

# Informe de la O.M.S.

## Inmunoterapia con alergenios: Vacunas terapéuticas para las enfermedades alérgicas

*Adaptación para Atención Primaria*

Autores:

DR. FERNANDO PÉREZ ESCANILLA (*SEMG*)

DRA. ISABEL RAMÍREZ RUEDA (*SEMERGEN*)

DR. JENARO HERNÁNDEZ PEÑA (*Secretario del Comité de Inmunoterapia SEAIC*)



Editado en Madrid  
Octubre de 1999



<b>1. Prólogo</b>	<b>4</b>	6.4.5. Inmunoterapia con otras vacunas	19
<b>2. Introducción</b>	<b>5</b>	6.4.6. Meta-análisis sobre la eficacia de la inmunoterapia	19
<b>3. Mecanismo de acción de la inmunoterapia con vacunas alergénicas</b>	<b>6</b>	6.4.7. Eficacia a largo plazo de la inmunoterapia	20
<b>4. Indicaciones de Inmunoterapia</b>	<b>7</b>	<b>7. Seguridad de la inmunoterapia subcutánea</b>	<b>23</b>
4.1. Introducción	7	7.1. Factores de riesgo basados en reacciones sistémicas no mortales	23
4.2. Inmunoterapia para la sensibilidad al veneno de himenópteros	7	7.2. Factores de riesgo basados en reacciones mortales	24
4.2.1. Indicaciones generales	7	7.3. Factores de riesgo en inmunoterapia	24
4.2.2. Inmunoterapia con venenos en situaciones especiales	8	7.4. Precauciones en inmunoterapia	25
4.3. Inmunoterapia subcutánea con alérgenos inhalados	9	7.5. Conclusión	25
4.3.1. Consideraciones generales	9	<b>8. Inmunoterapia alternativa</b>	<b>26</b>
4.3.2. Indicaciones terapéuticas	10	8.1. Vía oral	26
4.4. Inmunoterapia subcutánea con otros alérgenos	11	8.2. Vía nasal	26
4.5. Seguimiento de la inmunoterapia	11	8.3. Vía bronquial	26
<b>5. Contraindicaciones de la inmunoterapia</b>	<b>12</b>	8.4. Vía sublingual	26
5.1. Contraindicaciones absolutas	12	<b>9. Conclusiones</b>	<b>29</b>
5.2. Contraindicaciones relativas	12	<b>10. Bibliografía</b>	<b>30</b>
<b>6. Eficacia de la inmunoterapia subcutánea</b>	<b>13</b>	<b>Habilidades prácticas en el día a día de las vacunas alergénicas</b>	<b>39</b>
6.1. Introducción	13	a. Selección del paciente y del extracto alérgico adecuado	41
6.2. Objetivos	13	a.1. Selección del paciente candidato a recibir inmunoterapia	41
6.2.1. Tratamiento curativo	13	a.2. Elección del extracto alérgico adecuado	41
6.2.2. Tratamiento preventivo	15	a.3. Mezclas de alérgenos	42
6.3. Inmunoterapia con veneno de himenópteros	15	b. Manejo práctico de las vacunas alergénicas	42
6.4. Inmunoterapia con alérgenos inhalados	15	b.1. Reacciones adversas. Su tratamiento	45
6.4.1. Inmunoterapia en la alergia al polen	15	b.1.2. Reacciones sistémicas	45
6.4.2. Inmunoterapia en la alergia a los ácaros del polvo doméstico	19	b.2. Inmunoterapia y embarazo	47
6.4.3. Inmunoterapia para alergia a proteínas de animales	19	c. Necesidad de colaboración entre asistencia primaria y asistencia especializada	48
6.4.4. Inmunoterapia para la alergia a hongos	19		

# 1 prólogo

En enero de 1997 se celebró en la sede de la OMS en Ginebra una Conferencia de Consenso entre expertos para redactar una normativa internacional sobre inmunoterapia con alérgenos. Su objetivo era mejorar la comprensión de las bases científicas y uso racional de la inmunoterapia con alérgenos así como la seguridad de este tipo de tratamientos.

Se decidió cambiar la terminología histórica de “extracto alérgico” por la de “vacuna alérgica” porque muchas de estas vacunas alérgicas utilizadas en la inmunoterapia con alérgenos ya no son extractos crudos, sino que están definidos en unidades biológicas y/o en microgramos de alérgeno mayoritario.

De esa normativa aprobada, el presente documento es una adaptación para la medicina general y de familia con comentarios del mayor interés para el médico práctico.

## Abreviaturas

- AAAAI:** Academia Americana de Alergia, Asma e Inmunología.
- ACAAI:** Colegio Americano de Alergia, Asma e Inmunología.
- AU:** Unidades de Alergia.
- BAU:** Unidades bioequivalentes de Alergia.
- BU:** Unidades biológicas.
- CBER:** Centro de Investigación y Evaluación Biológica.
- EAACI:** Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica.
- ESPACI:** Sociedad Europea de Alergia Pediátrica e Inmunología Clínica.
- EU:** Unión Europea.
- IAACI:** Asociación Internacional de Alergia e Inmunología Clínica.
- IU:** Unidades Internacionales.
- IUIS:** Unión Internacional de Sociedades de Inmunología.

## 2 introducción

La inmunoterapia con alérgenos consiste en administrar cantidades gradualmente crecientes de un extracto alérgico a un sujeto alérgico para mejorar la sintomatología causada por la exposición posterior al alérgeno causante.

La inmunoterapia es un tratamiento eficaz en los pacientes con rinoconjuntivitis alérgica estacional o perenne y asma; aceptándose igualmente desde hace más de 20 años que, realizada con veneno de himenópteros, es el tratamiento de elección para las reacciones sistémicas inducidas por las picaduras de estos insectos.

Las vacunas se utilizan en medicina como modificadores de la respuesta inmunológica. Así también sucede con la inmunoterapia con alérgenos. El conocimiento adquirido de los estudios sobre los mecanismos de la alergia, tales como la importancia de las células Th1 y Th2, la regulación de la respuesta inmune por las citoquinas y la inhibición específica o ablación de la respuesta inmune patogénica por medio de la inducción de la tolerancia, puede ser aplicable tanto a una gran variedad de enfermedades alérgicas como inmunológicas. Esto es especialmente cierto en enfermedades autoinmunes como la diabetes mellitus juvenil y la esclerosis múltiple. Por lo tanto, los conceptos utilizados y los datos científicos que apoyan el uso de la inmunoterapia con alérgenos para tratar las enfermedades alérgicas están siendo hoy día aplicados científicamente para otras enfermedades inmunológicas.

Por todo ello, el equipo de expertos tituló su Artículo de Opinión como "Inmunoterapia con alérgenos. Vacunas terapéuticas para enfermedades alérgicas"; para indicar que las vacunas (extractos alérgicos) que modifican o regulan la respuesta inmune en las enfermedades alérgicas son parte de

esta amplia categoría de tratamientos que se utilizan en la actualidad.

La inmunoterapia con vacunas alérgicas es el único tratamiento que puede alterar el curso natural de las enfermedades alérgicas, y también puede impedir el desarrollo de asma en los pacientes con rinitis alérgica.

Se están investigando actualmente nuevas vías de administración de la inmunoterapia. La administración nasal, sublingual u oral, utilizando altas dosis de vacunas alérgicas pueden llegar a ser unas vías de administración igual de eficaces y más sencillas y seguras. Además, las nuevas tecnologías y conocimientos de los mecanismos básicos de las enfermedades alérgicas pueden alterar completamente el modo en que se utilice la inmunoterapia con alérgenos en el futuro.

Médicos y científicos de distintas partes del mundo acordaron en la sede de la OMS en Ginebra, revisar las bases científicas e indicaciones de la inmunoterapia con alérgenos así como las nuevas formas de terapia que se están investigando en el momento actual; información que se pretende transmitir en el presente documento adaptado a la Medicina General y de Familia.

### 3 mecanismo de acción de la inmunoterapia con vacunas alergénicas

Las principales características de la inflamación alérgica en el hombre son la activación de los mastocitos y basófilos dependiente de la IgE y la eosinofilia tisular, en la cual las citoquinas desempeñan un papel principal.

Al producirse la interacción del antígeno con las moléculas de IgE antígeno-específicas unidas a los receptores Fc $\epsilon$ RI (de alta afinidad) de la superficie de los mastocitos o a los Fc $\epsilon$ RII (de baja afinidad) de los macrófagos, se inicia la cascada de fenómenos desencadenantes de la reacción de hipersensibilidad inmediata tipo I caracterizada por una fase inmediata, seguida a las 4 - 6 horas de una fase tardía que es la directamente responsable del desarrollo de la enfermedad alérgica.

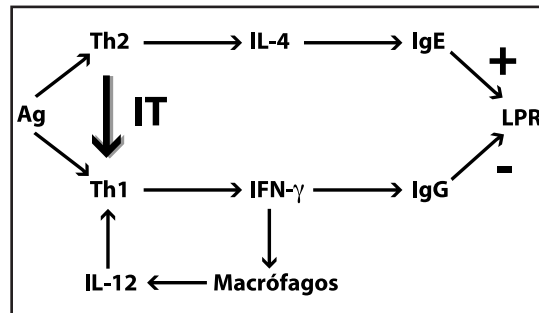
Tras la presentación y reconocimiento positivo del antígeno por el sistema mayor de histocompatibilidad del paciente alérgico, se activa una célula T cooperadora tipo CD $_4$ + (Th $_2$ ), productora de IL-3, IL-4 e IL-5, así como del factor estimulador de las colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), siendo por ello una célula que colabora activamente en la síntesis de IgE.

Los estudios celulares de sangre periférica realizados en sujetos sanos, no alérgicos, muestran que las células CD $_4$ + predominantes son del subtipo Th $_1$ , productoras de IL-2, IL-3, IFN- $\gamma$ , y GM-CSF.

Tras el tratamiento con vacunas alergénicas, en los pacientes alérgicos se observa una disminución tanto del infiltrado de linfocitos T como del patrón de las linfoquinas producidas por los mismos (disminución de IL-4 e IL-5 con mayor producción de IFN- $\gamma$ ), lo que se traduce en un predominio de las células Th $_1$  sobre las Th $_2$ . Esta disminución en el predominio de las células Th $_2$  trae consigo la disminución en la síntesis de IL-4 y, por tanto, de IgE dependiente de la misma, así como igualmente, la disminución de la activación de los mastocitos secundaria a la acción de la IL-3 producida por los linfocitos Th $_2$ .

Los diversos estudios realizados por el grupo de Durham sobre 40 pacientes tratados con un extracto alérgico de gramíneas les llevó a concluir que el predominio celular de los linfocitos Th $_1$  puede estar relacionado con la actividad de la IL-12, producida sobre todo por los macrófagos tisulares activados y que el IFN- $\gamma$  producido por estas células va a actuar (Fig.1) tanto inhibiendo la síntesis de IgE dependiente de la IL-4, como induciendo la síntesis de anticuerpos específicos bloqueantes de tipo IgG $_4$ .

FIGURA 1



Mecanismo de acción de las vacunas alergénicas.

Este mecanismo asociado a otros efectos de la inmunoterapia con vacunas alergénicas determina el bloqueo de la fase tardía de la reacción de hipersensibilidad mediada por IgE necesario para detener la evolución natural de la enfermedad hacia un estadio irreversible, al que ya nos hemos referido con anterioridad. Entre dichos efectos se deben destacar:

- 1º aumento de la síntesis de IgG bloqueante específica (IgG $_4$ );
- 2º síntesis de células CD $_8$ + antígeno específicas (supresoras);
- 3º aumento de la estabilidad de las membranas de las células efectoras;
- 4º disminución de la hiperreactividad específica e inespecífica.

## 4. 1. Introducción

La inmunoterapia con veneno de himenópteros es el único tratamiento eficaz para la prevención de la anafilaxia inducida por la picadura de estos insectos. La inmunoterapia con alérgenos inhalados disminuye los síntomas y/o las necesidades de medicación en los pacientes con asma y rinoconjuntivitis alérgicas.

Actualmente, no se utiliza la inmunoterapia para tratar la alergia a alimentos. Los estudios tampoco han confirmado la eficacia de la misma en la dermatitis atópica<sup>342,343</sup>.

Los mecanismos de tratamiento de una anafilaxia inducida por medicamentos son diferentes que la inmunoterapia con alérgenos. Por lo tanto este tema no se discute en este documento.

La inmunoterapia específica debe ser prescrita por los especialistas, y administrada por médicos adiestrados en el tratamiento de la anafilaxia.

## 4. 2. Inmunoterapia para la sensibilidad al veneno de himenópteros

En los pacientes que han presentado una reacción sistémica, el cuidado preventivo estándar debería incluir:

- **1º** Información relativa a la evitación de las picaduras del insecto.
- **2º** Prescripción de un equipo de emergencia, que incluya adrenalina (a menos que esté medicamento contraindicada).
- **3º** Considerar la inmunoterapia al veneno.

## 4. 2.1. Indicaciones generales

- La historia de reacciones sistémicas severas asociadas con síntomas respiratorios y/o cardiovasculares, y una prueba diagnóstica positiva (prueba cutánea y/o IgE sérica específica) constituye una indicación absoluta para cualquier grupo de edad. Nunca se debería prescribir este medicamento sin documentar una alergia mediada por IgE.
- Los niños que hayan tenido reacciones sistémicas leves, caracterizadas solamente por síntomas de angioedema y urticaria leve, generalmente tienen un pronóstico favorable. La tasa de reacción por una nueva picadura es baja (10-20 %), y las reacciones suelen ser casi siempre del mismo grado leve de severidad, por lo que no se recomienda inmunoterapia con venenos en estos niños.
- Los adultos que presentan similares síntomas sistémicos leves parecen tener un pronóstico similar al referido en relación con los niños. En los EE.UU. se recomienda la inmunoterapia con venenos en estos casos, no así en Europa.
- Las reacciones locales importantes y otras reacciones poco frecuentes no son una indicación de inmunoterapia con venenos.

Todas estas indicaciones generales se resumen en la TABLA I.

La dosis de mantenimiento recomendada en general es 100 microgramos de veneno, que se corresponde con una o dos picaduras de abeja<sup>346</sup>, y probablemente más de una o dos picaduras de *Vespa*. Dosis de mantenimiento de hasta 200 microgramos pueden estar indicadas en apicultores sensibilizados a las abejas<sup>349</sup> y en los fracasos del tratamiento<sup>350</sup>. Además, es posible que dosis de mantenimiento mayores produzcan una pérdida de la sensibilización al veneno más rápida<sup>165</sup>.

**TABLA I**  
**Indicaciones de la inmunoterapia con venenos de himenópteros**

Tipo de reacción	Prueba diagnóstica PC y IgEs	Decisión para la inmunoterapia con veneno
Sistémica grave Síntomas respiratorios y cardiovasculares	Positiva Negativa	Si No
Leve o moderada Urticaria, angioedema, etc	Positiva	Habitualmente no, solo a personas muy expuestas con reacciones repetidas.
Local grande	Negativa Positiva Negativa	No No No
No habitual	Positiva Negativa	No No

PC: Prueba cutánea

IgEs: IgE sérica específica para veneno

En ausencia de la inmunoterapia con venenos, un 25 a 65 % de los pacientes con reacción sistémica presentarán otra reacción ante una nueva picadura.

#### 4. 2.2. Inmunoterapia con venenos en situaciones especiales

- Los apicultores son un colectivo de alto riesgo para alergias al veneno de abejas<sup>349</sup>. Se debe ofrecer la inmunoterapia con vacunas alergénicas de venenos a todos los apicultores con historia de una reacción anafiláctica, incluso cuando abandonan su profesión<sup>6</sup>. Llevar ropa protectora y tener a su disposición inmediata un equipo de emergencia son precauciones esenciales<sup>292</sup>.

- En los pacientes de edad avanzada, las reacciones alérgicas a las picaduras de himenópteros pueden ser más severas<sup>337</sup> y, aunque el riesgo de una nueva exposición es generalmente más bajo, la tasa de mortalidad es mayor que en niños y adultos jóvenes debido a las patologías cardiovasculares y/o respiratorias previas asociadas a este grupo de edad. Por lo tanto, la inmunoterapia con venenos estará indicada en los pacientes de edad avanzada con historia de reacciones sistémicas severas y pruebas diagnósticas positivas.
- El embarazo no se considera una contraindicación absoluta para la continuación de una inmunoterapia con venenos ya establecida y bien tolerada. Ahora bien, durante el mismo, no se debe comenzar este

tratamiento. Se recomienda su interrupción siempre que existan dudas por parte de la paciente sobre su continuación durante el embarazo.

- Durante la infancia las reacciones alérgicas graves son muy raras y los casos fatales casi desconocidos. Por ello, solamente en niños muy expuestos a picaduras y con reacciones graves, como es el caso de los hijos de los apicultores, se debe comenzar el tratamiento inmunoterápico antes de los 5 años. Este tratamiento deberá ser supervisado por un alergólogo pediátrico adiestrado en el manejo de las posibles reacciones adversas asociadas al tratamiento. A partir de los 5 años, las indicaciones para el inicio del tratamiento inmunoterápico con vacunas alérgicas serán las referidas con anterioridad.

### 4. 3. Inmunoterapia subcutánea con alergen inhalados

#### 4. 3. 1. Consideraciones generales

Las indicaciones terapéuticas de la inmunoterapia con vacunas alérgicas para el tratamiento de las enfermedades alérgicas etiológicamente relacionadas con los alergen inhalados, vienen definidas por la evidencia de la existencia de un mecanismo mediado por IgE (responsable de los síntomas padecidos por el paciente), que se deba a un agente etiológico (pólenes, epitelios de animales, ácaros parásitos del polvo doméstico y hongos ambientales), frente al que contemos con un extracto alérgico adecuadamente estandarizado.

Para demostrar que realmente nos encontramos ante una enfermedad mediada por IgE, nos valdremos de dos procedimientos diagnósticos de fácil y rápida realización: Las pruebas cutáneas de hipersensibilidad inmediata y/o la determinación de anticuerpos IgE alergen-específicos en el suero del paciente.

El tratamiento del paciente alérgico, debe perseguir el doble objetivo fundamental de mejorar su calidad de vida en el menor tiempo posible y detener la evolución natural de la enfermedad. Para ello debe contar con un enfoque global y dinámico:

#### ■ Global:

Realizaremos simultáneamente, un tratamiento etiológico (control ambiental e inmunoterapia) y sintomático destacando:

- Las mediadas específicas e inespecíficas de control ambiental cuyo objetivo es la mayor evitación posible de aquellos factores externos que favorecerían tanto el empeoramiento del paciente como la aparición de nuevas sensibilizaciones.
- La inmunoterapia como piedra angular del tratamiento etiológico, considerando en todo momento su introducción, siempre que se cumpla alguna de las indicaciones a las que posteriormente nos referiremos.
- La medicación sintomática como ayuda para la estabilización clínica del paciente hasta que la inmunoterapia desarrolle los efectos beneficiosos perseguidos.

#### ■ Dinámico:

El tratamiento debe ser revisado periódicamente ya que las necesidades de medicación del paciente irán disminuyendo de forma drástica hasta encontrarnos con un elevado número de ellos que se controlarán exclusivamente con una adecuada realización de las medidas de control ambiental.

Antes de considerar más específicamente las indicaciones terapéuticas de las vacunas alérgicas, refiramonos a un importante concepto que debemos tener siempre presente. Las enfermedades alérgicas respiratorias mediadas por IgE inducidas por alergen

inhalados (neumoalergenos) tenemos que considerarlas como un proceso multiorgánico que se va a manifestar tanto con síntomas oculares como con sintomatología debida a la afectación tanto de la vía aérea superior (rinitis), como de la inferior (asma bronquial). Por ello, su abordaje terapéutico debe realizarse atendiendo al enfoque global al que nos hemos referido y, la indicación del empleo terapéutico de la inmunoterapia no debemos hacerla en función del órgano de choque afectado sino dependiendo de:

- El/los alérgeno/s implicados.
- El beneficio global que su empleo represente para el paciente.

#### 4.3.2. Indicaciones terapéuticas

Las indicaciones terapéuticas de las vacunas alérgicas son las siguientes:

- Siempre que el paciente presente una enfermedad alérgica con afectación de las vías aéreas inferiores (asma bronquial) cuyo control clínico sea inadecuado a pesar de la realización de las medidas de educación y evitación alérgica que se le hayan recomendado.  
En estos casos, la inmunoterapia se introducirá en el tratamiento del sujeto lo más rápidamente posible para que su acción sobre el proceso inflamatorio crónico que incide sobre la vía aérea pueda evitar que éste ocasione una remodelación y reestructuración de la misma evolucionando hacia el desarrollo de una obstrucción bronquial irreversible, lo cual, sin la intervención terapéutica de la inmunoterapia, sería la evolución natural de este proceso patológico, evolución que no puede ser controlada ni detenida por la farmacoterapia.
- En aquellos pacientes en los que la exposición ambiental al neumoalérgeno etiológicamente rela-

cionado con sus síntomas les produzca únicamente manifestaciones clínicas secundarias a su repercusión sobre las vías aéreas superiores (rinitis), la indicación del empleo terapéutico de las vacunas alérgicas dependerá de diversos factores:

- Severidad y/o duración de los síntomas.  
Así, por ejemplo, refiriéndonos a las rinitis alérgicas relacionadas etiológicamente con agentes polínicos, se debe instaurar tratamiento inmunoterápico no solamente en aquellos pacientes cuyos síntomas sean de mayor intensidad sino también en aquellas situaciones en las que estos síntomas se presenten durante un largo periodo de tiempo, ya sea porque la estación polínica sea prolongada o, como ocurre en individuos polisensibilizados, porque sean pacientes expuestos a varias estaciones polínicas seguidas (pacientes sensibles a árboles y gramíneas).
- Se debe instaurar tratamiento inmunoterápico siempre que:
  - La medicación sintomática (antihistamínicos, medicamentos tópicos) no controle totalmente las manifestaciones clínicas padecidas por el sujeto.
  - Se presenten efectos adversos indeseables en relación con los medicamentos necesarios para el control de los síntomas padecidos por el paciente.
  - El paciente no desee recibir un tratamiento farmacológico prolongado. Recordemos que el único tratamiento etiológico capaz de detener la evolución natural de la enfermedad alérgica es la inmunoterapia; en consecuencia, la no utilización de la misma

irá ineludiblemente asociada a la acentuación progresiva de las manifestaciones clínicas padecidas por el paciente y en consecuencia, no solo necesitará medicación de forma prolongada sino que cada vez será mayor el número de fármacos que necesitará para poder controlar las mismas.

- Entre las conclusiones obtenidas por Jacobsen y cols.<sup>334-335</sup> en un reciente estudio, nos llama poderosamente la atención que más de un 30% de los pacientes diagnosticados de rinitis alérgica tienen una respuesta positiva a la prueba de hiperreactividad bronquial inespecífica, o lo que es lo mismo, poseen una elevada reactividad bronquial. En base a ello, como medida preventiva de la evolución de esta enfermedad alérgica hacia la aparición de asma bronquial, debemos considerar la instauración terapéutica precoz de la inmunoterapia en todos los pacientes (sin contraindicación para ello) con asma subclínico (tos nocturna, asma inducida por el esfuerzo, etc).

#### **4. 4. Inmunoterapia subcutánea con otros alergen**

No se recomienda la inmunoterapia con vacunas de alergen

os no definidos, como bacterias, *Candida albicans*, *Trichophyton* y polvo doméstico<sup>4</sup>.

#### **4. 5. Seguimiento de la inmunoterapia**

El seguimiento de la eficacia de la inmunoterapia con alergen

os inhalados se basa en la respuesta clínica y en la reducción del tratamiento farmacológico.

## 5 contraindicaciones de la inmunoterapia

Las contraindicaciones para el empleo terapéutico de la inmunoterapia con vacunas alérgicas podemos diferenciarlas en absolutas y relativas<sup>4</sup>. Veámoslas:

### 5. 1. Contraindicaciones absolutas

- Enfermedades malignas, inmunopatológicas y/o inmunodeficiencias severas.
- Pacientes en tratamiento con b-bloqueantes<sup>344</sup>, incluso cuando se administran en forma tópica, y en aquellos en los que esté contraindicado el empleo de la adrenalina (enfermedades cardiovasculares importantes). En este último caso, debemos considerar la excepción representada por los pacientes con hipersensibilidad al veneno de himenópteros.
- Mal cumplimiento del tratamiento por parte del paciente.

### 5. 2. Contraindicaciones relativas

- Trastornos psicológicos severos.
- Asma severo no controlado mediante farmacoterapia y/o pacientes con obstrucción irreversible de las vías aéreas ( $FEV1 < 70\%$  del valor esperado después del tratamiento farmacológico adecuado)<sup>8</sup>, excepto en el caso de la hipersensibilidad al veneno de himenópteros.
- Niños menores de 5 años excepto en el caso de hipersensibilidad al veneno de himenópteros.
- Durante el periodo de gestación no se debe iniciar la administración de la inmunoterapia con vacunas

alérgicas, no existiendo ningún inconveniente para su mantenimiento cuando se trate de mujeres embarazadas que se encontrasen ya en esta fase. Sin embargo, cualquier duda por parte de la paciente debe hacernos suspender el tratamiento.

## 6.1. Introducción

Desde sus inicios, cuando fue introducida por Noon y Friedman<sup>1</sup>, la inmunoterapia con alérgenos se ha utilizado para el tratamiento de las enfermedades alérgicas etiológicamente relacionadas con alérgenos inhalados aceptándose hoy en día, sin lugar a dudas, que es un tratamiento eficaz para los pacientes con rinoconjuntivitis alérgica estacional o perenne y asma bronquial.

Son muchos los estudios que se han publicado cuyas conclusiones apoyan la aseveración que hemos realizado. Los continuos avances científicos en relación con la calidad y estandarización de los extractos alérgicos utilizados tanto para diagnóstico como para tratamiento nos permiten emplear dosis terapéuticas de los mismos mayores que con anterioridad con resultados más satisfactorios y con mayor seguridad en su empleo que anteriormente.

Actualmente, es mundialmente aceptado en todos los foros de discusión y por ello son los estudios que únicamente fueron aceptados en la elaboración del artículo de opinión de la O.M.S., que los ensayos clínicos que se realicen para valorar la eficacia terapéutica de la inmunoterapia deben cumplir los siguientes criterios:

- **1º** Estudio controlado randomizado doble ciego placebo.
- **2º** Estudio publicado en inglés como artículo completo en una revista con Comité de Revisión.
- **3º** Pacientes seleccionados de acuerdo a criterios clínicos bien definidos y a un diagnóstico específico de alergia.
- **4º** Vacunas alérgicas bien definidas. Entendemos como tales aquéllas que empleen extractos alérgicos definidos en unidades biológicas y que expresen en su etiquetado, junto con la fecha de caducidad, la potencia

total del alérgeno, la actividad biológica y la concentración del alérgeno mayoritario en µg/ml.

- **5º** Dosis de mantenimiento óptima. La dosis óptima es aquella que asocia la máxima seguridad y eficacia para el tratamiento y que debe ser ajustada para cada alérgeno mayoritario concreto (TABLA 2). Los estudios realizados con alérgenos de ambrosía, gramíneas, ácaros, gato y venenos de himenópteros aportan buenas pruebas de que una dosis de mantenimiento de 5–20 µg de alérgeno mayoritario por inyección se asocia con una mejoría significativa en la puntuación de síntomas del paciente<sup>25,108,136-147</sup>.
- **6º** Duración suficiente del tratamiento. Aunque la eficacia se demuestra frecuentemente durante el primer año de tratamiento<sup>51,150</sup>, varios estudios han demostrado que dicha eficacia se encuentra en relación con la duración del mismo<sup>148,149</sup>.

## 6.2. Objetivos

### 6.2.1. Tratamiento curativo

El tratamiento del paciente asmático, debe perseguir el doble objetivo inicial de mejorar su calidad de vida en el menor tiempo posible (disminución de sus síntomas, de la necesidad diaria de medicación y de la frecuencia y gravedad de las crisis agudas), y de detener la evolución natural de la enfermedad, hecho del que desgraciadamente nos olvidamos con elevada frecuencia.

La inflamación tiene un importante protagonismo en la patogénesis de las enfermedades alérgicas. Las reacciones de hipersensibilidad mediadas por IgE (base patogénicas de las enfermedades respiratorias de etiología alérgica), se caracterizan por una reacción inmediata seguida de una reacción de fase tardía que es la principal

**TABLA II**  
**Dosis de alérgeno mayoritario necesarias para alcanzar la eficacia clínica**

Origen del Alérgeno	Alérgeno Mayoritario	Referencia	Dosis (µg)
Gato	Fel d 1	Taylor 140	16
		Ohman 141	8 - 16
		Sundin 142	15
		Alvarez-Cuesta 144	13
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	Der p 1	Wahn 138	0,5 - 11,5
		Haugaard 137	7
		Bousquet 50	5
Polen de ambrosía	Amb a 1	Van Metre 131	2 - 19
		Van Metre 185	4 - 47
		Creticos 136	12 - 24
		Creticos 145	10
Polen de gramíneas	Phl p 5	Østerballe 128	25 - 41
		Østerballe 128	13 - 20
Veneno de avispa	Ves g 5	Hunt 48	5
		Müller 147	5
	Api m 1	Hunt 48	12
		Müller 147	12
	Dol m 5	Hunt 48	3
	Dol a 5	Hunt 48	3

responsable del daño celular. En esta fase tardía participan eosinófilos, neutrófilos, linfocitos y macrófagos fundamentalmente, los cuales, tras su activación, son responsables finales del daño tisular, que en el caso de la evolución natural de la enfermedad asmática, conduce a un deterioro irreversible de la función pulmonar del paciente. La inmunoterapia interfiere con los mecanismos fisiopatológicos responsables de la liberación de los mediadores y, como consecuencia de ello, propicia la disminución del reclutamiento de células efectoras tipo T<sub>2</sub> cooperatoras (Th<sub>2</sub>) que se produce durante la fase tardía de la reacción alérgica, circunstancia que finalmente condicionará la disminución de la síntesis de mediada por IgE por la IL-4 y consecuentemente, la prevención de la inflamación bronquial crónica y del daño epitelial que conducirán a la destrucción final de las vías respiratorias inferiores.

### 6.2.2. Tratamiento preventivo

Hasta el momento actual, la evitación del alérgeno y la inmunoterapia son los únicos tratamientos que modifican el curso de la enfermedad alérgica tanto previniendo el desarrollo de nuevas sensibilizaciones<sup>154</sup> como alterando la historia natural de la misma y/o su progresión.

### 6.3. Inmunoterapia con veneno de himenópteros

La inmunoterapia con veneno purificado es un tratamiento altamente eficaz en la inmensa mayoría de los pacientes alérgicos al mismo<sup>48, 155-158</sup> llegando incluso a salvar al paciente de una muerte potencialmente segura, aún cuando los pacientes sensibilizados al veneno de avispa (abeja) puedan quedar ligeramente menos protegidos que los alérgicos a vespula (avispa)<sup>158,159</sup>.

Se pueden utilizar distintas pautas de administración con el objeto de ofrecer la máxima protección con el menor riesgo posible, pudiéndose alcanzar la dosis de

mantenimiento en pocos días gracias a las pautas ultrarápidas que son muy bien toleradas por los pacientes<sup>161,162</sup>, o también en 4-6 semanas siguiendo las pautas convencionales.

La duración del tratamiento inmunoterápico con veneno de himenópteros no está bien establecida. Aunque la pérdida de la sensibilidad a la prueba cutánea con el veneno es considerada por algunos autores como un criterio de seguridad para la interrupción del tratamiento<sup>6,101,165</sup>, la mayoría de los pacientes continúan protegidos cuando vuelven a ser picados tras interrumpir una inmunoterapia mantenida durante 3-5 años, a pesar de la persistencia de la positividad de las pruebas cutáneas al veneno<sup>159,166</sup>.

### 6.4. Inmunoterapia con alérgenos inhalados

#### 6.4.1. Inmunoterapia en la alergia al polen

La eficacia de la inmunoterapia contra el polen viene indicada por el descenso de la sensibilidad de los órganos diana cuando se compara la provocación nasal, bronquial y/o conjuntival con el alérgeno antes y después del tratamiento y por la reducción en la intensidad de los síntomas y en la medicación necesitada por el paciente. Así, dicha eficacia ha sido documentada científicamente en la mayoría de los ensayos que, reuniendo los requisitos previamente considerados, fueron realizados en pacientes afectados de rinitis por gramíneas<sup>51,59,98,107,168-179</sup> (TABLA 3), ambrosía<sup>68,129,131,133,150,180-188</sup> (TABLA 4), parietaria<sup>189,190</sup>, cedro de montaña<sup>191</sup> y polen de cocotero<sup>192</sup>.

Los estudios doble ciego controlados con placebo, realizados para analizar la eficacia terapéutica de la inmunoterapia en el asma polínico (TABLA 5), han demostrado que ésta tiene un efecto beneficioso sobre los síntomas bronquiales y/o disminuye la necesidad de medicación

**TABLA III:**  
**Estudios controlados doble ciego en la alergia al polen de gramíneas**

Referencia	Especies	Nº de pacientes		Extracto	Pauta	Duración	Puntuación síntomas/medicación
		A	P				
Bousquet 51	Gramíneas	15		Acuoso, estandarizado,	rápida	1 año	N: p<0,01
	Gramíneas	16	11	Formald., alergoide	rápida	1 año	N: p<0,05
Bousquet 98	Gramíneas	15	10	Formald., alergoide	cluster	1 año	N: p<0,005
Bousquet 59	Gramíneas	18		Acuoso, estandarizado	rápida	1 año	N, O, B: p<0,01
	Gramíneas	15	14	Formald., alergoide	cluster	1 año	O, B: 0,05<p<0,01
	Gramíneas	13		HMW- alergoide	cluster	1 año	N, B, O: p<0,01
Bousquet 168	Gramíneas	39	18	HMW- alergoide	cluster	1 año	N, B: 0,005<p<0,01
Bousquet 107	Gramíneas	16	17	Acuoso, estandarizado	rápida	1 año	N: p<0,2
	Varias especies	16	17	Acuoso, estandarizado	rápida	1 año	N: NS
Dolz 148	Gramíneas	14	14	Estandarizado-alum	convencional	3 años	N, O, B: p<0,001
Frankland & Augustin 169	Gramíneas	50	50	"Pollacine"	convencional	1 año	N: p<0,001
		50	50	Antígeno purificado	convencional	1 año	N: p<0,001
Grammer 170	Gramíneas	18	18	Polimer. glutarald.	convencional	12 sem	N: p<0,02
Grammer 171	Gramíneas	22	22	Polimer. glutarald.	acelerada	9 sem	N: p<0,05
Mc Allen 172	Gramíneas	47	23	Allpyral®	convencional	1 año	N, B: NS
		40		Depot	convencional	1 año	N, B: p=0,05
Machiels 173	Gramíneas	7	8	Complejo Ag-Ab	convencional	3 meses	N: NS
Machiels 174	Gramíneas	37	12	Complejo Ag-Ab	convencional	3 meses	N, B: p<0,03 & p<0,001
Ortolani 175	Gramíneas	8	8	Estandarizado	convencional	1 año	N: p<0,001
Pastorello 176	Gramíneas	10	9	Alum.-alergoide	convencional	1 año	N, O, B: p<0,01, 0,05, 0,05
Starr & W. 177	Gramíneas	42	10	Alum.-piridina	convencional	1 año	N: 79% mejoraron
Varney 178	Gramíneas	20	20	Estandarizado, alum.	convencional	1 año	N, B: p<0,01
Weyer 179	Gramíneas	17	16	Acuoso, Al(OH) <sub>3</sub>	convencional	1 año	N: pico de la estación, p<0,03

**N:** Nasal  
**O:** Ocular  
**B:** Bronquial

**A:** Tratamiento activo,  
**P:** Tratamiento placebo  
**HMW:** Alto peso molecular  
**Ag-Ab:** Antígeno-Anticuerpo

**TABLA IV:**

**Resultados de los estudios controlados doble ciego placebo en la rinitis por polen de ambrosía**

Referencia	Nº de pacientes		Extracto	Pauta	Protocolo	Dosis	Durac.	Puntuación Sint./ Medic.
	A	P						
Arbesman & Reisman	180	19	Repository Ecuoso	12 inyecciones	Pre-estacional	M: 4.000 PNU	2 años	NS vs placebo mejorado
	22	19		12 inyecciones	Pre-estacional	M: 10.000 PNU	2 años	
Cockroft	68	22	Pollinex®	4 inyecciones	Pre-estacional	M: 4.000 Noon U	1 año	mejoraron A:67%, P: 38%
	181	21		Polimer, glutarald.	Convencional	15 inyecciones	M: 6.250 PNU, C: 50.000 PNU	
Grammer	132	81	Acuoso	Rinkel	Pre y co-estacional	M: 27-41 PNU, 0,1-0,15 µg Ag E	2 años	NS para ambrosia
Hirsch	182	24	AgE	Convencional	Pre-estacional	C: 17-800 µg	1 año	p<0,01
Lichtenstein	150	18	AgE Antígeno E+ K Ambrosia cruda, acuoso	Convencional	Pre-estacional	1.0 mg	1 año	p<0,01
	21	30		Convencional	Pre-estacional	1.4 mg	1 año	p<0,01
	19	19		Convencional	Pre-estacional	C: 8.800 PNU	1 año	p<0,01
	183	12	Acuoso	Convencional	Pre-estacional	no establecida	1 año	p<0,01
Lowell	184	10	Formald. alergoide	Convencional	Pre-estacional	C: 10.710 PNU	20 sem	p<0,01
Meriney	131	12	Acuoso	Rinkel	Pre y co-estacional	C: 94 ng Ag E	3 meses	NS
Van Metre	185	15	Acuoso	Convencional	Pre y co-estacional	C: 70 µg Ag E	1 año	p<0,01
Van Metre	18	17	Acuoso	Cluster	Pre y co-estacional	C: 17.5 µg Ag E	1 año	p<0,01
Norman	129	21	Acuoso AgE	Convencional	Pre-estacional	C: 9.483 PNU / año	4 años	Años 3 y 4; p<0,02
	21	21		Convencional	Pre-estacional	C: 195.530 PNU/año	4 años	
	187	20	Aluminio	Convencional	Pre-estacional	C: 13.746 PNU (año 1)	3 años	p<0.006
Norman	188	22	Formald. alergoide	Cluster	Pre-estacional	C: 63.600 PNU (año 1)	2 años	p<0,01
Norman	22	22	Acuoso	Convencional	Pre-estacional	C: 2.000 PNU (año 1)	2 años	p<0,01

*M: Dosis Máxima  
C: Dosis Acumulada*

*P: Tratamiento Placebo  
A: Tratamiento Activo*

**Tabla V**  
**Estudios controlados doble ciego placebo en el asma por pólenes(\*)**

Referencia	Especies	Nº de pacientes		Extracto	Duración	Puntuación síntomas/medicación
		A	P			
Armentia	196 Cynodon	19	11	Estandarizados	1 año	p<0,001
Bousquet	59 Gramíneas	18		Estandarizados	1 año	p<0,01
		15	14	Formald. alergoide	1 año	p<0,01
		13		HMW-alergoide	1 año	p<0,01
Bousquet	168 Gramíneas	39	18	HMW-alergoide	1 año	p<0,01
Creticos	145 Ambrosia	40	37	Estandarizados	1 - 2 años	D: NS a p<0.01
Dolz	148 Gramíneas	14	14	Estandarizados-alum.	3 años	p<0,001
Frankland	169 Gramíneas	50	50	"Pollacine"	1 año	p<0,001
		50	50	Alergeno purificado		p<0,001
Hill	200 Gramíneas	11	9	Acuoso	2 años	NS
Mc Allen	172 Gramíneas	47	23	Allpyral®	1 año	NS
		40		Depot	1 año	p=0,05
Machiels	173 Gramíneas	18	18	Complejos Der p-inmune	1 año	p<0,001**
Machiels	174 Gramíneas	12	37	Complejos Der p-inmune	1 año	p=0,002
Ortolani	175 Gramíneas	8	7	Estandarizados	1 año	p<0,01
Pastorello	176 Gramíneas	10	9	Alergoide	1 año	p<0,05
Varney	178 Gramíneas	20	20	Estandarizados, alum.	1 año	mejoría

*HMM: Alto peso molecular*

*D: Puntuación de medicación*

*A: Tratamiento activo*

*P: Tratamiento placebo*

*\*: No todos los estudios fueron específicamente diseñados para valorar el asma por polen, pero en ellos se han evaluado los síntomas bronquiales*

*\*\* : Primera parte de la estación polínica*

antiasmática<sup>59,107,145,148,169,173,174,176,178,189,191,196-198</sup>, aunque dos estudios no pudieron demostrar esa eficacia<sup>199,200</sup>. En uno de ellos, dicho resultado estuvo relacionado con el hecho de que se utilizaron pacientes que se encontraban igualmente sensibilizados frente a hongos.

#### **6.4.2. Inmunoterapia en la alergia a los ácaros del polvo doméstico**

Los estudios, adecuadamente protocolizados, que utilizaron la inmunoterapia como tratamiento contra la alergia a los ácaros del polvo doméstico, demostraron que:

- La dosis umbral que daba lugar a una obstrucción bronquial inmediata aumentó después del tratamiento inhibiéndose la respuesta tardía<sup>50,54,138,149,211-215</sup>, demostrándose que la inmunoterapia es eficaz y disminuye la inflamación de las vías aéreas inferiores (disminuye la hiperreactividad bronquial).
- La inmunoterapia reduce los síntomas y/o la necesidad de medicación para el asma, especialmente en los niños<sup>54,212,216-222</sup>, aunque algunos ensayos clínicos presentaron resultados poco concluyentes<sup>222-224</sup> (TABLA 6).

Los estudios realizados en pacientes diagnosticados de rinitis por alergia a los ácaros del polvo, demostraron igualmente la eficacia terapéutica de la inmunoterapia<sup>55,61,216-218,227-230</sup> (TABLA 7).

#### **6.4.3. Inmunoterapia para alergia a proteínas de animales.**

Diversos estudios demostraron una mejoría significativa de la hiperreactividad bronquial en pacientes con asma por gato tras seguir tratamiento inmunoterápico con extracto específico<sup>52,140-144,231-238</sup>, siendo altamente indicativo de la eficacia clínica de la vacuna el hecho de que los pacientes experimentasen una mejoría de sus sínto-

mas<sup>141,143,144</sup>, y una menor necesidad de medicación conservando el animal en su domicilio (TABLA 8).

#### **6.4.4. Inmunoterapia para la alergia a hongos.**

Aunque las propias características de crecimiento de los microorganismos a los que nos estamos refiriendo hacen que sea altamente complicado la obtención de extractos terapéuticos adecuados, varios estudios que emplearon vacunas estandarizadas de *Cladosporium* y *Alternaria* demostraron su eficacia para el tratamiento tanto de la rinitis como del asma etiológicamente relacionadas con ellos<sup>240-242</sup>.

#### **6.4.5. Inmunoterapia con otras vacunas.**

- Los diversos estudios realizados con inmunoterapia con vacunas bacterianas no han demostrado eficacia.
- No existen datos objetivos sobre la eficacia de las vacunas contra el polvo doméstico (sepamos diferenciarlas de las específicamente relacionadas con los ácaros parásitos del polvo doméstico cuya eficacia ha quedado demostrada) ni sobre las realizadas con *Cándida albicans* y *Trichophyton*, siendo su caracterización muy deficiente.

#### **6.4.6. Meta-análisis sobre la eficacia de la inmunoterapia.**

Tras la lectura de los apartados anteriores, se podría pensar que las positivas conclusiones expuestas podrían estar mediatizadas por nuestra propia subjetividad y deseo de demostrar la eficacia de la inmunoterapia con alérgenos. Pero, como ocurre en este caso, cuando dichas conclusiones son corroboradas por un meta-análisis (método concebido para integrar un grupo de ensayos clínicos que posteriormente son sometidos a un exhaustivo análisis estadístico), tal circunstancia queda completamente relegada. Este meta-análisis, publicado en 1995 por Abramson y cols.<sup>244</sup>, analizó 20 estudios randomizados

doble ciego controlados con placebo sobre inmunoterapia con alérgenos para el tratamiento del asma. Los criterios analizados fueron síntomas asmáticos, necesidad de medicación y medición tanto de la función pulmonar como de la hiperreactividad bronquial. Concluyeron diciendo que en los pacientes tratados con inmunoterapia, frente al grupo control, se observaba:

- Una disminución mayor de tres veces en los síntomas percibidos por el paciente.
- Una disminución mayor de cuatro veces en la necesidad de tratamiento sintomático.
- Una disminución mayor de seis veces en la hiperreactividad bronquial específica.
- Serían necesarios al menos 33 ensayos clínicos, con los rigurosos criterios de inclusión referidos, que demostrasen la ineficacia de la inmunoterapia para poder rebatir las consideraciones finales enumeradas.

#### **6.4.7. Eficacia a largo plazo de la inmunoterapia**

Aunque los estudios iniciales<sup>129,183</sup> no demostraron que se prolongase el efecto beneficioso de la inmunoterapia tras su interrupción, los resultados de los estudios más actuales demuestran que el efecto de la inmunoterapia en la alergia por polen de gramíneas<sup>114,246</sup>, árboles<sup>247</sup> y ambrosía<sup>248,249</sup> dura varios años después de la interrupción del tratamiento. Estas diferencias se relacionan con las mayores dosis administradas en los estudios más recientes gracias a disponer de extractos alérgenos adecuadamente estandarizados en unidades biológicas.

Utilizando una vacuna estandarizada de ácaros del polvo doméstico, administrada entre uno y 6 años, Des Roches y cols.<sup>113</sup> objetivaron que la inmunoterapia mantuvo su eficacia una vez interrumpida cuando se había administrado durante al menos tres años.

Hedlin y cols.<sup>252</sup> valoraron la eficacia de una vacuna con epitelio de animales 5 años después de haberse interrumpido un ciclo terapéutico de tres años de duración. Un tercio de los sujetos vacunados continuaban con una mayor tolerancia ante la exposición a gatos que los sujetos del grupo control.

**Tabla VI**  
**Estudios controlados doble ciego placebo en el asma por ácaros**

Referencia	Nº de pacientes		Alergeno	Extracto	Duración	Síntomas	BPT
	A	P					
Bousquet	50	20	10	Der p	Estandarizado, acuoso, rápida	7 semanas	
D'Souza	216	46	45	Der p	Acuoso	1 año	p=0,02 p<0,01, epr y lpr
Franco	219	24	25	Der p	Alum - estandarizado	15 meses	NS? mejoró
Gaddie	222	20	25	Der p	Adsorbido en tirosina	1 año	NS
Machiels	212	24	11	Der p	Complejos Der p-inmunes	1 año	p<0,001 p<0,05
Marques	218	16	12	Der p	Adsorbido en tirosina	1 año	mejoró
Newton	224	7	7	Der f	Alum. - precipitado	15 meses	NS p<0,005
Olsen	220	17	6	Der p o Der f	Alum - precipitado	1 año	p<0,01 ICS: p<0,05
Pauli	223			Der p	Adsorbido en tirosina	1 año	NS
Pichler	221	16	14	Der p + Der f	Alum - estandarizado	1 año	p<0,01* metacolina: p<0,005
Van Baver	213	9	9	Der p	Estandarizado acuoso, semi-rápida	1 año	epr: p<0,4; lpr: P<0,02
Warner	54	27	24	Der p	Adsorbido en tirosina	1 año	p<0,01 mejoró. lpr

*Der p:* *Dermatophagoides pteronyssinus*  
*Der f:* *Dermatophagoides farinae*  
*epr:* *Respuesta inmediata*  
*lpr:* *Respuesta tardía*  
*BPT:* *Test de provocación bronquial específico*

*ICS:* *Corticoesteroides inhalados*  
*•:* *Valor de P (Intragrupo)*  
*A:* *Tratamiento activo*  
*P:* *Tratamiento placebo*

**Tabla VII**  
**Resultados de los estudios controlados doble ciego placebo en la rinitis por ácaros**

Referencia	Nº de pacientes		Extracto	Duración	Puntuación Síntomas - Medicación	Provocación nasal	
	A	P					
Blainey	55	17	18	Adsorbido en tirosina	14 meses	?	mejoró
Corrado	61	33	33	Conjuvac®	2 años	p<0,001	p<0,01
D'Souza	216	48	48	Acuoso	12 inyecciones	mejoró para A+N+	p<0,025
Ewan	228	16	19	Alum-estandarizado	3 meses	p<0,01	p<0,05
Gabriel	217	33	33	Acuoso	1 año	mejoró	NS
Mc Hugh	227	30	30	Alum-estandarizado	1 año	NS (3 meses)	p<0,05* (3 meses)
			20	Alum-piridina (AP)	NS (3 y 12 meses)	p<0,01 (12 meses)	NS (12 meses)
Pichle	221	16	14	Alum-estandarizado	1 año	p<0,006\$, p<0,04\$\$	

A: Tratamiento activo

P: Tratamiento placebo

\*: A: Asma

N: Síntomas nasales

M: Dosis máxima

\*\* : Diferencias estadísticas con respecto al momento basal y a placebo

\*\*\*: Diferencias estadísticas respecto al momento basal

Valor de p: \$: Intragrupo, \$\$: Intergrupo

**Tabla VIII**  
**Estudios controlados doble ciego placebo en el asma por epitelio de animales**

Referencia	Nº de pacientes		Alergeno	Extracto	Duración del tratamiento	Síntomas	Provocación bronquial		
	A	P					Específica	Inespecífica	
Taylor	140	5	5	Gato	Estandarizado ?	3 - 4 meses		x 10	
Alvarez-Cuesta	144	14	14	Gato	Estandarizado, acuoso	12 meses	p<0,001	x 3,4±2,5	NS
Haugaard & Dahl	143	15	9	Gato, perro	Alum-estandarizado	12 meses	Gato: mejoró Perro: NS	x 4,5 NS	mejoró
Ohman	141	9	8	Gato	Estandarizado, acuoso	4 meses		x 1,4	NS
Sundin	142	15	17	Gato, perro	Estandarizado, alum.	12 meses	Gato: mejoró Perro: mejoró	Gato: x 11 Perro: x 5	mejoró
Valovirta	236	15	12	Perro	Alum-adsorbido	12 meses		NS	
Van-Metre	238	9	13	Gato	Astandarizado	12 meses		x 2,8	NS

A: Tratamiento activo. P: Tratamiento placebo. NS: No significativo

Una de las razones por las que el médico general y de familia ha estado más remiso al uso de las vacunas de la alergia la constituye la inseguridad, aparente o real, de dichas vacunas. En este apartado vamos a tratar de esclarecer cuáles son los factores de riesgo según la Conferencia de Consenso de Expertos que condicionan la seguridad de la inmunoterapia.

Hay varios tipos de reacciones alérgicas, tanto sistémicas como locales, que se pueden asociar a la inmunoterapia con alérgenos.

Las reacciones locales ocurren en la zona de inyección. Se pueden dividir en reacciones que ocurren entre los 20 a 30 minutos tras la administración y las que se presentan pasados más de 30 minutos de la misma.

Estas reacciones pueden provocar un malestar en el paciente, por lo que será necesario ajustar la dosis de la vacuna cuando tengan lugar.

Los nódulos subcutáneos que pueden aparecer en el lugar de la inyección son más comunes con las vacunas adsorbidas en aluminio<sup>261</sup>. Pueden persistir, pero normalmente desaparecen y no representan ningún inconveniente para la continuación del tratamiento, no necesitando ajustar la dosis. Se deben utilizar los preparados libres de aluminio en los pacientes que suelen desarrollar estos nódulos de forma persistente<sup>262</sup>.

Las reacciones sistémicas son aquellas que se caracterizan por signos y/o síntomas generalizados que ocurren lejos de la zona de inyección. Tales reacciones generalmente comienzan a los pocos minutos después de la inyección y más raramente después de los 30 minutos.

Siguiendo al Comité de Inmunoterapia de la EAACI<sup>4</sup>, clasificamos estas reacciones sistémicas atendiendo a su graduación en:

## ■ Reacciones no específicas

Reacciones probablemente no mediadas por IgE. Por ejemplo, malestar, cefaleas, artralgia, etc.

## ■ Reacciones sistémicas leves

Rinitis y/o asma leves (PEFR por encima del 60 % del valor esperado o del mejor valor obtenido) que responden bien al tratamiento.

## ■ Reacciones sistémicas que no amenazan la vida

Urticaria, angioedema o asma severo (PEFR por debajo del 60 % del valor esperado o del mejor valor obtenido) que responden bien al tratamiento.

## ■ Shock anafiláctico

Reacción de instauración rápida con enrojecimiento, picor, eritema, obstrucción bronquial, etc. que requiere tratamiento intensivo.

Cuando han ocurrido reacciones sistémicas está indicada la reevaluación del programa de inmunoterapia.

## 7.1. Factores de riesgo basados en reacciones sistémicas no mortales

La mayoría ocurren entre los 15 y 20 minutos, independientemente de la pauta utilizada. Habitualmente, cuanto antes aparecen, más graves son, pero la mayoría son leves y se tratan con éxito utilizando medidas convencionales.

El asma parece ser un factor de riesgo significativo de aparición de reacciones sistémicas<sup>267,268</sup>. Cuando no está adecuadamente controlado y/o el FEV<sub>1</sub> es menor del 70 % de los valores esperados, son factores de riesgo para desarrollar una reacción bronquial<sup>145,269</sup>. Además, cuando se presentan las reacciones, los pacientes con asma tienden a presentar reacciones bronquiales más severas que los no asmáticos.

Las grandes reacciones locales no predicen el inicio de una reacción sistémica posterior<sup>279</sup>. En un estudio sobre 2.989 reacciones sistémicas, la mayoría tuvo lugar en ausencia de una reacción local grande previa<sup>265</sup>.

Los fármacos pueden prevenir o potenciar las reacciones sistémicas. Así, los beta bloqueantes potencian dichas reacciones e interfieren con su tratamiento. En cambio, con la instauración de la medicación adecuada para conseguir la estabilización de la enfermedad alérgica del paciente, evitándose los síntomas habituales y controlándose el proceso inflamatorio patogénico de fondo, la incidencia es menor.

Los bloqueantes H<sub>1</sub> también reducen la tasa de reacciones sistémicas<sup>273-275</sup>.

Las pautas rápidas de administración durante el periodo de iniciación (administración progresiva de dosis crecientes) para alcanzar la dosis de mantenimiento, habitualmente utilizadas con las vacunas alérgicas de veneno de himenópteros<sup>5,49,160,278-282</sup>, y más raramente con alérgenos inhalados<sup>283</sup>, y el uso de vacunas estandarizadas potentes a altas dosis de alérgenos inhalados<sup>5,228,268,271,276,277</sup>, se pueden asociar con un mayor riesgo de reacción sistémica.

En un estudio prospectivo de la AAAAI sobre efectos adversos de la inmunoterapia con veneno, se siguió la evolución de 1.410 pacientes<sup>278</sup>. El 92 % de los sujetos tratados alcanzaron la dosis de mantenimiento y el 12% presentó reacciones sistémicas. La incidencia de prurito y angioedema/urticaria fue similar, ya fueran las reacciones sistémicas leves, moderadas o severas. La severidad de la reacción sistémica no se correlacionó ni con la severidad de la reacción sistémica a la última picadura, ni con la reacción sistémica a la picadura históricamente más severa durante las pruebas cutáneas con veneno de picaduras, ni con la dosis total de veneno, ni con el grado de reactividad de la prueba cutánea, ni con la concentración

más baja que dió lugar a pruebas cutáneas positivas. La mayoría de las reacciones sistémicas ocurrieron con dosis entre 1 y 50 µg y durante la fase de mantenimiento. Los venenos de abeja o avispas Polistes son los que con más probabilidad causan reacciones sistémicas.

Otros factores identificados que pueden aumentar la probabilidad de una reacción sistémica son una técnica incorrecta de administración y una dosis errónea.

## 7.2. Factores de riesgo basados en reacciones mortales

Los factores de riesgo de reacción mortal incluyen fundamentalmente: a) sujetos con asma que sufran un brote agudo o una exacerbación estacional en el momento de la administración de la dosis correspondiente; b) pacientes con grados más altos de sensibilidad y c) pacientes tratados con beta-bloqueantes.

En la mayoría de los casos, estas reacciones se manifiestan en los 30 primeros minutos tras la administración de la vacuna, circunstancia por la que el paciente debe permanecer durante este intervalo de tiempo en el centro sanitario donde se le haya administrado, pudiéndose así instaurar rápidamente el tratamiento adecuado cuando sea necesario disminuyéndose drásticamente el riesgo vital para el sujeto, aún cuando se presente una reacción sistémica potencialmente mortal.

## 7.3. Factores de riesgo en inmunoterapia

En síntesis son:

- 1º Errores en la dosis.
- 2º Presencia de asma sintomático.
- 3º Alto grado de hipersensibilidad (mediante pruebas cutáneas o medición de IgE específica).

- 4º Uso de beta-bloqueantes.
- 5º Inyecciones de viales nuevos.
- 6º Inyecciones realizadas durante la estación de exacerbación de los síntomas.

#### 7.4. Precauciones en inmunoterapia

El porcentaje de sujetos que experimentan una reacción sistémica en inmunoterapia es pequeño, pero parece aumentar a medida que se acelera la pauta de administración y se utilizan regímenes de altas dosis en pacientes muy sensibles.

La fase de mantenimiento parece asociarse con menos reacciones sistémicas que el periodo de incremento de dosis en las pautas rápidas y aceleradas.

Aunque se ha demostrado convincentemente que la premedicación con antihistamínicos disminuye la prevalencia de efectos adversos sistémicos, su uso no debe reducir la necesidad del periodo de espera después de la inyección, y a algunos investigadores les preocupa el que su uso pueda enmascarar la aparición de reacciones sistémicas.

La EAACI recomienda un periodo de espera de 30 minutos<sup>4</sup>. Sin embargo, se puede necesitar un periodo más prolongado en los sujetos de alto riesgo o en ciertas situaciones como:

- 1º Inmunoterapia rápida.
- 2º Asma inestable. Se requiere el control del asma con fármacos antes de cada inyección.
- 3º Alto grado de hipersensibilidad.
- 4º Beta-bloqueantes.

En la TABLA 9, relacionamos el equipamiento del que se debe disponer en aquellos centros sanitarios en los que se administre inmunoterapia.

El uso correcto de este equipo y reactivos por el personal adecuadamente entrenado debería proporcionar un tratamiento inicial eficaz en la mayoría, si no en todas, de las reacciones sistémicas provocadas por las vacunas alérgicas. El rápido reconocimiento de las reacciones sistémicas y el uso inmediato de adrenalina son los pilares básicos del tratamiento.

#### 7.5. Conclusión

Dada la elevada eficacia y seguridad, el uso de la inmunoterapia con vacunas alérgicas tiene una adecuada relación beneficio/riesgo para el paciente alérgico que implica la recomendación de su empleo siempre que se encuentre indicada.

**TABLA IX:  
Equipamiento recomendado para las instalaciones cuando se administre inmunoterapia con alérgenos.**

- Estetoscopio y esfigmomanómetro.
- Compresores, jeringas, agujas hipodérmicas y de gran calibre (calibre 14).
- Adrenalina acuosa HCl 1:1000<sup>4,292,293</sup>.
- Equipo de administración de oxígeno.
- Equipo para la administración de líquidos intravenosos.
- Equipo para el mantenimiento de la permeabilidad de la vía aérea.
- Antihistamínicos inyectables.
- Corticosteroides para su administración intravenosa.
- Fármacos vasopresores.

Aunque la vía parenteral ha sido la forma principal de administración de la inmunoterapia con vacunas alergénicas, las desventajas representadas por las frecuentes visitas para administrar el tratamiento, el malestar que se asocia con la inyección y las posibles reacciones adversas han motivado el intento de desarrollo de posibles vías alternativas para la administración de dosis eficaces de las mismas.

Antes de continuar con el análisis de las posibles vías de administración actuales, dejemos constancia de que los distintos ensayos clínicos que se mencionen, se seleccionaron siguiendo los mismos criterios mencionados al considerar la eficacia de las vacunas alergénicas administradas por vía parenteral (subcutánea).

## 8.1. Vía oral

La eficacia clínica de esta vía de administración no ha sido demostrada siendo necesarios muchos más ensayos clínicos antes de que se pueda recomendar esta vía de administración. De los 7 estudios que cumplían los criterios de selección mencionados:

- Cuatro no mostraron eficacia<sup>295-298</sup>.
- Uno de los estudios solo objetivó diferencias significativas entre tratamiento activo y placebo en los síntomas oculares<sup>301</sup>.
- En el grupo activo de los dos estudios restantes se objetivó una reducción en la puntuación de síntomas medicación<sup>299,300</sup>.

Aunque como consecuencia de las altas dosis administradas se produjeron reacciones adversas gastrointestinales en algunos de los estudios analizados, en ninguno de ellos se hizo necesaria la interrupción del tratamiento en los pacientes afectados.

En la TABLA 10 se recogen los resultados de los estudios mencionados.

## 8.2. Vía nasal

La eficacia de la inmunoterapia administrada por vía nasal parece estar relacionada con la dosis, siendo la mejoría clínica ligeramente superior con las vacunas acuosas y en polvo que con las modificadas, debiéndose destacar que la elevada incidencia de reacciones adversas locales registradas con los estudios realizados con extractos acuosos son altamente neutralizadas (sin pérdida de eficacia clínica) empleando extractos en polvo seco.

Trece de los catorce estudios con adecuada metodología<sup>316-329</sup> encontraron una mejoría significativa en los síntomas nasales tanto en rinitis perenne (1 estudio) como estacional (12 estudios). TABLA 12.

## 8.3. Vía bronquial

Los pocos ensayos clínicos realizados<sup>331,332</sup>, presentaron resultados muy controvertidos induciendo broncoespasmo en un elevado número de pacientes no pudiendo recomendarse, en el momento actual, esta vía de administración.

## 8.4. Vía sublingual

La eficacia clínica de esta vía de administración sólo ha sido demostrada cuando la dosis de extracto administrada es deglutida tras haberse mantenido un tiempo bajo la lengua.

Del conjunto de ensayos clínicos realizados con inmunoterapia con vacunas alergénicas administra-

das de la forma referida<sup>302-310</sup>, sólo los 4 trabajos recogidos en la TABLA 11 cumplieron los criterios de inclusión adecuados. En todos ellos se demostró la eficacia clínica de la inmunoterapia sublingual ingerida con vacunas de gramíneas, parietaria y ácaros, así como una disminución en la reactividad

durante la provocación nasal o bronquial específica con el alérgeno. Las dosis de alérgeno utilizadas en estos estudios supera entre 5 y 20 veces a las recomendadas como dosis óptimas cuando se emplea la vía parenteral con los mismos extractos alérgénicos.

**Tabla X**  
**Resultados de los estudios controlados doble ciego placebo con inmunoterapia (IT oral)**

Referencia	Nº de pacientes		Alérgeno	Extracto	Duración del tratamiento	Puntuación Síntomas/Medicación	Reacciones Adversas Sistémicas	
	A	P						
Giovane	300	10	8	Ácaros	Acuoso, estandarizado	3 años	N, B: p<0,05	ninguno
Möller	299	22	22	Abedul	Cubierta entérica	10 meses	N: NS	ninguno severo 8 rinitis 1 asma
Mosbech	297	24	27	Gramíneas	Cubierta entérica	1 año	N: NS	5 urticaria
Oppenheimer	298	23	25	Gato	Acuoso, estandarizado	3 meses	N: NS	2 severo ?
Taudorf	296	25	27	Gramíneas	Cubierta entérica	6 meses	N: NS	ninguno severo
Taudorf	301	18	21	Abedul	Cubierta entérica	18 meses	N: NS, C: p<0,05, C: NS	1 urticaria 9 GI

*N:* Nasal

*B:* Bronquial

*C:* Conjuntival

*D:* Puntuación de medicación

*GI:* Tracto gastro-intestinal

*A:* Tratamiento activo

*P:* Tratamiento placebo

*NS:* No significativo

**Tabla XI**  
**Resultados de los estudios controlados doble ciego placebo con IT sublingual ingerida**

Referencia	Nº de pacientes		Alérgeno	Extracto	Duración del tratamiento	Puntuación Síntomas/Medicación	Reacciones Adversas Sistémicas	
	A	P						
Feliziani	307	18	16	Gramíneas	Acuoso, estandarizado	3,5 meses	N: p<0,01	ninguna severa
Sabbah	308	29	29	Gramíneas	Acuoso, estandarizado	17 semanas	N: p<0,05 disminución medicación	10 moderadas
Tari	309	30	28	D.pterynyssinus	Acuoso, estandarizado	18 meses	N, b: p<0,001	32 efectos secundarios 3 asma severos
Troise	310	15	16	Parietaria	Acuoso, estandarizado	10 meses	N: p<0,05	1 moderada

*N:* Síntomas nasales

*B:* Síntomas bronquiales

*A:* Tratamiento activo

*P:* Tratamiento placebo

*NS:* No significativo

**Tabla XII**  
**Resultados de los estudios controlados doble ciego placebo con IT nasal**

Referencia	Nº de pacientes		Alergeno	Extracto	Duración del tratamiento	Puntuación Síntomas/Medicación	Reacciones Adversas Sistémicas
	A	P					
Andri 316	8	8	Parietaria	Polvo, estandarizado modificado	18 semanas	N: NS, D ?	ninguna
Andri 317	11	10	Ácaros	Polvo, estandarizado	12 meses	N: NS, D: p<0,05	ninguna
Andri 318	14	14	Abedul	Polvo	22 semanas	N: NS, D: p<0,05	ninguna severa
Andri 319	13	15	Gramíneas	Polvo, estandarizado	26 semanas	N: p<0,05	ninguna
Cirla 321	11	11	Abedul + olivo	Polvo, estandarizado	4 meses	N: p<0,01	ninguna severa
D'Amato 322	10	10	Parietaria	Polvo, estandarizado	8 meses	N: p<0,05	3 asma
Georgitis 312	16 15	13	Ambrosia	Acuoso Alergoide	10 semanas	N: p<0,005 N: p<0,01	ninguna severa
Georgitis 313	15	16	Ambrosia	Acuoso AAlergoide	10 semanas	N: p<0,05 N: NS	ninguna severa
Johansson 325	12	11	Gramíneas	Glutaraldehido	14 semanas	N: p<0,001	ninguna severa 12 rinitis
Nickelsen 326	38 38	34	Ambrosia	Acuoso Polim. glutaraldehido	3 meses 3 meses	N: p<0,01 N: p<0,01	38 rinitis moderada 34 rinitis moderada
Passalacqua 327	9	9	Parietaria	Polvo, estandarizado	5 meses	N: p<0,01	ninguna
Schumacher 328	8	7	Ambrosia	Polvo, glutaraldehido	10 semanas	N: NS	ninguna severa
Welsh 314	18	15	Ambrosia	Acuoso	20 semanas	N: p<0,004	?

*N: Puntuación nasal*

*NS: No significativo*

*D: Puntuación de medicación*

## 9 conclusiones

- La inmunoterapia con alérgenos consiste en la administración gradual de cantidades crecientes de una vacuna alérgica a un sujeto alérgico, alcanzando una dosis que es eficaz mejorando los síntomas asociados con la exposición posterior al alérgeno causante.
- Estudios controlados han demostrado que la inmunoterapia con alérgenos es un tratamiento eficaz en pacientes con rinitis/conjuntivitis alérgica, asma alérgico y reacciones alérgicas a las picaduras de insectos.
- El tratamiento de las enfermedades alérgicas se basa en la evitación del alérgeno, el tratamiento farmacológico, la inmunoterapia con alérgenos y la educación del paciente. La inmunoterapia se debe utilizar, cuando esté indicada, en combinación con otras formas de tratamiento, con el objetivo de conseguir que el paciente alérgico permanezca tan libre de síntomas como médicamente sea posible.
- La inmunoterapia con alérgenos está indicada en pacientes que han demostrado anticuerpos IgE específicos frente a alérgenos clínicamente relevantes. La justificación de la prescripción de la inmunoterapia con alérgenos depende del grado al cual los síntomas puedan ser reducidos mediante medicación, la cantidad y tipo de medicamentos que se requieran para controlar los síntomas, y si es posible evitar el contacto con el alérgeno de forma eficaz.
- La respuesta a la inmunoterapia es específica para el antígeno administrado. No se deben utilizar las mezclas de alérgenos no relacionados con la sensibilidad del paciente.
- Los médicos deberían conocer la aerobiología local y regional y la exposición del paciente en los entornos familiar y laboral. Sólo los médicos especialistas en alergología deberían prescribir la vacuna clínicamente adecuada para inmunoterapia con alérgenos.
- La calidad de la vacuna alérgica es crítica tanto para el diagnóstico como para el tratamiento. Mientras sea posible, la inmunoterapia con alérgenos debe utilizar vacunas estandarizadas de potencia y estabilidad conocidas.
- El uso de vacunas bien caracterizadas y estandarizadas hace posible definir la dosis de mantenimiento óptima en el rango de 5-20 µg de alérgeno mayoritario por inyección para cada uno de los alérgenos mayoritarios. La eficacia terapéutica se correlaciona con dicha dosis.
- El mayor riesgo de la inmunoterapia con alérgenos es la anafilaxia. Por lo tanto, se debe administrar por o bajo estrecha supervisión de un médico con experiencia que pueda reconocer los síntomas y signos iniciales de una anafilaxia y administrar el tratamiento de urgencia adecuado.
- No se conoce todavía la duración óptima de la inmunoterapia. Muchos clínicos recomiendan 3 – 5 años de tratamiento en los pacientes que hayan tenido una buena respuesta terapéutica. Sin embargo, la decisión de interrumpir la inmunoterapia con alérgenos debe ser individualizada en cada caso.
- Varios estudios sugieren que se debe interrumpir la inmunoterapia con venenos, en la mayoría de los pacientes, después de 3 – 5 años. Sin embargo, la decisión debe ser individualizada para cada paciente.

## a SELECCIÓN DEL PACIENTE Y DEL EXTRACTO ALERGÉNICO ADECUADO

### a.1. Selección del paciente candidato a recibir inmunoterapia.

La correcta indicación de la inmunoterapia es uno de los pilares en los que se basa su eficacia. Aunque no todos los procesos alérgicos son susceptibles de mejorar con este tratamiento, nunca debemos dejar de usarla cuando esperemos un beneficio de ella en individuos en los que se presenten los siguientes requisitos, que se consideran esenciales, para su indicación:

**a.1.1.** Relevancia del antígeno/s a utilizar en el órgano de choque a tratar.- Hemos de confirmar la existencia de una exacerbación de los síntomas en contacto con el alérgeno (empeoramiento estacional, en lugares con abundante polvo y/o en relación con la limpieza doméstica, en presencia de determinados animales, etc.).

**a.1.2.** Existencia de un mecanismo mediado por IgE como principal responsable de los síntomas clínicos.- La presencia de IgE específica se detectará a través de:

- Pruebas cutáneas.
- Determinación de IgE sérica específica.
- Pruebas de provocación específica (cuando sean necesarias): conjuntivales, nasales, bronquiales.

**a.1.3.** Valoración de la relación riesgo/beneficio para el paciente.- Debe intentarse una desalergenización eficaz y cuando esta medida no sea suficiente necesitando el paciente, cada vez más frecuentemente, medicación sintomática para mantener su actividad habitual, nos plantearemos el empleo de la inmunoterapia.

### a.2. Elección del extracto alérgico adecuado.

Definimos extracto alérgico como una preparación de un alérgeno obtenido mediante extracción de los constituyentes activos de sustancias animales o vegetales en un medio adecuado.

Una vez determinada la conveniencia, para el paciente que estemos estudiando (individualmente considerado) de emplear tratamiento inmunoterápico con vacunas alergénicas, debemos contar con el extracto idóneo, considerándose como tal aquél que esté debidamente estandarizado; es decir, aquél que incluya todos los alérgenos activos, en su forma nativa, en la proporción adecuada y con la potencia idónea; y a su vez, tenga garantizada su estabilidad y su reproducibilidad lote a lote (en composición y actividad).

En resumen, las condiciones a exigir actualmente a las vacunas alergénicas y que se recomienda que se incluyan en su etiquetado son:

- Una indicación de las unidades relevantes obtenidas con un método adecuado.
- La estabilidad y/o fecha de caducidad del extracto alérgico.
- La concentración de cada uno de los alérgenos individuales en unidades biológicas o absolutas y/o su potencia en unidades biológicas determinada por pruebas cutáneas cuantitativas.
- Las pautas de tratamiento recomendadas.
- Los métodos adecuados de almacenamiento para mantener la estabilidad del producto.

El cumplimiento de estas recomendaciones se considera necesario para que tanto el médico prescriptor (especialista en alergia) como aquél que colabore con éste en el seguimiento y control del paciente (especialista de atención primaria) puedan comparar vacunas de distintos orígenes farmacéuticos.

### a.3. Mezclas de alergen

En nuestra práctica diaria, frecuentemente, nos enfrentamos con pacientes que presentan múltiples sensibilizaciones debidas a alergen tanto relacionados como no relacionados entre sí y que son susceptibles de tratamiento inmunoterápico. En estos casos, debemos optar entre prescribir una vacuna que contenga la mezcla de todos ellos o, si consideramos necesario el tratamiento específico contra alergen no relacionados entre sí (por ejemplo, alergen estacionales como los pólenes y alergen perennes como los ácaros), recomendar al paciente la administración de más de una vacuna alérgica simultáneamente siguiendo las pautas que se le recomiendan en la consulta del especialista.

Si optamos por la primera opción, no olvidemos que las mezclas de alergen pueden acarrear dos problemas:

- **1º** Una dilución excesiva de múltiples alergen (no se recomienda la mezcla de más de 5 en la misma vacuna) puede dar lugar a una dosis subóptima, y en consecuencia de escasa eficacia, de cada alergen por separado.
- **2º** La potencia de cada uno de los alergen puede deteriorarse con más rapidez cuando se diluyen<sup>71</sup> o cuando se mezclan con otras vacunas alérgicas<sup>72</sup>, lo cual sucede porque algunos alergen poseen una actividad enzimática que altera la composición de otros alergen<sup>73</sup>.

No debemos olvidar nunca que:

- **1º** Los alergen relacionados tienen epítos comunes que dan lugar a una alta reactividad cruzada por lo que la diferencia puede no ser notoria en la práctica si se utiliza una vacuna con uno solo de estos alergen en vez de una mezcla de ellos<sup>75-77</sup>, disminuyéndose así la posible dilución excesiva de la vacuna.
- **2º** Un diagnóstico cuidadoso puede identificar los alergen sensibilizantes dominantes sobre los que no lo son, utilizándose solamente los primeros para la inmunoterapia, evitándose así los potenciales problemas asociados a las mezclas de las vacunas alérgicas.

## b MANEJO PRÁCTICO DE LAS VACUNAS ALÉRGICAS

La inmunoterapia con vacunas alérgicas, sin excepciones, debe ser prescrita por un especialista en Alergia ya que en todo momento debe ser “confeccionada como un traje a la medida de cada paciente”. Siendo diversas tanto las formas de presentación de los distintos extractos alérgicos (acuosos, despigmentados, alergoides, polimerizados, depot, etc) como las posibles pautas que se pueden seguir para su administración, creemos que debería existir un control exhaustivo, por parte del alergólogo, del seguimiento del tratamiento y de la tolerancia al mismo por parte del paciente. En consecuencia, lo ideal sería que todos aquellos centros donde se prescribiesen vacunas alérgicas contasen con Unidades de Inmunoterapia, controladas por un alergólogo, con personal entrenado y altamente cualificado para su administración y para el control de las posibles reacciones adversas que pudiesen presentarse.

Son los Centros de Salud los lugares donde un mayor número de dosis de inmunoterapia se administran diariamente, siendo el equipo de Atención Primaria el máximo responsable del seguimiento de estos pacientes y del control inicial de las potenciales reacciones adversas que se pudiesen asociar a las mismas, por lo que deberían contar con un entrenamiento básico.

Desarrollemos esta idea centrándonos en la inmunoterapia parenteral por ser la de uso más difundido. Su aplicación se realizará por vía subcutánea empleando jeringas desechables con aguja de 26-27 mm. La inyección se realizará en la cara externa del brazo, a una distancia media entre el hombro y el codo, alternando ambos brazos, formando la aguja un ángulo aproximado de 45° con la piel y dirigiéndose el bisel de aquella hacia arriba. No se debe masajear la zona tras su aplicación. Se utilizarán pautas convencionales de administración, siendo ideales las recomendadas por el fabricante. Siempre debe administrarse en un centro sanitario con capacidad para tratar las posibles reacciones adversas que pudieran aparecer.

Con anterioridad a la administración de la dosis correspondiente debemos:

- Evaluar el estado clínico del paciente para evitar la administración del extracto en aquellas situaciones que lo desaconsejen. Se retrasará varios días la inyección en aquellos sujetos:
- Que hayan presentado una infección respiratoria en la última semana.
- Cuyo flujo respiratorio máximo sea un 20% inferior a sus valores basales habituales, con asma reciente inestable y/o cuya dermatitis atópica se haya exacerbado recientemente.
- En tratamiento, presumiblemente breve, con betabloqueantes.
- Interrogar sobre la tolerancia a la última dosis administrada, controlándose así la aparición de posibles reacciones adversas y ajustándose la dosis si fuese necesario, atendiendo a las recomendaciones recogidas en la Tabla I.

**TABLA I**  
**Recomendaciones EAACI sobre modificaciones de la dosis**

<b>Se mantiene la última dosis Administrada si:</b>	<b>Se reduce la dosis a administrar si:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Reacción local inmediata: Adultos: &gt; 5 cm de diámetro. &lt; 12 años: &gt; 3 cm de diámetro.</li> <li>■ Reacción local tardía &gt; 8 cm de diámetro diámetro o menor si es muy molesta.</li> <li>■ Intervalo excesivo de tiempo desde la última dosis administrada.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Reacciones sistémicas.</li> <li>■ Tratamiento coestacional coincidente con elevada carga antigénica ambiental.</li> <li>■ Cuando durante la fase de mantenimiento, se inicia la administración de un frasco que pertenezca a un lote distinto al anterior.</li> <li>■ Intervalo excesivo de tiempo desde la última dosis.</li> </ul>

- Comprobar que el intervalo de tiempo transcurrido desde la última dosis sea el adecuado. En la Tabla II recogemos la actitud que la normativa española sobre la inmunoterapia recomienda seguir en aquellos pacientes en los que haya transcurrido un intervalo de tiempo excesivo desde la administración de la última dosis.
- La vacuna alergénica debe conservarse siempre en el frigorífico a una temperatura entre 2 y 8°C (no congelar), sacándose del mismo para su traslado al centro donde vaya a ser administrada.
- El ATS o DUE que vaya a administrarla debe comprobar que se trata del extracto adecuado:
  - Nombre del paciente.
  - Número de referencia del frasco (debe ser el mismo que esté impreso en el envase).
  - Fecha de caducidad.
  - Dosis correspondiente atendiendo a las anotaciones previamente realizadas y correspondientes a las inyecciones previamente recibidas por el paciente.
- No deben administrarse dos vacunas alergénicas en el mismo día. En aquellos pacientes que se encuentren en tratamiento con dos vacunas distintas simultáneamente, las distintas dosis se separarán entre sí al menos tres días. También se evitará la administración simultánea con vacunas preventivas (gripe, tétanos, hepatitis, rubeola, etc).

Tras la administración de la dosis correspondiente:

- El paciente permanecerá al menos 30 minutos en el centro sanitario en observación.
- Se le recomendará evitar ejercicio físico intenso y/o bañarse en agua muy caliente o recibir saunas en las tres horas siguientes.
- El ATS o DUE que la administre anotará en el lugar correspondiente, la fecha, dosis y el brazo en el que se administra la vacuna y recordará al paciente la fecha en la que debe acudir para recibir la siguiente dosis.

**TABLA II**  
**Actitud a seguir tras la interrupción excesiva de la inmunoterapia.**

Tiempo transcurrido	Fase de tratamiento	Actitud
< 2 semanas	Iniciación	Igual pauta.
2 – 3 semanas	Iniciación	Repetir última dosis
3 – 4 semanas	Iniciación	Reducir 50%. Luego continuar con la pauta habitual.
> 4 semanas	Iniciación	Volver a empezar.
< 8 semanas	Mantenimiento	Igual pauta.
8 - 10 semanas	Mantenimiento	Reducir 25%. Luego alcanzar progresivamente la dosis habitual.
10 – 12 semanas	Mantenimiento	Reducir 50%. Luego alcanzar progresivamente la dosis habitual.
12 – 14 semanas	Mantenimiento	Reducir 75%. Luego alcanzar progresivamente la dosis habitual.
> 14 semanas	Mantenimiento	Volver a empezar.

Una cuestión de gran interés que debemos recordar siempre es que una vez que se ha iniciado tratamiento con un extracto, nunca debe cambiarse por otro de distinta casa comercial aunque este último tenga la misma composición en su etiquetado, ya que puede variar la composición relativa de los distintos alérgenos e inducir reacciones adversas indeseadas en el paciente.

## **b.1. Reacciones adversas. Su tratamiento**

Las reacciones adversas asociadas a la inmunoterapia con vacunas alérgicas las podemos diferenciar en locales y sistémicas pudiendo a su vez ser tanto unas como otras, inmediatas o tardías según se presenten en los primeros 30' tras la administración del extracto o 1 hora después de ésta respectivamente.

### **b.1.1. Reacciones locales**

Son las más frecuentes, particularmente en relación con los extractos depot. Consisten en la aparición de edema, prurito y eritema en el lugar de la inyección. Aquéllas de aparición inmediata y con un diámetro superior a 10 cm, pueden ser una señal de alerta frente a una posible reacción sistémica y pueden ir seguidas de una reacción local tardía.

Serán tratadas mediante la aplicación de hielo en el lugar de aparición de la misma y, si se considerase necesario y/o fuera muy molesta para el paciente, se le puede recomendar la toma de algún antihistamínico. En aquéllas que sean muy persistentes (más de 48 horas) y molestas, situación muy poco frecuente, se valorará el empleo de esteroides orales.

A veces, en relación con los extractos depot pueden aparecer nódulos subcutáneos que desaparecen espontáneamente sin necesidad de medicación en el transcurso de varias semanas.

En relación con el seguimiento de la inmunoterapia digamos que:

En las reacciones inmediatas < 5 cm de diámetro y en las tardías < de 10 cm de diámetro no modificaremos la pauta, pero cuando sean mayores, se repetirá por tres veces consecutivas la última dosis bien tolerada para posteriormente continuar con la pauta inicialmente recomendada.

### **b.1.2. Reacciones sistémicas**

Son aquéllas que se presentan a distancia del lugar de la inyección. Su presentación es más frecuente como reacción inmediata, principalmente cuando afectan a las vías respiratorias o hay colapso cardiovascular, aunque también pueden hacerlo bajo la forma de reacciones tardías (cuadros urticariformes y a veces crisis leves de asma) no siendo estas últimas amenazantes para la vida del paciente. En las Tablas III y IV presentamos la gradación de las reacciones sistémicas según la EAACI.

El tratamiento de las reacciones sistémicas, particularmente cuando sean de aparición inmediata, debe instaurarse de forma rápida para minimizar las posibles complicaciones y riesgos asociadas a las mismas. Incluye las siguientes medidas:

- Colocación de un torniquete proximal al lugar de la inyección.
- Adrenalina 1/1000 por vía subcutánea:
  - Adultos: 0,3 cc proximal al lugar de la inyección y 0,5 cc en el brazo contrario.
  - Niños: 0,1 cc por cada 10 Kg de peso pudiendo repartirse el total de la dosis entre los dos brazos tal y como se ha comentado en relación con el paciente adulto.

Si se considerase necesario, la dosis recomendada se puede repetir en tres ocasiones con intervalo de 15 minutos entre las mismas.

- Se asociará tratamiento sintomático atendiendo a la reacción sufrida por el paciente:
  - Si broncoespasmo:
    - Broncodilatadores inhalados.
    - Aminofilina en infusión intravenosa lenta: 250-500 mg administrados en 10 minutos seguidos de la administración continua de 0,2 a 1,2 mg/kg hora o a dosis de 4 - 5 mg/kg cada 6 horas.
  - Si rinitis, urticaria generalizada, prurito o enrojecimiento generalizado: Antihistamínicos, los cuales según las necesidades se administrarán por vía oral, intramuscular o intravenosa.
  - En caso de shock se acostará al paciente con las piernas elevadas y se instaurará fluidoterapia con expansores plasmáticos.
  - En caso de cianosis, intensa disnea, shock o anafilaxia se administrará oxigenoterapia (4 - 8 L/min).
- Aunque los esteroides parenterales no son útiles para el tratamiento inicial, deben administrarse para prevenir el desarrollo, o al menos disminuir la intensidad, de las reacciones tardías.

### TABLA III Gradación de las reacciones sistémicas inmediatas (EAACI)

- **No reacción.**
- **Síntomas inespecíficos** (reacciones no mediadas por IgE):
  - Cefalea.
  - Artralgias.
  - Malestar.
- **Síntomas alérgicos leves:** Rinitis y asma leves con buena respuesta a antihistamínicos y betamiméticos inhalados.
- **Reacciones sistémicas sin riesgo vital:** Urticaria, angioedema y asma que responden adecuadamente al tratamiento habitual.
- **Shock anafiláctico:** Aparición inmediata de prurito y eritema generalizado, hipotensión severa, colapso cardiovascular... que requieren tratamiento intensivo.

### TABLA IV Gradación de las reacciones sistémicas tardías (EAACI)

- Inespecíficas.
- Urticaria.
- Eczema.
- Rinoconjuntivitis.
- Angioedema.
- Asma.

La actitud a seguir con la administración de las vacunas alérgicas tras el padecimiento de una reacción sistémica por el paciente deberá ser decidida por el alergólogo que pautó dicho tratamiento.

## b.2. Inmunoterapia y embarazo

Aunque la inmunoterapia con vacunas alérgicas ha sido administrada a la mujer embarazada durante más de 50 años son pocos los estudios realizados para valorar su seguridad en estas circunstancias. En diversos ensayos realizados en mujeres embarazadas no se ha evidenciado un aumento del riesgo real de prematuridad, toxemia, aborto, mortalidad neonatal ni malformaciones congénitas en las pacientes que recibieron inmunoterapia respecto a las que integraron los grupos control.

Tampoco contamos con ninguna evidencia que pudiese hacernos sospechar que al recibir la madre tratamiento inmunoterápico se pudiese sensibilizar pasivamente al feto.

En cualquier caso, la carencia de estudios prospectivos de seguridad de la inmunoterapia con vacunas alérgicas en el curso del embarazo, nos obliga a ser extremadamente cuidadosos a la hora de recomendar este tratamiento a mujeres embarazadas. Actuaremos de la siguiente manera:

- No se iniciará la inmunoterapia en mujeres embarazadas para el tratamiento de la rinitis/asma por el riesgo de aparición de reacciones sistémicas.
- Si la paciente, al conocer su embarazo, se encontraba ya siguiendo tratamiento inmunoterápico, habiendo alcanzado la fase de mantenimiento sin haber presentado ninguna reacción adversa previa, puede continuar con el mismo. Si por el contrario, hubiese presentado alguna reacción sistémica previamente, se debe suspender la vacuna hasta después del parto.
- En relación con la hipersensibilidad a veneno de himenópteros, se valorará convenientemente el

cociente riesgo/beneficio (para la paciente) de iniciar la administración de la vacuna durante el embarazo. En el caso de pacientes muy expuestas con alto riesgo vital asociado a la picadura, se recomienda comenzar con una pauta de administración muy lenta.

- Siempre que exista cualquier duda por parte de la paciente sobre la seguridad o necesidad de continuar el tratamiento durante el embarazo, éste debe suspenderse de forma inmediata.

### Bibliografía recomendada:

- 1º EAACI Immunotherapy position papers. Eds Malling HJ, Weeke B. *allergy* 1993; 48 (suppl 14): 1-35.
- 2º Alvarez-Cuesta E, Boquete Paris M, Cadahia A y cols: "Cartilla de seguimiento de la inmunoterapia". En SEAIC (Eds.). Normativa sobre la inmunoterapia en las enfermedades alérgicas. Madrid. SANED, III-XXV, 1990.
- 3º Alvarez-Cuesta E, Hernández-Peña J: "asma bronquial primario: Tratamiento etiológico". En Sociedad Madrid-Castilla La Mancha de Alergología e Inmunología Clínica (Eds.). Sesiones interhospitalarias, 5: 393-413.
- 4º Beristain Urquiza A.M.: "Manejo práctico del paciente alérgico". En Cuesta Herranz J, Alvarez-Cuesta E: Las enfermedades alérgicas respiratorias en atención primaria: Diagnóstico y tratamiento etiológico. SEAIC (Eds.). Madrid. Drug Farma S.L. 1998.
- 5º Alvarez-Cuesta E, Beristain Urquiza A: "Inmunoterapia y desensibilización". En: Tratado de Alergología e Inmunología Clínica de la SEAIC 1995; II: 516-557.

## **C** NECESIDAD DE COLABORACIÓN ENTRE ASISTENCIA PRIMARIA Y ASISTENCIA ESPECIALIZADA

El uso insuficiente y, en ocasiones, inadecuado de la inmunoterapia hace que nos planteemos desde este documento la necesidad de una línea de actuación coordinada entre el médico de asistencia primaria y el especialista para poder conseguir de esta manera un mejor aprovechamiento de las posibilidades terapéuticas que ofrece la vacunación antialérgica.

El médico de primaria ha de ir mas allá del tratamiento farmacológico en los casos de alergia; ha de poner en contacto al paciente alérgico con el especialista lo antes posible para de esta manera realizar las pruebas pertinentes e indicar el tratamiento más adecuado para el mismo incluyendo, cuando esté indicada, la inmunoterapia con la vacuna alergénica más adaptada a las necesidades del individuo. Cuanto antes se lleve a cabo el estudio diagnóstico específico del paciente, mejor será el resultado terapéutico que se obtenga llegándose, incluso en múltiples ocasiones, a cambiar el curso natural de la enfermedad alérgica.

Una vez realizado el estudio alergológico necesario y con el informe del especialista, será el médico de primaria el que tome las medidas oportunas en la educación del paciente evitando en lo posible la exposición al alérgeno. Así mismo, se han de poner en contacto los dos niveles de asistencia a fin de valorar y consensuar qué medidas específicas y generales han de llevarse a cabo en cada caso.

En el supuesto de que sea precisa la administración de una vacuna antialérgica, el médico de primaria y el especialista han de encargarse de instruir al paciente en la necesidad de seguir la pauta de vacunación aconsejada y el modo correcto de realizarla.

En resumen, es, por tanto, fundamental una buena coordinación e información entre los dos niveles de asistencia para poder aprovechar al máximo todas las ventajas que la inmunoterapia ofrece al paciente alérgico.