerizados). Los nativos incluyen la fuente alérgica completa sin modificar (alérgenos mayores, menores y otras proteínas no alérgicas), los moleculares incluyen una sola proteína que coincide con el alérgeno mayor y los modificados son extractos nativos completos en los que se ha atenuado su alergenicidad químicamente.

6.2. Vías de administración: subcutánea y sublingual

La inmunoterapia subcutánea es la forma clásica de administración y en la actualidad se considera el patrón oro. Sin embargo, el inconveniente de las frecuentes visitas para la administración del tratamiento, el malestar asociado a las inyecciones y la posibilidad de reacciones adversas ha motivado la investigación de vías alternativas,

destacando por el número de trabajos publicados, la inmunoterapia sublingual (SLIT).

En la última década se han comercializado dos productos de SLIT administrados en forma de comprimidos liofilizados. Ambos son las primeras vacunas de inmunoterapia registradas a nivel internacional, cumpliendo con los máximos requisitos en cuanto a medicina basada en la evidencia respecto a eficacia y tolerabilidad y de la farmacopea.

En la **Tabla 1** se describen los tipos de extractos y vías de administración.

6.3. Pautas de administración: pautas con inmunoterapia subcutánea y con sublingual en gotas

La ITA se administra en dos fases: fase de inicio o incremento de dosis y fase de mantenimiento con una dosis fija a intervalos entre 4 y 6 semanas.

Fase de inicio o incremento de dosis: administración de dosis crecientes a intervalos variables hasta llegar a la dosis máxima u óptima. Existen varias formas:

1. **Pauta convencional:** se utiliza clásicamente con extractos nativos DEPOT, se comienza con dosis muy diluidas de alérgeno a intervalos semanales, durante aproximadamente 4-16 semanas según la formulación del extracto. La dosis de alérgeno de inicio suele ser de 5000 a 10 000 menor que la dosis de mantenimiento. Confieren buena seguridad y la tasa de RS (reacción sistémica) es casi despreciable. Con extractos de alérgenos modificados (alergoides) las pautas de inicio son mucho más cortas, ya que confieren mayor

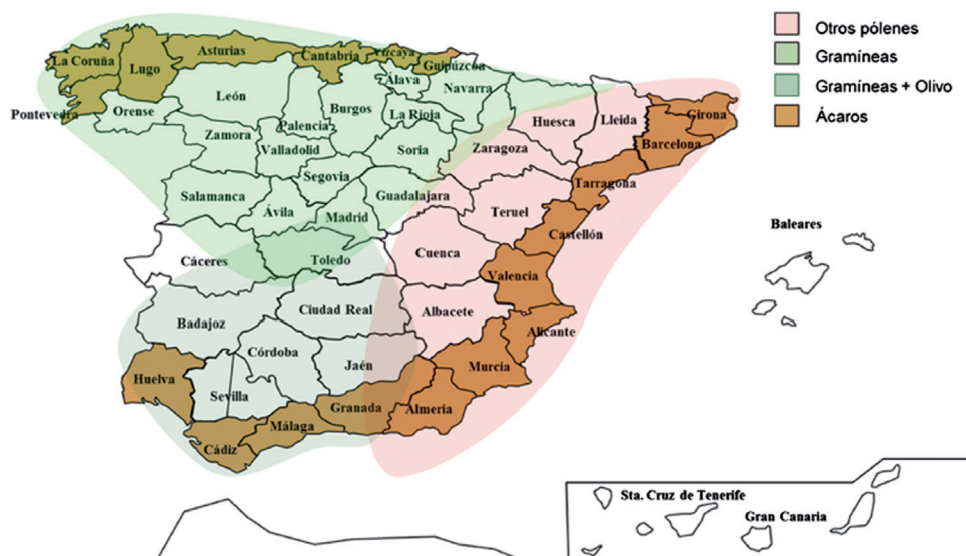
Figura 3. Variabilidad geográfica española, áreas de exposición a aeroalérgenos²

Figure 3 Main geographical areas based on patients' sensitisation profile.

Tabla 1. Tipos de extractos y rutas de administración

Vías de administración	Alérgenos	Vehiculante	Observaciones
Subcutánea (SCIT)	Nativos (fuentes completas, incluye alérgenos mayores y menores)	Acuosos	Desuso por alta Incidencia RAM
		DEPOT (hidróxido al, fosfato cálcico o tirosina)	Más utilizados Más documentados Mucha experiencia
	Moleculares (solo alérgeno mayor)		Alt1 (<i>Alternaria</i>)
	Modificados-alergoides (polímeros complejos de alérgenos)		Mejor seguridad
Sublingual (SLIT)	Nativos	Líquida	Muy utilizados Mejor seguridad
	Nativos	Comprimidos (dosis fija)	Liofilizados Mejor seguridad

seguridad, llegando, en algunos productos, a solo dos dosis de inicio y posteriormente la dosis óptima recomendada por el fabricante.

2. **Pauta clúster:** se administran, por lo general, dos dosis por visita con intervalos semanales, y en 2-4 semanas se llega a la dosis óptima de mantenimiento. Su objetivo es acortar el tiempo de la fase de inicio convencional. Se suele comenzar con el vial de media concentración o el de mayor concentración directamente. Diferentes estudios^{3,4} han mostrado que la incidencia de RS es ligeramente superior a las pautas convencionales por lo que deben ser administradas en unidades de ITA con experiencia y no en centros de salud.
3. **Las pautas ultrarrápidas (*rush* y *ultrarush*)** son pautas muy aceleradas en las que se administran todas las dosis de inicio en 1-6 días, llegando en una semana a la dosis máxima-óptima. Estas pautas se han ensayado en SCIT con extractos modificados y con extractos nativos (veneno de himenópteros) y con SLIT. La seguridad de estas pautas varía de unos estudios a otros, si bien la mayoría de los autores⁵ coinciden en que es necesario administrarlas con premedicación (antihistamínicos, montelukast) y en unidades experimentadas de ITA.

Con SLIT en comprimidos (gramíneas y ácaros) no hay pauta de incremento de dosis, su dosis es fija y se administran diariamente durante todo el tratamiento.

Fase de mantenimiento: en SCIT, la pauta de mantenimiento es una dosis fija, que debe coincidir con la dosis óptima a intervalos de 4-6 semanas, con una duración que habitualmente oscila entre 3 y 5 años. Las pautas de

mantenimiento con SLIT varían desde intervalos de una dosis diaria a tres a la semana con la misma seguridad y efectividad, administradas en domicilio. La SLIT en comprimidos deben administrarse diariamente, por lo que carecen de fase de inicio ya que su dosis es fija.

Pautas precoestacionales (pólenes): en las pautas precoestacionales la fase de inicio se realiza antes de la estación polínica y se continua hasta el fin de esta, iniciando de nuevo la siguiente temporada.

Pautas coestacionales: tras la fase de inicio, que se puede realizar en cualquier momento del año, se mantiene la dosis de mantenimiento con un intervalo de 4-6 semanas durante todo el año, durante 3-5 años, de este modo, en ningún momento se vuelve a iniciar el tratamiento y el niño se mantiene con dosis máxima eficaz durante todo el periodo.

Ambos regímenes han mostrado eficacia, si bien suelen elegirse las pautas precoestacionales para extracto de pólenes, sobre todo en SLIT, y pautas coestacionales para SCIT de alérgenos coestacionales (ácaros, hongos, animales e himenópteros) y también para SCIT de gramíneas, olivo y cupresáceas.

7. EFICACIA DE LA INMUNOTERAPIA

La inmunoterapia con alérgenos es eficaz y segura en el tratamiento de las enfermedades alérgicas respiratorias. La combinación del paciente adecuado con el extracto adecuado (de alta calidad) y la pauta hacen de este tratamiento una base imprescindible en la mejoría de los síntomas, calidad de vida y ahorro de medicación y en la modificación de la historia natural de la sensibilización alérgica.

En cuanto a la SCIT, la Guía Allergic Rhinitis and its Impact to Asthma (ARIA)^{6,7} recomienda considerar ITA en rinitis moderada-persistente en niños. En un metaanálisis⁸ con SCIT de pólenes con 2871 pacientes con RA se objetiva una reducción en la puntuación de sintomatología y ahorro de medicación con una *odds ratio* (OR) de -0,73 y -0,57 a favor de la ITA. Evaluando la magnitud del efecto, la SCIT fue equivalente a la eficacia del glucocorticoide nasal, si bien se concluye que ambos tratamientos sumados obtendrían máxima eficacia, teniendo en cuenta que la ITA modifica inmunológicamente la respuesta al alérgeno y el corticoide no.

Cuando se evalúa la RA con asma bronquial alérgica, la Guía GEMA⁹ recomienda el uso de SCIT en pacientes con asma alérgico desde el escalón 2-3.

Numerosos metaanálisis señalan mejoría de los síntomas, ahorro de la medicación de base y calidad de vida; sin embargo, en pocos estudios se demuestra significación estadística en cuanto a la mejoría de la función pulmonar. En una revisión de la Cochrane en el 2011¹¹ incluye 88 estudios (70 de ellos aleatorizados controlados con placebo) concluyendo reducción significativa de los síntomas y ahorro de medicación.

En cuanto al asma bronquial, en estudios exclusivamente pediátricos se pone de manifiesto el ahorro de medicación e incluso posterior a la discontinuidad de esta, así como la capacidad para detener la progresión del asma de etiología alérgica.

En un estudio prospectivo¹¹ que compara SCIT con corticoides inhalados (ICS) durante un año, afirman que el grupo activo (SCIT) presenta menos exacerbaciones y mejoría

de la función pulmonar que el grupo con ICS. Otro grupo¹² efectúa un estudio a largo plazo con SCIT de ácaros en niños con RA y asma bronquial, mostrando una remisión de los síntomas de asma bronquial en el 50% de los niños al tercer año de tratamiento y del 54% a los 5 años frente al grupo control (remisión del asma del 3,3%).

Cuando se evalúa la SLIT, en un metaanálisis¹³ de 10 estudios aleatorizados con SLIT comprimidos de gramíneas y ácaros con RA reportan que los primeros se pueden igualar en eficacia a los corticoides nasales y que la SLIT con ácaros es superior a cualquier tratamiento (corticoides nasales, antihistamínicos y montelukast). Otros estudios¹⁴ con 300 pacientes (90% de polisensibilizados) con SLIT comprimidos de gramíneas con una dosis de 15 µg Phl p5 se observa una mejoría en las escalas de síntomas de hasta un 26% en el grupo activo y otro con 1482 pacientes con SLIT comprimidos de ácaros¹⁵ publican un 17% de mejoría respecto a la medicación habitual. Estos resultados han permitido que la SLIT comprimidos haya sido registrada como medicamento e incluida en las principales guías de actuación tanto en RA como en asma bronquial (ARIA⁷, GINA¹⁶, GEMA⁹).

En conclusión, la incorporación de la ITE a la medicación farmacológica en la RA y en el asma bronquial alérgico ha demostrado ser efectiva en cuanto a la reducción de la sintomatología, de la medicación y número de exacerbaciones.

8. SEGURIDAD DE LA ITA

La ITA ha demostrado ser segura; su seguridad varía dependiendo de múltiples factores.

Diferentes estudios³ con SCIT estiman incidencias de reacciones sistémicas (RS) entre 0,1% y 1,56% por dosis administrada. Las reacciones anafilácticas se estimaron en 3 por millón de dosis y en pacientes con factores de riesgo (asma bronquial y fase de inicio). La mayoría de las RS ocurren en los primeros 30 minutos de su administración y en la fase de inicio.

La vía sublingual es más segura que la subcutánea. De hecho, la mayoría de los tratamientos son administrados en el domicilio. Las reacciones más frecuentes con SLIT son locales (prurito oral y edema leve local) y generalmente se producen en los primeros días de la administración.

En muchos estudios se señala que las infecciones, lesiones de la mucosa oral o extracciones dentarias aumentan la tasa de reacciones locales (RL).

En las Figuras 4 y 5 se exponen la gradación de reacciones locales y sistémicas según la WAO

Factores de riesgo de reacciones sistémicas: dependientes de los pacientes, extractos y personal y lugar de administración:

8.1. Factores dependientes de los pacientes

- **Edad:** no hay más incidencia de RS en niños que en adultos si bien en niños menores de 5 años hay que individualizar.

Figura 4. Gradación de reacciones sistémicas con SCIT

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Symptom(s)/sign(s) of 1 organ system present*	Symptom(s)/sign(s) of more than 1 organ system present	Lower respiratory	Lower or upper respiratory	Death
Cutaneous Generalized pruritus, urticaria, flushing, or sensation of heat or warmth	or Lower respiratory Asthma: cough, wheezing, shortness of breath (eg, less than 40% PEF or FEV ₁)	Asthma (eg, 40% PEF or FEV ₁ drop NOT responding to an inhaled bronchodilator)	Respiratory failure with or without loss of consciousness	
or Angioedema (not laryngeal, tongue or uvular)	or Asthma: cough, wheezing, shortness of breath (eg, less than 40% PEF or FEV ₁)	or Upper respiratory Laryngeal, uvula, or tongue edema with or without stridor	or Cardiovascular Hypotension with or without loss of consciousness	
or Upper respiratory Rhinitis - (eg, sneezing, rhinorrhea, nasal pruritus and/or nasal congestion)	Gastrointestinal Abdominal cramps, vomiting, or diarrhea			
or Throat-clearing (itchy throat)	or Other Uterine cramps			
or Cough perceived to originate in the upper airway, not the lung, larynx, or trachea				
or Conjunctival Erythema, pruritus or tearing				
Other Nausea, metallic taste, or headache				

Fuente: Cox L, Larenas-Linnemann D, Lockey RF, Passalacqua G. Speaking the same language: The World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System. J Allergy Clin Immunol. 2010 Mar;125(3):569-74.74 e1-74 e7.

Figura 5. Gradación de las Reacciones locales con SLIT

Symptom/sign	Grade 1: Mild	Grade 2: Moderate	Grade 3: Severe	Unknown severity
Pruritus/swelling of mouth, tongue, or lip; throat irritation, nausea, abdominal pain, vomiting, diarrhea, heartburn, or uvular edema	<ul style="list-style-type: none"> • Not troublesome AND • No symptomatic treatment required AND • No discontinuation of SLIT because of local side effects 	<ul style="list-style-type: none"> • Troublesome OR • Requires symptomatic treatment AND • No discontinuation of SLIT because of local side effects 	<ul style="list-style-type: none"> • Grade 2 AND • SLIT discontinued because of local side effects 	Treatment is discontinued, but there is no subjective, objective, or both description of severity from the patient/physician

Fuente: Passalacqua G, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, Canonica GW, Casale TB, Cox L, *et al.* Grading local side effects of sublingual immunotherapy for respiratory allergy: speaking the same language. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Jul;132(1):93-8.

- **Asma bronquial no controlado:** el asma bronquial no controlado es un factor de riesgo de RS en SCIT³ con un OR de 12,1 (2,6-61,0; $p < 0,001$) en pacientes con asma parcialmente controlada y de 37,4 (5,7-251,1; $p < 0,001$) en mal controlados. Otros estudios con 21 022 dosis administradas observan una fuerte asociación entre el asma no controlada y el riesgo de RS graves. Se recomienda posponer la administración de ITA si el niño presenta reagudización de su asma.
- **Reacciones locales previas:** las RL previas no aumentan el riesgo de RS, por lo que no se recomienda ajuste de dosis.
- **Reacciones sistémicas previas:** debido a que la mayoría de las RS se producen en los primeros 30 minutos, todos los pacientes deben permanecer 30 minutos en observación tras la dosis. En la práctica diaria se debe ajustar la dosis tras una RS por riesgo de recurrencia, pero solo en fase de inicio y no en mantenimiento. Los antihistamínicos reducen la frecuencia de RS observándose en pautas clúster y *rush*, en ITA con extractos de veneno de himenópteros y pólenes, en fase de inicio.
- **Comorbilidades:** no es recomendable administrar la ITA en los siguientes 10 días a

vacunación con virus inactivados, tampoco se deben administrar en caso de fiebre, en niños inmunodeprimidos ni en enfermedades cardiovasculares graves en las que la administración de adrenalina pueda empeorar su enfermedad de base.

8.2. Factores dependientes del extracto

Solo se deben administrar extractos de calidad contrastada con alérgenos estandarizados. Los extractos modificados alergoides tienen menor tasa de RS que los extractos con alérgeno nativo. Asimismo, la vía sublingual formulada con alérgeno nativo es la más segura a pesar de las RL.

Respecto a la composición del extracto, en una revisión de RAM pediátrica³ europea se señala que los extractos más seguros fueron los de ácaros y en los que se aprecia mayor tasa de RS son los extractos SCIT de pólenes, sin observarse más RS en la ITA con mezcla de pólenes.

8.3. Factores dependientes de las pautas de administración

- **Pautas aceleradas (clúster, *rush* y *ultrarush*) frente a pautas convencionales con SCIT:** numerosos estudios han mostrado que las pautas clúster son seguras y la incidencia

de RS es similar o ligeramente superior que en las pautas de inicio convencionales. En cuanto a las pautas muy aceleradas (*rush* y *ultrarush*), sí parece que presentan mayor número de RS que las pautas clúster y las convencionales con extractos de aeroalérgenos, y estas disminuyen administrando premedicación con antihistamínicos.

- **Pautas aceleradas con SLIT:** como se ha mencionado anteriormente, la vía sublingual es segura, pero presenta RL frecuentemente en la fase de inicio. Respecto a las tabletas sublinguales diferentes estudios, con muestras similares, se observa hasta un 87% de RL. Si bien todos ellos concluyen que las RL son pasajeras y la incidencia de abandono oscila entre un 5 y un 2%.

8.4. Factores dependientes del personal y lugar de administración

Se establece una evidencia A de bajo riesgo de RS cuando la ITA es administrada por personal entrenado y en lugar adecuado. Los errores de administración y un tardío diagnóstico de posibles anafilaxias se han identificado como factores de riesgo.

En la **Tabla 2** se exponen los factores de riesgo para reacciones sistémicas.

Tabla 2. Resumen de factores de riesgo de reacciones sistémicas

Dependientes del paciente	Asma no controlada RS previas en fase de inicio
Dependientes de la pauta	Pautas <i>rush</i> y <i>ultrarush</i> sin premedicación Retrasos en la administración
Factores dependientes del lugar y personal no entrenado	

9. AJUSTES DE DOSIS

En las **Tablas 3 y 4** se especifican las recomendaciones de modificaciones de dosis por diferentes circunstancias.

Ajuste con nuevo vial: no existe recomendación de ajuste de dosis cuando se inicia un nuevo vial, ya que, con extractos estandarizados, no se ha observado mayor incidencia de reacciones adversas.

En la bibliografía se referencia en PDF un taller de ITA¹⁷.

Tabla 3. Recomendaciones de ajuste de dosis por retrasos

	SCIT	SLIT
Iniciación	2 semanas: repetir la dosis anterior. >2 semanas: disminuir 0,2 ml del volumen por cada semana atrasada desde la última dosis tolerada	<7 días: no se ajusta 7-15 días: reducir 1 gota/pulsación por cada 5 días de retraso >15 días: reiniciar
Mantenimiento	8 semanas: no ajustar, misma dosis >8 semanas: reducir 0,2 ml del volumen cada 15 días de retraso	2-4 semanas: reducir 1 gota/pulsación por cada semana de retraso >5 semanas: reiniciar

Fuente: SEAIC. Inmunoterapia con alérgenos en el tratamiento de las enfermedades alérgicas. Comité de Inmunoterapia. Barcelona: Esmon Pharma; 2011.

Tabla 4. Recomendaciones de ajustes de dosis

Retrasar la administración	Ajustar la dosis	No ajustar la dosis
Broncoespasmo agudo Fiebre Vacunación de virus inactivados los 10 días antes Infecciones o lesiones en mucosa oral (solo SLIT)	RS previa en fase de inicio Retrasos	RL RS en mantenimiento Polisensibilización Nuevo vial Época polínica

BIBLIOGRAFÍA

1. Tortajada-Girbés M, Mesa del Castillo M, Larramona H, Lucas JM, Álvaro M, Tabar AI, *et al.* Evidence in immunotherapy for paediatric respiratory allergy: Advances and recommendations. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2016;44(Suppl 1):1-32.
2. Vidal C, Enrique E, Gonzalo A, Moreno C, Tabar AI. Diagnosis and allergen immunotherapy treatment of polysensitized patients with respiratory allergy in Spain: an Allergist consensus. *Clin Translat Allergy*. 2014;4:36
3. Rodríguez del Río P, Vidal C, Just J, Tabar AI, Sanchez-Machin I, Eberle P, *et al.* The European Survey on Adverse Systemic Reaction in Allergen Immunotherapy (EASSI). A paediatric assesment. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28:60-70.
4. Serrano P, Justicia JL, Sánchez C, Cimarra M, Fernández-Tavora L, Orovitg A, *et al.* Systemic tolerability of specific subcutaneous immunotherapy with index-of-reactivity-standardized allergen extracts administered using clustered regimens: a retrospective, observational, multicenter study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009 Mar;102(3):247-52.
5. Cardona R, López E, Beltran J, Sánchez J. Safety of immunotherapy in patients with rhinitis, asthma or atopic dermatitis using an ultra-rush buildup. A retrospective study. *Allergol Immunopathol*. 2014 Mar-Apr;42(2):90-5.
6. 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;126:466-76.
7. Bousquet J, Schunemann HJ, Samolinski B, Demoly P, BaenaCagnani CE, Bachert C, *et al.* Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:1049-62.
8. Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;1:CD001936.
9. Guía Española para el Manejo del Asma 2018 (GEMA 4.3) [en línea] [consultado el 20/06/2019]. Disponible en: www.gemasma.com
10. Calderón MA, Casale TB, Togias A, Bousquet J, Durham SR, Demoly P. Allergen-specific immunotherapy for respiratory allergies: from meta-analysis to registration and beyond. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(1):30-8.
11. Chen ZG, Li M, Chen YF, Ji JZ, Li YT, Chen W, *et al.* Effects of dermatophagoides pteronyssinus allergenspecific immunotherapy on the serum inter-

- leukin-13 and pulmonary functions in asthmatic children. *Chin Med J (Engl)*. 2009;122:1157-61.
12. Arroabarren E, Tabar AI, Echechipia S, Cambra K, García BE, Álvarez-Puebla MJ. Optimal duration of allergen immunotherapy in children with dust mite respiratory allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26:34-41.
 13. Calderón MA, Penagos A, Sheikh A, Canonica W, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic conjunctivitis: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy*. 2011;41:1263-72.
 14. Durham SR, Creticos PS, Nelson HS, Li Z, Kaur A, Meltzer EO, *et al*. Treatment effect of sublingual immunotherapy tablets and pharmacotherapies for seasonal and perennial allergic rhinitis: pooled analyses. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138:1081-1088.e4.
 15. Mosbech H, Deckelmann R, de Blay F, Pastorello EA, Trebas-Pietras E, Andres LP, *et al*. Standardized quality (SQ) house dust mite sublingual immunotherapy Tablet (ALK) reduced inhaled corticosteroid use while maintaining asthma control: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:568-75.e7.
 16. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. National Heart, Lung and Blood Institute. National Institutes of Health, Bethesda. Online Appendix 2018 [en línea] [consultado el 20/06/2019]. Disponible en: www.ginasthma.org
 17. Inmunoterapia. En: Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica [en línea] [consultado el 20/06/2019]. Disponible en: http://www.seicap.es/taller-de-inmunoterapia-para-m%C3%A9dicos_48972.pdf