

manejo práctico de la inmunoterapia específica

i
n
m
u
n
o
t
e
r
a
p
i
a



AlergoMurcia
Asociación de Alergología
e Inmunología Clínica
de la Región de Murcia



STALLERGENES
Inmunoterapia alérgica

ie



AlergoMurcia
Asociación de Alergología
e Inmunología Clínica
de la Región de Murcia

© 2012. **AlergoMurcia. Asociación de Alergología e Inmunología Clínica de la Región de Murcia**

Diseño y maquetación: **Indicativo Publicidad**

Depósito Legal: **MU-608**

ISBN: **978-84-695-3670-4**

Reservados todos los derechos. El contenido de esta publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.

manejo práctico de la inmunoterapia específica

i
n
m
u
n
o
t
e
r
a
p
i
a



ie





EDITORES-COORDINADORES

Juan Carlos Miralles López.

H.U. "Reina Sofía"

juanc.miralles@carm.es

José M^a Negro Álvarez (†)

H.U. "Virgen de la Arrixaca"

AUTORES

Alergólogos:

Inmaculada María Sánchez-Guerrero Villajos.

Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. EL Palmar. Murcia.

Mariola Navarro Guerrero.

Hospital Comarcal del Noroeste. Caravaca. Murcia.

Médico Atención Primaria:

Enrique Ortín Ortín.

Centro de Salud de Ceutí. Murcia.

Enfermería de Alergología:

Alfredo Pascual Camús.

Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar. Murcia.

PATROCINADOR:

LABORATORIOS STALLERGENES



índice

PRÓLOGO.....	6
INDICACIONES.....	9
EFICACIA.....	12
MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA INMUNOTERAPIA.....	16
EXTRACTOS ALERGÉNICOS.....	17
PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN.....	18
REQUISITOS PARA EL MANEJO PRÁCTICO DE LA INMUNOTERAPIA.....	20
REACCIONES ADVERSAS.....	26
DURACIÓN DE LA INMUNOTERAPIA.....	30
MANEJO PRÁCTICO DE LA INMUNOTERAPIA SUBCUTÁNEA.....	31
INMUNOTERAPIA SUBLINGUAL.....	32
INMUNOTERAPIA EN EL NIÑO.....	36
FUTURO DE LA INMUNOTERAPIA EN LA COMUNIDAD.....	37
CONCLUSIONES.....	37
CONOCIMIENTOS Y ACTITUD DE LOS PACIENTES QUE RECIBEN INMUNOTERAPIA.....	38
BIBLIOGRAFÍA.....	40
ANEXOS.....	48

prólogo





Con esta monografía pretendemos dar a conocer la inmunoterapia, sus indicaciones, contraindicaciones, y facilitar de una forma sencilla el uso del día a día, así como resolver dudas en cuanto a dosis, pautas de administración, reacciones adversas, tratamiento, etc.

Las enfermedades alérgicas constituyen una de las patologías crónicas más frecuentes que se pueden presentar a lo largo de la vida, y con una clara tendencia al alza en lo referente a incidencia, prevalencia y morbilidad. Es misión fundamental de los alergólogos y de los profesionales de la salud reducir el coste socioeconómico de estas enfermedades, y permitir que los sujetos que las sufren puedan llevar una vida “normal”, tanto en su actividad laboral como en su tiempo de ocio y de descanso.

El tratamiento de las enfermedades alérgicas se basa en cuatro pilares básicos: la educación del paciente alérgico, las medidas de control ambiental, el tratamiento farmacológico y el tratamiento con inmunoterapia específica. En esta guía nos centraremos en el último de ellos, es decir, la inmunoterapia específica.

La inmunoterapia específica (ITE) con alérgenos tiene una historia de 100 años. Precisamente, en 2011 celebramos un siglo de inmunoterapia, ya que Noon publicó el artículo “*Prophylactic inoculation against hay fever*” en la revista Lancet en 1911, fecha considerada como la del “nacimiento” científico de la inmunoterapia. Se trata de la primera experiencia en tratamiento de un paciente que padecía rinitis alérgica con un extracto de pólenes. Describe cómo la inoculación de alérgeno puede inducir tolerancia en un paciente alérgico a ese mismo alérgeno.

Posteriormente, en 1918, Cooke sugirió que los procesos alérgicos como la fiebre del heno y el asma compartían mecanismos similares a los de la anafilaxia, que se había relacionado recientemente con la producción de anticuerpos en respuesta a exposiciones previas sensibilizantes. En 1921, Prausnitz y Kustner demostraron la transferencia de sensibilización a pacientes sanos mediante la inoculación de suero de un paciente alérgico (lo que se conoce como reacción de Prausnitz-Kustner). En 1922, Cooke desarrolló la teoría de la “hiposensibilización”, demostrando posteriormente, en 1935, que los sueros de pacientes desensibilizados tenían un anticuerpo neutralizador

o bloqueante y que éste era específico. Sin embargo, el anticuerpo desencadenante de las reacciones alérgicas, la inmunoglobulina E (IgE), no se descubrió hasta 1967 por Isizaka e Isizaka.

En la actualidad se sabe que la inmunoterapia pretende la modificación de la respuesta inmunológica (inmunomodulación), que no debe confundirse con la desensibilización, término que suele aplicarse a la administración rápida y progresiva de dosis crecientes de una sustancia alergénica, para disminuir la reactividad de las células efectoras. No excluye otros tratamientos como la evitación y el tratamiento farmacológico, pero se trata del único tratamiento específico capaz de modificar la historia natural de la enfermedad alérgica, consiguiendo que remita o al menos mejore significativamente. Es un tratamiento que se concibe a largo plazo para lograr la máxima eficacia.

La ITE, según la definición propuesta por la OMS en 1993, consiste en la administración gradual de cantidades crecientes de una vacuna alergénica a un sujeto alérgico, alcanzando una dosis eficaz que mejora los síntomas asociados con la exposición posterior al alérgeno causante. Su uso reduce tanto los síntomas como el consumo de medicación, pero no siempre logra abolir la necesidad de algún tratamiento médico adicional.

En los 100 años de uso clínico, la ITE ha sufrido una gran evolución. Se dispone de más recursos que permiten realizar un mejor diagnóstico del paciente alérgico, hecho que permite seleccionar correctamente al paciente que recibirá tratamiento con inmunoterapia. Se utilizan mejores extractos: muchos de ellos se han caracterizado y estandarizado. Además, gracias a los avances adquiridos en los campos de la inmunología, la biología molecular y la bioquímica, se ha conseguido incluso la identificación de alérgenos individuales. Paralelamente, se han adquirido importantes conocimientos sobre sus mecanismos de acción. Como consecuencia, se han conseguido tratamientos cuya eficacia ha sido demostrada mediante la realización de múltiples estudios. Se han diseñado nuevas pautas seguras de administración que aumentan la adherencia al tratamiento y la rapidez de efecto. Los pacientes se monitorizan estrechamente y se han identificado situaciones de riesgo, que al ser evitadas aumentan la seguridad del tratamiento. Por otra parte, se han ensayado nuevas vías de administración aumentando el abanico de pacientes candidatos al tratamiento. Además, se han realizado recientemente estudios económicos para valorar el índice coste-efectividad, obteniendo resultados favorables que, por tanto, justifican su uso. Por último, disponemos de evidencias de su capacidad preventiva.

El principal objetivo de la inmunoterapia es lograr un efecto persistente de los



cambios inducidos en el sistema inmune. Esto es posible gracias a su acción sobre la estimulación de los linfocitos T de memoria.

En los últimos tiempos, se exige el registro farmacéutico de los nuevos extractos alergénicos, al igual que ocurre con el resto de medicamentos. El primer registro farmacéutico para un producto de inmunoterapia se ha obtenido en el siglo XXI. Este hecho modificará el futuro de la inmunoterapia, y quizá dispongamos de un número menor de extractos pero de mayor calidad.

INDICACIONES

Se reconoce la indicación de la ITE en el tratamiento de la alergia respiratoria (asma bronquial alérgica y afectación de vías respiratorias superiores: rinitis, rinoconjuntivitis alérgica) y la alergia a veneno de himenópteros.

Alergia respiratoria

La inmunoterapia no debe emplearse en todos los pacientes alérgicos, por lo que el alergólogo debe valorar cada caso de forma individualizada. La elección de la inmunoterapia como tratamiento no solo se debe basar en la presencia de síntomas alérgicos y la confirmación de la presencia de IgE mediante pruebas diagnósticas, sino que estos pacientes seleccionados deben cumplir los siguientes requisitos básicos:

- Relevancia clínica del alérgeno con respecto a la historia clínica del paciente.
- Evidencia de un mecanismo mediado por IgE como mecanismo principal responsable.
- Valorar relación riesgo /beneficio para el paciente.

Las indicaciones de la inmunoterapia en rinitis o rinoconjuntivitis alérgica son:

- Síntomas de rinitis alérgica después de exposición natural a neumoalérgenos y evidencia demostrable de sensibilización IgE específica clínicamente relevante y:
- Respuesta pobre a farmacoterapia, evitación de alérgenos o ambas.
- Efectos adversos inaceptables de los medicamentos.
- Deseo de reducir o evitar la farmacoterapia a largo plazo y el costo de la medicación.
- Coexistencia de rinitis alérgica y asma.
- Posible prevención de asma en pacientes con rinitis alérgica.

Las indicaciones de la inmunoterapia en asma alérgica son:

- Síntomas de asma después de la exposición natural a neuroalérgenos y evidencia demostrable de sensibilización IgE específica clínicamente relevante y:
- Respuesta pobre a farmacoterapia, evitación de alérgenos o ambas.
- Efectos adversos inaceptables de los medicamentos.
- Deseo de reducir o evitar la farmacoterapia a largo plazo y el costo de la medicación.

Alergia a veneno de himenópteros

En los pacientes alérgicos a himenópteros se debe considerar la gravedad y extensión de la reacción así como la edad del paciente, el riesgo a nuevas picaduras y las posibles contraindicaciones del uso de tratamiento farmacológico urgente como es la adrenalina.

En los pacientes que han sufrido una reacción sistémica leve, y que han experimentado solo síntomas cutáneos como prurito, eritema o urticaria, no hay una indicación estricta de iniciar ITE; se estima que el riesgo de estos pacientes de sufrir una nueva reacción sistémica es aproximadamente del 20%. En estos casos hay que considerar, además de la reacción sufrida, otros factores antes de decidir el tratamiento a seguir; así, tendremos en cuenta el grado de exposición del paciente según su ocupación o las actividades de ocio que realice, las características del insecto, la situación clínica en la que se encuentre y si se ve afectada su calidad de vida por la reacción sufrida.

Los pacientes que sufrieron una reacción sistémica grave, hasta en el 60% de los casos volverán a sufrir una reacción similar. Este riesgo aumenta si el intervalo de tiempo entre las picaduras es de semanas o meses. Por tanto, aquellos pacientes con reacciones sistémicas graves sí deben ser tratados con ITE.

No está indicado el uso de ITE en caso de reacción local, independientemente de su extensión.

Los niños con alergia a himenópteros tienen mejor pronóstico que los adultos. Aquellos que han sufrido reacciones sistémicas débiles, en un 10% la volverán a padecer, pero ésta será de menor intensidad. La indicación de ITE en niños será para aquéllos que estén sometidos a una alta exposición, y para los que presenten reacciones sistémicas recurrentes cada vez de mayor intensidad.



Los ancianos con enfermedades cardiovasculares tienen mayor riesgo al sufrir reacciones anafilácticas, y también es mayor el riesgo de reacciones adversas con ITE. Por ello, en este grupo de población solo se suele indicar ITE en el caso de apicultores u otros pacientes con alto grado de exposición.

CONTRAINDICACIONES

Según el artículo de opinión de la Organización Mundial de la Salud en el año 1997 sobre las vacunas con alérgenos, las contraindicaciones relativas de la inmunoterapia incluyen:

- 1) Enfermedades inmunopatológicas e inmunodeficiencias severas.
- 2) Enfermedades neoplásicas.
- 3) Trastornos psicológicos y/o psiquiátricos severos.
- 4) Pacientes que no responderían bien a la adrenalina o a los agonistas beta, como son aquellos pacientes en tratamiento con betabloqueantes (dificultan el tratamiento del shock y alteran la adaptación cardiovascular).
- 5) Mal cumplimiento. Falta de colaboración por parte del paciente.
- 6) Asma severa no controlada mediante farmacoterapia y/o pacientes con obstrucción irreversible de las vías aéreas (VEMS por debajo del 70% del valor esperado después del tratamiento farmacológico adecuado), excepto en el caso de hipersensibilidad al veneno de himenópteros.
- 7) Enfermedades cardiovasculares importantes, que aumentan el riesgo de efectos adversos por la adrenalina, excepto en el caso de hipersensibilidad al veneno de himenópteros.
- 8) Niños menores de 5 años, excepto en el caso de hipersensibilidad al veneno de himenópteros.
- 9) Dermatitis atópica grave.
- 10) Tratamiento previo con ITE adecuada y no se ha observado mejoría.

Durante el embarazo no hay contraindicación para continuar con ITE, las recomendaciones actuales son evitar el inicio del tratamiento. De esta manera, si una mujer que ya está vacunándose en fase de mantenimiento se queda embarazada, puede continuar con la misma dosis que estaba tolerando previamente. Durante la lactancia,

la inmunoterapia no está contraindicada.

EFICACIA

Hoy día tenemos suficiente base sobre la eficacia y la seguridad de la inmunoterapia específica. Su uso está claramente justificado, según la medicina basada en la evidencia (MBE), junto con la amplia experiencia clínica de su uso cotidiano por los profesionales.

Muchos estudios doble-ciego, randomizados y controlados con placebo han demostrado que la ITE es efectiva para el tratamiento de la rinitis y conjuntivitis alérgica, asma alérgica y la hipersensibilidad a venenos de insectos, tanto en adultos como en niños.

Los resultados obtenidos por autores relevantes dentro del campo de la Alergología, tras la realización de diferentes ensayos clínicos y metaanálisis desde el año 1995 hasta nuestros días, confirman la eficacia de la inmunoterapia, tanto por vía subcutánea como por vía sublingual, para el tratamiento de la rinitis alérgica, el asma alérgica y la hipersensibilidad a veneno de himenópteros. Destacamos los estudios realizados por Abramson con 3506 pacientes asmáticos, Penagos con 441 pacientes asmáticos de 3 a 18 años de edad, Calamita con 1706 pacientes asmáticos, Calderón con 2871 pacientes con rinitis alérgica estacional, Wilson con 979 pacientes con rinitis alérgica, Canonica, Passalacqua y otros autores españoles. También queremos recalcar la importancia del estudio PAT, sobre la prevención del asma en pacientes con rinitis alérgica que son tratados con inmunoterapia específica, donde se vio que un curso de inmunoterapia de 3 años, en pacientes con rinitis alérgica, tenía efectos preventivos en el desarrollo de asma, hasta 7 años después de acabado el tratamiento.

Se ha confirmado su eficacia para el tratamiento de alergia por alérgenos inhalados (pólenes, ácaros, hongos, alérgenos de animales) e himenópteros. Los pacientes que reciben ITE muestran una mejoría de los síntomas, una disminución del consumo de tratamiento sintomático y una mejora significativa en la calidad de vida demostrada mediante la utilización de cuestionarios estandarizados.

En la rinitis alérgica, la ITE induce una mejoría sintomática que persiste tras su suspensión y disminuye las posibilidades de desarrollar asma en el futuro. También previene el desarrollo de nuevas sensibilizaciones en pacientes monosensibilizados. Por tanto, la ITE junto con su eficacia como primera línea de tratamiento, es también un



tratamiento preventivo para las enfermedades alérgicas.

La eficacia de la Inmunoterapia que se realiza en la actualidad con veneno de himenópteros es muy alta, consiguiendo la curación en el 90% de los pacientes tratados con veneno de abeja y en el 95% de los tratados con veneno de avispa.

Actualmente, no hay estudios que justifiquen el uso de la ITE en el tratamiento de la hipersensibilidad a alimentos, urticaria crónica o angioedema. Existen pocos estudios que demuestren eficacia de la ITE en la dermatitis atópica, y solo en el caso de estar asociada a sensibilización a aeroalérgenos.

La inmunoterapia o vacunación con alérgenos es fundamental en el tratamiento de las enfermedades alérgicas, pero para que sea eficaz se debe utilizar en pacientes seleccionados correctamente, con un extracto altamente caracterizado que contenga el/los alérgenos responsables del cuadro clínico, y siempre que se administre a las dosis adecuadas y por un tiempo apropiado.

Diagnóstico del paciente para inmunoterapia

Tras la elaboración de una exhaustiva anamnesis al paciente, la realización de pruebas cutáneas y determinaciones de IgE específica frente a un extracto completo nos dan una idea de la sensibilización del paciente. Cuando las manifestaciones clínicas se relacionan con los resultados obtenidos de ellas, se realiza el diagnóstico. Es preciso tener en cuenta que ambas técnicas utilizan mezclas indeterminadas de alérgenos y no son capaces de discriminar el antígeno responsable, sabiendo que la enfermedad alérgica está producida por alérgenos y no por fuentes alergénicas.

Durante los últimos años, se está consiguiendo testar proteínas alergénicas individuales, los llamados componentes alergénicos. Éstos son las proteínas o glicoproteínas que desencadenan la reacción alérgica y que están contenidas en la fuente alergénica. Estas moléculas se pueden obtener por purificación directamente de la fuente alergénica o por técnicas de biología molecular; en este último caso, hablamos de alérgenos recombinantes. El descubrimiento de los componentes alergénicos ha revolucionado el diagnóstico de la enfermedad alérgica y se piensa que en el futuro también tendrá aplicación terapéutica. En el momento actual, utilizamos en el diagnóstico clínico *in vitro* fundamentalmente compuestos alergénicos procedentes de pólenes, aunque también de látex, hongos, panalérgenos vegetales y algún otro. Existe en el mercado un microchip proteico (microarray) capaz de detectar de forma simultánea, en horas y con tan solo dos gotas de sangre del paciente, 103 alérgenos de origen vegetal (procedentes

de pólenes, látex y alimentos vegetales) y no vegetal (procedentes de ácaros, epitelios, hongos, alimentos no vegetales, panalérgenos de animales, veneno de himenópteros). La principal utilidad de los componentes alergénicos es la posibilidad de diferenciar verdaderas co-sensibilizaciones a diferentes fuentes alergénicas, frente a la sensibilización a una molécula común presente en todas ellas, como es el caso de los panalérgenos. Este hecho es fundamental para indicar una inmunoterapia correcta.

Para el diagnóstico *in vivo* disponemos de muy pocas moléculas alergénicas, puesto que no está aprobado su uso en prueba cutánea, excepto casos aislados, como puede ser la LTP (proteína transportadora de lípidos que es un panalérgeno vegetal) o Alt a1 (antígeno mayor del hongo *Alternaria*).

Selección de la mejor vacuna

La variabilidad entre extractos para inmunoterapia es tan grande que disponemos en el mercado de vacunas de demostrada calidad junto con otras sin documentación que las acredite. El alergólogo prescriptor será responsable de realizar una selección adecuada del extracto, utilizando un producto de eficacia demostrada, con las dosis documentadas y garantizadas.

Monitorización de la eficacia de la ITE específica con alérgenos

Se debe monitorizar la eficacia de la ITE en cada paciente mediante la determinación de parámetros objetivos y subjetivos. Los parámetros de mejoría clínica y la toma de medicación son las herramientas más útiles para el seguimiento de la ITE, seguidos de la evaluación secuencial de cuestionarios de calidad de vida. La mejoría se puede demostrar poco después de alcanzar la dosis de mantenimiento. Si tras un año con dosis de mantenimiento no se aprecia mejoría y no se encuentran causas claras que justifiquen la falta de eficacia, debemos suspender el tratamiento.

Existen unos parámetros objetivos para valorar la eficacia de la ITE como son: el incremento de la IgG específica, la disminución de la reactividad cutánea por titulación a punto final y el aumento del umbral en las pruebas de provocación específicas realizadas en el órgano diana. Sin embargo, estas pruebas son costosas y la última además no está exenta de riesgo, por lo que no son útiles para el diagnóstico de rutina.

Pruebas fáciles de realizar y útiles para monitorizar la mejoría en el asma son las pruebas de función pulmonar, la provocación bronquial inespecífica con agentes bron-



coconstrictores y la determinación de óxido nítrico en aire exhalado.

No son útiles las pruebas cutáneas que utilizan una sola dilución del extracto ni los niveles de IgE sérica específica, con la excepción para esta última de los pacientes alérgicos a veneno de himenópteros, en los que se observa habitualmente un descenso rápido y progresivo de la IgE específica tras un tratamiento eficaz.

El alergólogo debe valorar al paciente al menos cada 6 a 12 meses para estimar si la forma de administración es la correcta, el grado de cumplimiento, la eficacia, averiguar si presenta reacciones adversas, si precisa ajustes en la dosis y suspender la ITE cuando el paciente se cura o bien cuando ésta es ineficaz. Todos los pacientes deben poseer una cartilla de seguimiento donde se anotarán todas y cada una de las incidencias acontecidas durante el tratamiento con ITE.

Hay datos que indican que la ITE resulta tanto más eficaz cuanto más precozmente se aplica. Esto iría en contra del criterio de utilizar esta forma de tratamiento cuando los pacientes no se controlan adecuadamente con un tratamiento farmacológico, dado que obtendríamos mejores resultados con su introducción temprana.

Coste–efectividad de la inmunoterapia en el tratamiento de las enfermedades alérgicas

Actualmente, debido al aumento desorbitado del gasto sanitario, se deben realizar estudios de coste-efectividad de cualquier medicamento. Una cuarta parte de la población española padece alguna enfermedad alérgica, cuya atención ocasiona un coste de alrededor de 30.000 millones de € anuales, en los que se incluyen los costes directos e indirectos. Se deberían añadir otro tipo de costes, los llamados costes intangibles, derivados del dolor y sufrimiento causados por la enfermedad, pero éstos últimos son difícilmente cuantificables y se infravaloran.

La mayoría de las publicaciones realizadas a este nivel no son estudios directos sobre los costes de la inmunoterapia, sino que comparan los gastos generados en pacientes que reciben ITE frente a los que no la reciben. En 1997, Vollmer publicó que el tratamiento del asma es más caro cuando lo realiza un médico generalista que cuando lo trata el alergólogo, que es quien prescribe la inmunoterapia. En este mismo año, Negro hizo un estudio en el que se demostraba que el uso de la ITE disminuía el consumo de medicación y la demanda de asistencia médica. Bernstein y Kumar, mediante el uso de cuestionarios de calidad de vida, comprobaron que los pacientes que recibían tratamiento con ITE presentaban una mayor calidad.

Otros muchos estudios demuestran que la ITE produce una mejoría sintomática, con la consiguiente disminución en los costes directos (consumo de medicación, necesidad de atención médica, pruebas diagnósticas, hospitalización); mejora la calidad de vida disminuyendo los costes indirectos; previene la aparición de nuevas sensibilizaciones y la aparición de asma en niños con rinitis alérgica. Por tanto, la introducción precoz de este tratamiento en los pacientes alérgicos supondrá un ahorro de recursos económicos, a la vez que una evitación del sufrimiento de los enfermos (costes intangibles) mediante sus efectos curativos y preventivos. Es posible que en las primeras fases del tratamiento, especialmente durante la iniciación, los costes aumenten; sin embargo, a largo plazo resulta un tratamiento beneficioso en términos económicos.

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA INMUNOTERAPIA

La inmunoterapia ejerce su efecto induciendo modificaciones a tres niveles, todos ellos relacionados entre sí: anticuerpos, células efectoras y células T, aunque su actuación fundamental tiene lugar a nivel de la inmunidad celular, induciendo una situación de tolerancia inmunológica mediada por los linfocitos T reguladores (Treg), mantenida a largo plazo.

Cambios en los anticuerpos

Pocos meses después de iniciar la inmunoterapia se observa una disminución significativa de los niveles de IgE específica y un aumento de IgG₄ específica, que actuaría como anticuerpo bloqueante de la IgE, impidiendo que ésta se una a sus receptores sobre la superficie de mastocitos y otros tipos celulares.

Cambios en las células efectoras

La inmunoterapia actúa sobre las células efectoras tanto de la respuesta inmediata como tardía (basófilos, mastocitos, eosinófilos, neutrófilos y linfocitos T activados), inhibiendo la liberación de mediadores y las respuestas inflamatorias aguda y crónica tras la exposición al alérgeno.

Cambios en las células T

La inmunoterapia induce un cambio fenotípico de linfocitos Th₂ hacia Th₁. Ade-



más, se estimulan los clones celulares Treg, capaces de ejercer un control sobre las funciones indeseadas de las células Th₂ a través de múltiples acciones.

La activación de la apoptosis (muerte celular programada), la anergia y/o la modulación de la respuesta inmune por las células T reguladoras (Treg), son mecanismos esenciales para la tolerancia periférica. Todos estos procesos parecen estar estrechamente ligados entre sí, implicando a los mismos tipos celulares y múltiples mecanismos supresores. La ITE induce la transformación de las células T efectoras específicas de alérgeno en células T reguladoras (Treg), hecho crucial en el control de la respuesta inmune normal hacia los alérgenos, y en el éxito de la inmunoterapia. La respuesta de las células T reg se caracteriza por una abolición de la proliferación celular T específica inducida por el alérgeno, y por una supresión de la secreción de citocinas Th1 y Th2. Las células Treg producen niveles elevados de IL-10 y TGF- β que suprimen de forma muy potente la producción de IgE, aumentando simultáneamente la producción de IgG₄ e IgA. Además, las células Treg suprimen directa o indirectamente las células efectoras de la inflamación alérgica, como mastocitos, basófilos y eosinófilos. En conclusión, la tolerancia periférica a los alérgenos está controlada por múltiples mecanismos activos de supresión, interrelacionados entre sí.

EXTRACTOS ALERGÉNICOS

Los extractos alérgénicos son mezclas heterogéneas de composición variable, formadas por productos biológicos solubles como proteínas alérgicas y no alérgicas, pigmentos, azúcares, ácidos nucleicos, lípidos, etc. Son preparados farmacéuticos derivados de extractos de materia originales que existen en la naturaleza y que contienen alérgenos, sustancias que causan y provocan una enfermedad alérgica. Pueden tener en su composición: pólenes, ácaros, hongos, derivados epidérmicos de animales, alérgenos ocupacionales y veneno de himenópteros.

La vía clásica de administración es la subcutánea, para la que se utilizan los siguientes extractos: acuosos, retardados o depot y modificados.

1) Los extractos *acuosos* son productos disueltos y preparados con poca estabilidad y vida media corta, por lo que requieren mayor número de dosis a intervalos cortos. Hoy en día están en desuso por sus reacciones adversas relativamente frecuentes.

2) Los extractos *retardados* están modificados con hidróxido de aluminio, tirosina, fosfato de calcio, etc. que actúan como adyuvantes. Estos extractos se caracterizan por su gran eficacia y seguridad. Reciben el nombre de extractos depot y tienen una

liberación lenta por lo que requieren menor número de dosis a intervalos mayores.

3) Los extractos *polimerizados*, también llamados alergoides, están modificados químicamente. Contienen glutaraldehído o formaldehído que reducen la alergenicidad, manteniendo la inmunogenicidad.

La primera estandarización de los extractos alergénicos se basó en el cociente peso/volumen, posteriormente, en la cuantificación de nitrógeno proteico. En los años 70 comenzó la valoración de los extractos alergénicos en base a su actividad biológica, vigente hoy día, aunque mejorada con la cuantificación de los alérgenos individuales. Los europeos utilizan estándares propios para cada fabricante, dando como resultado la coexistencia de numerosas unidades y extractos en dosis poco comprensibles y no comparables.

Los mejores resultados de la ITE se obtienen en pacientes monosensibilizados, en los que solo se incluye un alérgeno en el extracto para vacunación. Cuando un paciente está sensibilizado a varios alérgenos, si éstos están relacionados, como es el caso de los pólenes, se realizan habitualmente mezclas, procurando no sobrepasar los 2-3 alérgenos por extracto, dado que la dosis de cada uno de los alérgenos podría ser insuficiente al diluirse de forma excesiva con los otros.

Mayor controversia suscitan las mezclas de alérgenos no relacionados entre sí (hongos con ácaros o pólenes), porque al problema de la dilución al incluir varios alérgenos en el extracto, se añade el de que los alérgenos pueden perder potencia al mezclarse con otros que presenten actividad enzimática y los degraden. En general se recomienda la separación de extractos con gran actividad enzimática proteolítica, como los hongos y la cucaracha, de otros extractos, como por ejemplo los pólenes. Los estudios actuales sugieren que los extractos de pólenes, ácaros y epitelios, pueden ser mezclados juntos.

Se dispone actualmente de otra vía de administración, la vía sublingual, que analizaremos posteriormente. La administración de la inmunoterapia sublingual puede llevarse a cabo mediante dos métodos: eliminando el producto tras un tiempo bajo la lengua o ingiriéndolo.

PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN DE LAS VACUNAS

La pauta de administración de las vacunas antialérgicas por vía subcutánea varía, pero habitualmente implica una fase de aumento de dosis o iniciación y una fase



de mantenimiento, donde se administra la dosis máxima de forma regular durante un tiempo de 3 a 5 años.

Pautas de iniciación

Durante la fase de iniciación se administran dosis progresivamente mayores hasta alcanzar la dosis máxima. El principal objetivo de la fase de iniciación de la inmunoterapia es conseguir la tolerancia del extracto.

Viales

La mayoría de las vacunas de extractos depot presentan tres concentraciones diferentes del extracto para la iniciación. Los extractos despigmentados y polimerizados presentan dos concentraciones y pueden solicitarse con una sola concentración.

Dosis máxima

La dosis máxima es la recomendada por el fabricante y va indicada en el interior de cada caja de vacuna. Independientemente de la pauta de iniciación, la dosis máxima es la misma y será la que se utilice en el mantenimiento, si es bien tolerada por el paciente.

Tipos de pautas de iniciación

Existen distintas pautas para la administración de la iniciación dependiendo del tiempo que emplean para alcanzar la dosis máxima:

1. *Pauta rápida o rush*: La administración se realiza entre 1 y 3 días. Se realizan en las Unidades de Inmunoterapia. Ocasionan un número mayor de reacciones sistémicas inmediatas que otras pautas de administración de inmunoterapia subcutánea.

2. *Pautas agrupadas o cluster*: Su duración es de 2 a 4 semanas. También se administran en las Unidades de Inmunoterapia. Se agrupan dos (normalmente) o más dosis administradas cada 30 minutos en el mismo día. Los intervalos suelen ser semanales y se alcanza la misma dosis máxima que con las pautas convencionales.

3. *Pauta convencional*: Necesita entre 3 y 4 meses para alcanzar la dosis máxima. Se utilizan dosis progresivamente crecientes con tres o cuatro diluciones del extracto. Recientemente, algunos fabricantes han propuesto pautas convencionales de dos diluciones que acortan la iniciación a 6-8 semanas.

Reacciones adversas: La mayoría de las reacciones sistémicas son de tipo inmediato y suelen aparecer con el vial más concentrado.

Pautas de mantenimiento

El principal objetivo de la fase de mantenimiento es alcanzar la mayor eficacia clínica posible, repitiendo de forma regular la dosis máxima alcanzada durante la fase de iniciación. Esta dosis, al menos teóricamente, debe ser terapéuticamente efectiva en la mayoría de los pacientes para cada uno de los componentes del extracto, sin producir efectos adversos inaceptables. Algunos pacientes presentan reacciones adversas con esta dosis y experimentan beneficios clínicos con dosis inferiores. Se administrará la misma dosis de forma única, cada 4 semanas habitualmente, durante un periodo de 3 a 5 años.

Las pautas de mantenimiento usadas habitualmente en la inmunoterapia subcutánea son las siguientes:

Pre-estacional y co-estacional: Se emplean para la administración de inmunoterapia de pólenes. La pauta pre-estacional consiste en el inicio de la inmunoterapia y alcance de dosis máxima antes de la estación polínica. La dosis de mantenimiento se administrará mensualmente y se suspenderá antes del inicio de la polinización. En la pauta co-estacional, la inmunoterapia se inicia justo antes del inicio de la polinización, se mantiene durante toda la estación polínica y se suspende al terminar ésta para reiniciarla al año siguiente.

Pre-co-estacional: Se inicia 4 meses antes de la estación polínica y se mantiene durante dicha estación, suspendiéndola cuando finaliza ésta.

Perenne: Empleada para cualquier alérgeno. Se puede empezar en cualquier época del año aunque en el caso de pólenes la iniciamos después de la estación polínica. La dosis máxima de mantenimiento se administra durante todo el año. Ha habido costumbre de reducir la dosis de mantenimiento en las vacunas de pólenes durante la época de polinización. Sin embargo, no existe ninguna evidencia científica que lo justifique. Por este motivo, la tendencia actual es administrar la misma dosis invariablemente, sin reducirla, siempre que nos aseguremos de que el paciente está clínicamente bien en el momento de su administración.

REQUISITOS PARA EL MANEJO PRÁCTICO DE LA INMUNOTERAPIA

Unidades de Alergología

Debe estar dotada con un médico especialista de Alergología que será quien



prescriba el tipo de ITE, decida la pauta de administración de la misma (que llevará consigo el paciente) y proporcione información por escrito sobre los objetivos y características del tratamiento para así fomentar el cumplimiento del mismo. El alergólogo, además, facilitará a cada paciente una cartilla de seguimiento individualizada, intentará conseguir un buen cumplimiento del tratamiento, controlará las reacciones adversas y modificará la pauta de administración en caso necesario.

También son misiones del alergólogo resolver las dudas de los pacientes, familiares y profesionales de Atención Primaria y realizar un seguimiento de los pacientes, con controles periódicos más o menos frecuentes según la sintomatología y las reacciones adversas derivadas de la administración de la vacuna.

Se administrarán en la Unidad de Alergología las vacunas de alto riesgo como son las vacunas de veneno de himenópteros, vacunas de cualquier composición que se inicien con pauta rush, pauta ultra rápida o pauta rápida y cualquier vacuna cuya administración plantee problemas por reacciones adversas previas.

Atención primaria

Equipo de Enfermería

El personal de enfermería va a ser el encargado de administrar cada dosis. Tendrá un papel importante en mantener la información actualizada y personalizada para cada paciente. Esta información debe ser clara y sencilla.

Debido al posible riesgo de reacciones adversas, que supone una amenaza potencial para la vida, la inmunoterapia debe administrarse en lugares en los que se disponga con inmediatez de equipos completos de reanimación, así como medicación para ello, incluyendo adrenalina inyectable, para ser utilizados por personal adecuadamente instruido. Por tanto, el equipo de enfermería que administra inmunoterapia debe de estar bajo la supervisión de un médico.

Dentro de los procedimientos habituales del trabajo de enfermería está la preparación de medicamentos, garantizar que el fármaco que se administra es el indicado por el médico y lograr que el fármaco llegue al enfermo en las mejores condiciones de fiabilidad y asepsia.

La administración no está totalmente exenta de riesgos, por lo que habrá que ser cuidadoso con la técnica de administración, comprobando la dosis de cada inyección y el intervalo entre dosis señalado en la cartilla de seguimiento.

Material necesario: La vacuna debe traerla el propio paciente, rotulada con su nombre y deberá especificar el nombre de la vacuna, laboratorio y composición. Cada caja de vacuna, suele incluir jeringuillas desechables graduadas hasta 1 ml. En su defecto se pueden utilizar jeringuillas de insulina, teniendo en cuenta que un 1 ml equivale a 40 U. La ITE se administra por vía subcutánea.

Antes de la administración:

1. Comprobar que el extracto es el prescrito (nombre del enfermo y fecha de elaboración).

2. Preguntar si toleró la dosis anterior y cuánto tiempo hace que se le administró. Confirmarlo con la cartilla de seguimiento.

3. Asegurarse bien del vial a emplear y de la dosis a inyectar. En caso de duda en la dosis de administración, dentro de la vacuna viene indicada la pauta de administración, aunque se deben tener en cuenta las pautas personalizadas de cada paciente. Si persiste la duda, se debe remitir al paciente al Servicio de Alergología para reajustar la dosis.

4. Verificar el buen estado del extracto (aspecto del líquido, fecha de caducidad, existencia de restos, color, etc.).

5. Valorar la situación clínica del paciente para estar seguros de que se le puede poner el extracto. En caso de duda se debe consultar al médico de Atención Primaria o en su defecto al Alergólogo. El paciente deberá ser evaluado antes de cada dosis. Esta evaluación incluirá información acerca de:

- Infecciones respiratorias presentes.
- Enfermedades actuales.
- Vacunaciones recientes.
- Medicación tomada en los últimos tres días.
- Cambios recientes en la medicación (especialmente fármacos antialérgicos).
- Fármacos nuevos (especialmente β -bloqueantes, inhibidores de la ECA y AINE).
- Gravedad de los síntomas de alergia en los últimos 4-7 días.
- Historia de una reacción tardía con la última inyección, incluyendo tipo y severidad (inflamación y eritema local, reacciones sistémicas, necesidad de un tratamiento antialérgico adicional).



- Historia de un aumento de la exposición a alérgenos relevantes, especialmente a animales de pelo o alimentos.
- Gravedad de la dermatitis atópica.
- Embarazo.

Aplicación del extracto:

La vacuna se administra de forma subcutánea. El lugar de la inyección óptimo se sitúa encima del codo a una distancia equivalente al ancho de una mano en la parte dorsal del brazo. Antes de usar, se invertirá el vial que contiene la suspensión 180° hacia arriba y hacia abajo entre 10 y 20 veces. La administración intravascular debe evitarse. Para ello, se hace una aspiración cuidadosa previa a la inyección de la suspensión, que se repetirá cada 0.2 ml durante la inyección. Se debe administrar lentamente.

Los extractos liofilizados deben ser reconstituídos con el vial que vaya a ser utilizado, siempre con el diluyente que proporciona el fabricante.

Se administrará la dosis según la cartilla de seguimiento, comprobando que la cantidad sea la correcta. Es conveniente obviar zonas con cicatrices, lunares, lesiones etc., y recomendar al paciente que evite tocar la zona y el rascado.

Una vez administrada la vacuna, el equipo de enfermería deberá anotar en la cartilla de seguimiento la fecha, brazo en que se administró y dosis de la misma, así como cualquier incidencia si la hubiera. El paciente debe permanecer en observación durante 30 minutos después de la administración. Se recomendará que no realice ejercicio intenso el día de la administración de la vacuna.

Interrupción en la administración:

Si hay retraso en la administración de la vacuna, éste debe considerarse desde la fecha en que correspondería la dosis retrasada, y no desde la última dosis administrada.

Si ha sido en fase de Iniciación:

Retraso de hasta 4 semanas: Repetir la última dosis tolerada.

Retraso de 6 semanas: Repetir la penúltima dosis tolerada.

Más de 6 semanas: Consultar al Alergólogo.

Si ha sido en fase de Mantenimiento:

Interrupción de menos de 8 semanas: poner la última dosis tolerada.

Interrupción 8-10 semanas: Reducir un 25%, para luego alcanzar progresivamente la dosis habitual de mantenimiento.

Interrupción 10-12 semanas: Reducir un 50% e ir aumentando hasta alcanzar la dosis habitual.

Interrupción 12-14 semanas: Reducir un 75%.

Interrupción >14 semanas: Se debe consultar al Alergólogo correspondiente.

Si se observa una interrupción por reacciones locales tras la administración, el paciente debe acudir a su médico.

Si después de la inyección aparece una reacción sistémica severa, el tratamiento solo podrá continuarse tras la consulta con el Servicio de Alergología.

Interrupción transitoria de la inmunoterapia específica

Se debe retrasar su administración en los siguientes casos:

1. Cuando el paciente presente síntomas de asma o un descenso del FEM basal del 20% o superior, se retrasará una semana la dosis correspondiente.

2. Si hay una infección de vías respiratorias, fiebre o enfermedad exantemática, se administrará la dosis una semana después de la resolución del proceso.

3. Si recibe una vacuna de virus vivos, retrasar 10 días.

4. Si presenta reagudizaciones frecuentes o inestabilidad clínica que impida su administración correcta, el alergólogo deberá valorar al paciente y estabilizarlo antes de continuar con la ITE.

Equipo Médico de Atención Primaria

El extracto debe administrarse en un Centro de Salud dotado de un equipo con capacidad para tratar cualquier reacción adversa que se presente. En ningún caso en el domicilio del paciente.

Son funciones del médico y el pediatra de Atención Primaria:

- Derivar a la consulta de Alergología para estudio a los pacientes con historia sugestiva de enfermedad alérgica.

- Realizar el seguimiento de los pacientes derivados del Servicio de Alergología que llevan tratamiento con inmunoterapia, en coordinación con el equipo de enfermería.



- Continuar las prescripciones realizadas por el alergólogo.
- Resolver las incidencias y efectos secundarios que pudieran surgir durante el tratamiento.
- Derivar de nuevo, con carácter preferente, a Alergología en caso de aparición de efectos secundarios, falta de respuesta, aparición de nuevas contraindicaciones.
- Los profesionales de Atención Primaria deben tener la posibilidad de contactar telefónicamente o por otras vías con sus Servicios de Alergia de referencia.

Paciente alérgico

Hay que transmitir al paciente alérgico los siguientes aspectos:

- La vacuna es parte del tratamiento de las enfermedades alérgicas, cuyo objetivo es incrementar la tolerancia clínica del paciente a un alérgeno relevante, mediante la administración de inyecciones crecientes del alérgeno.
- Se administra durante el periodo de iniciación, mediante inyecciones que pueden ser diarias, semanales o bisemanales. Una vez alcanzada la dosis óptima de mantenimiento, estas inyecciones se administrarán a intervalos de 30 a 60 días durante un mínimo de 3 años.
- No debe esperar resultados inmediatos, pues la acción se alcanza después de meses de aplicación.
- De igual forma, no debe suspender el tratamiento mientras no lo indique el alergólogo aunque esté asintomático, pues se trata de un tratamiento a largo plazo.
- Este tratamiento no sustituye a las medidas de evitación de alérgenos y medicación antialérgica durante su inicio.
- Conviene insistir en que debe acudir a las revisiones periódicas con la cartilla de seguimiento y con la vacuna, para así poder aclarar el cumplimiento del tratamiento y resolver cualquier duda al respecto.
- El paciente debe ser informado de la posibilidad de sufrir reacciones adversas tras la administración de inmunoterapia, debido a que se está inyectando sustancias alérgicas en personas sensibilizadas a ellas. Estas reacciones habitualmente aparecen en los treinta minutos siguientes a la administración de la dosis. Por tanto, es esencial que durante ese periodo el paciente permanezca bajo observación.

REACCIONES ADVERSAS

Reacciones adversas locales

La reacción más frecuente es el edema local en el lugar de la inyección. Suele ser bien tolerado y no requiere tratamiento específico.

Las reacciones locales se dividen en:

- *Reacciones inmediatas.* Se llaman así a aquellas reacciones que aparecen en los primeros 30 minutos. Son reacciones mediadas por interacción entre el alérgeno y la IgE específica. Algunos clínicos consideran que cuando estas reacciones son superiores a 5-10 cm de diámetro, podrían predecir una reacción sistémica inmediata en el futuro, aunque no hay ninguna demostración al respecto.
- *Reacciones retardadas.* Aquellas que aparecen después de los primeros 30 minutos tras la administración. No preceden a reacciones sistémicas y solo son importantes si causan molestias al paciente.
- *Nódulos subcutáneos en el lugar de la inyección,* que aparecen más frecuentemente cuando se emplean extractos adsorbidos en hidróxido de aluminio. Pueden picar y suelen desaparecer pasado algún tiempo. No constituyen una indicación para suprimir la inmunoterapia, excepto cuando ocasione un gran discomfort.

Reacciones adversas sistémicas.

Se denomina así a la aparición de síntomas en órganos distantes al lugar de la inyección. Puede variar desde unos pocos estornudos o lesiones habonosas aisladas hasta un shock anafiláctico. Existe una relación directamente proporcional entre la severidad de la reacción y el intervalo de tiempo que transcurre desde la administración de la inmunoterapia hasta la aparición de síntomas. Cuanto más precozmente se presentan los síntomas, mayor el riesgo de shock. También hay determinados síntomas que nos deben poner en alerta; así, el inicio de prurito palmo-plantar y de zonas pilosas, al igual que la aparición de rinitis, asma o urticaria pocos minutos después de la administración del extracto, nos debe alarmar sobre la posibilidad de que aparezca un cuadro de anafilaxia severa y se debe tratar urgentemente.

Las reacciones sistémicas se clasifican en inmediatas (las que ocurren durante los primeros 30 minutos) y retardadas (las que comienzan más de 30 minutos después de la inyección).



El último artículo de opinión sobre Inmunoterapia de la EAACI (Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica) ha propuesto la siguiente graduación de las reacciones sistémicas:

Grado 0. No hay síntomas o presenta síntomas no específicos.

Grado I. Reacciones sistémicas leves: Urticaria localizada, rinitis o asma moderada (descenso del PEF < 20% del basal).

Grado II. Reacciones sistémicas moderadas: urticaria generalizada de comienzo lento (>15 minutos) y/o asma moderada (descenso del PEF < 40% del basal).

Grado III. Reacciones sistémicas severas (sin compromiso vital): Comienzo rápido (<15 minutos) de urticaria generalizada, angioedema o asma severa (descenso del PEF > 40% del basal).

Grado IV. Shock anafiláctico: reacción inmediata de picor, enrojecimiento, eritema, urticaria generalizada, estridor, angioedema, asma inmediata, hipotensión, etc.

La mayoría de las reacciones sistémicas severas ocurren en los primeros 30 minutos. Sin embargo, pueden aparecer síntomas sistémicos retardados, sobre todo urticaria y angioedema, durante los primeros días, especialmente cuando se usan extractos alérgicos depot.

Se deben tratar inmediatamente los efectos secundarios con los fármacos apropiados y observar al paciente hasta que los síntomas hayan desaparecido. El reconocimiento rápido de estas reacciones y la instauración del tratamiento sin retraso es la mejor forma de evitar las reacciones potencialmente fatales.

El profesional que trata la reacción debe apuntar el tiempo de inicio tras la inyección, el carácter y severidad de las reacciones locales y sistémicas, la dosis, vía de administración y secuencia temporal de fármacos necesitados para tratar la reacción.

Las reacciones severas deben ser comunicadas a las autoridades nacionales.

Se tiene que indicar al paciente que consulte al médico en caso de presentar reacciones sistémicas retardadas. El médico le puede dar al paciente fármacos antialérgicos para el autotratamiento de los efectos secundarios locales.

En el caso de reacciones sistémicas moderadas, la inmunoterapia podría ser continuada con un régimen de incremento de dosis más cuidadoso, tras ser valorada por el alergólogo.

Tratamiento de las reacciones adversas

Actitud en caso de reacción local

Puede tener lugar la aparición de enrojecimiento, prurito e hinchazón local en el lugar de la inyección que pueden considerarse normales. Se considera reacción local cuando aparece induración. No obstante, cuando el diámetro mayor de esta induración es menor de 5 cm en adultos y menos de 3 cm en niños no precisa tratamiento y se continuará con la misma pauta, considerándolos como reacción local no valorable.

Reacciones locales inmediatas (en los primeros 30 minutos).

Si el diámetro mayor de la induración es superior a 5 cm en adultos y más de 3 cm en niños, se recomienda adoptar las siguientes medidas por orden, dependiendo de la intensidad:

- Aplicar frío local.
- Antihistamínicos orales.
- Esteroides orales (solo cuando la intensidad de la reacción lo requiera): metilprednisolona 1-2 mg/kg/día o dosis equivalentes de otros esteroides.
- Modificación de la pauta: se volverá a la dosis anterior tolerada, repitiéndola dos veces, para después seguir con la pauta establecida previamente.

Reacciones locales tardías (al cabo de una hora o más).

Este tipo de reacción es más frecuente con los extractos depot que con los acuosos. La actitud ante este tipo de reacciones será:

- Si el diámetro mayor es inferior a 10 cm (7 cm en niños), no precisa tratamiento y se continuará con la misma pauta (no se considera una reacción local valorable).
- Si el diámetro mayor es superior a 10 cm (7 cm en niños), se repetirá la última dosis tolerada.
- Solo se tratarán aquellas reacciones locales tardías que ocasionen un malestar al paciente.

Por orden, las medidas a adoptar serán:

- Aplicación de frío en el área afectada.
- Antihistamínicos orales.



- Esteroides orales (solo cuando la intensidad de la reacción lo requiera): metilprednisolona 1-2 mg/kg/día o dosis equivalentes de otros esteroides.

Actitud en caso de reacción sistémica

El tratamiento de este tipo de reacciones ha de ser inmediato, con el objeto de minimizar los posibles riesgos que entrañan y la evolución de la reacción, en especial en pacientes asmáticos. Las medidas a adoptar serán:

1. Aplicación de un **torniquete** en la zona proximal al lugar de la inyección, aflojando el mismo 30 segundos cada 5 minutos.
2. Administración de **adrenalina al 1/1000** por vía intramuscular según la siguiente pauta:
 - a) Adultos: se inyectará 0.5 ml. También se puede inyectar además 0.3 ml adicionales en el mismo brazo de la administración de la vacuna para minimizar la absorción de la misma.
 - b) Niños: 0.01 mg/kg (0.1 ml por cada 10 kg de peso), sin pasar de 0.5 ml.

Una regla nemotécnica útil en estos casos es:

1. Niños hasta 5 años: 0.2 ml. Niños de 6-10 años: 0.4 ml.
2. Adultos: hasta 0.8 ml, aunque se recomienda iniciar con 0.5 ml.

Estas dosis reseñadas se podrán repetir hasta en tres ocasiones, si fuera necesario, con intervalos de 15 minutos.

3. Si aparece broncoespasmo (además de las medidas anteriores) considerar:

a) Oxígeno a flujo de 4 a 8 l/min, con mascarilla (Ventimask al 40% o catéter nasal).

b) Aerosoles manuales presurizados (**salbutamol, terbutalina...**) o nebulizados con la mascarilla.

c) Teofilina monohidrato: Eufilina® (1 amp de 10 ml: 200 mg): ½ amp si pesa menos de 45 kg; 1 amp entre 45 y 100 kg y 2 amp si pesa más de 100 kg. Se administrará en perfusión IV lenta. En adultos: 1 amp en un suero de 100 cc a pasar en 15-20 minutos. Niños: 5-6 mg/kg en 30 minutos.

4. Si aparece urticaria, prurito, enrojecimiento generalizado, rinitis... Además de la adrenalina, responden bien a los antihistamínicos. En casos leves pueden ser útiles por vía oral o intramuscular. En casos graves, por vía intravenosa: **Dexclo-**

feniramina (adultos: 1 amp; niños: 0.15-0.2 mg/kg).

5. Los esteroides no resultan eficaces en el tratamiento inmediato de la anafilaxia; por lo que no existiría razón para su uso en las etapas críticas iniciales. No obstante, son de utilidad en el tratamiento de los síntomas tardíos, por lo que deben administrarse (por vía oral, intramuscular o intravenosa) a dosis que variarán según la gravedad del cuadro. En casos graves se administrarán por vía intravenosa. **Hidrocortisona** (Adultos: 200-1000 mg. Niños: 6-8 mg/kg cada 4-6 horas) o dosis equivalentes de **metilprednisolona** (2mg/kg/día).

6. Si el paciente recibe tratamiento con beta-bloqueantes y no responde a la adrenalina, se puede administrar **Glucagón** (1-2 mg IV/IM en bolo a administrar en 5 minutos; 20-30 µg/kg, máx 1 mg).

7. Si hay bradicardia prolongada, se administrará **Atropina** (0.5-1 mg en bolo, hasta 3 mg, en niños 0.02 mg/kg).

8. Si presenta hipotensión refractaria administrar **Dopamina o Noradrenalina**.

Después de una reacción sistémica, remitir al alergólogo.

DURACIÓN DE LA INMUNOTERAPIA

Actualmente se recomienda mantenerla alrededor de los 5 años y nunca menos de 3, en los casos en que se demuestre que el tratamiento es eficaz, para lo que los pacientes deben ser evaluados por el alergólogo periódicamente mientras reciban el tratamiento con inmunoterapia específica.

Con esta forma de administración, se ha comprobado que los efectos perduran años después de la suspensión. Entre los múltiples estudios existentes en la literatura, destacaremos el de Hedlin con extractos de gato y perro, donde tras un periodo de ITE de 3 años, después de un seguimiento posterior de 5 años, los pacientes continuaban presentando menos síntomas de asma, así como el de Durham con polen de Gramíneas, donde se demostró que tras un periodo de tratamiento de 3 años, los beneficios clínicos se mantenían 3 años después de la suspensión de la ITE.

Sin embargo, no hay estudios controlados que indiquen cuál es la duración óptima del tratamiento.

La mejoría clínica del paciente suele ser evidente poco tiempo después de alcanzar las dosis de mantenimiento. Es importante explicar al paciente que continúe con el



tratamiento de forma regular, aunque esté asintomático, puesto que la ITE se concibe como un tratamiento que actúa frente a la causa subyacente de la enfermedad alérgica y puede conseguir una remisión de la enfermedad alérgica, pero a largo plazo.

MANEJO PRÁCTICO DE LA INMUNOTERAPIA SUBCUTÁNEA

1. La ITE tiene que ser prescrita por un especialista en Alergología, médico conocedor de la enfermedad alérgica y capacitado para indicar, prescribir, administrar y controlar las vacunas con extractos alérgicos.
2. La ITE debe administrarse por un enfermero y/o médico cualificado en un Centro de Salud u hospital, donde se puedan reconocer y tratar precozmente las potenciales reacciones adversas.
3. El tratamiento con ITE se concibe a largo plazo, durante un mínimo de 3-5 años, para conseguir el efecto inmunológico deseado.
4. En un paciente estable no es necesario reducir la dosis de inmunoterapia de pólenes durante la época de polinización, tampoco al empezar un nuevo vial si empleamos extractos estandarizados de calidad. En cualquier caso, seguiremos la pauta indicada por el alergólogo.
5. Las reacciones locales tardías no parecen ser un factor predictivo de la aparición de posteriores reacciones sistémicas. Por lo que, últimamente, no se considera necesario reducir la dosis en estos casos. Sin embargo, en la práctica diaria recomendamos la reducción de la dosis a la anteriormente tolerada, cuando observamos una reacción retardada superior a 10 cm, puesto que estas reacciones suelen producir gran disconfort al paciente.
6. En niños menores de 5 años se podría administrar inmunoterapia tras valorar la relación riesgo-beneficio en cada caso individual. Existen trabajos que documentan la eficacia y seguridad del tratamiento en este grupo de edad.
7. En pacientes ancianos, la edad por sí misma no contraindica la administración de inmunoterapia. Las enfermedades asociadas a la edad, y los tratamientos de éstas, sí que pueden aumentar el riesgo de la inmunoterapia y se deben considerar.
8. Actualmente, el uso de fármacos beta-bloqueantes se considera una contra-

indicación relativa. El motivo de su contraindicación se basa en el hecho de que si un paciente tratado con beta-bloqueantes presenta una reacción sistémica, que precise el uso de adrenalina, ésta será incapaz de actuar por no poder interactuar con los receptores beta. Sin embargo, en este caso, podremos tratar al paciente con glucagón, que utiliza la vía de la adenilciclasa en vez del receptor beta-adrenérgico, y también es útil para revertir el broncoespasmo y la hipotensión.

9. Durante el embarazo no es necesario suspender la administración de un tratamiento con inmunoterapia bien tolerada y eficaz. No está indicada su iniciación ni el aumento de dosis en este periodo por el riesgo que supondría para el feto (aborto, hipoxia fetal, parto prematuro, etc.), el uso de la medicación necesaria para tratar las reacciones sistémicas, si aparecieran.

10. La indicación de inmunoterapia en pacientes con inmunodeficiencias y enfermedades autoinmunes se debe valorar en cada caso particular, estimando el riesgo-beneficio individual en ese paciente concreto. Siempre ha estado contraindicada en este grupo de pacientes, pero no existe ningún estudio que demuestre un efecto perjudicial en ellos.

11. En caso de reacción sistémica, corresponde al alergólogo valorar la posibilidad de continuar la administración posterior y la pauta a seguir.

INMUNOTERAPIA SUBLINGUAL

La idea de administrar la inmunoterapia por una vía no inyectada no es nueva. Ya en los comienzos del siglo XX se describió la vía oral de administración, en la década de los 50 la vía tópica bronquial y en los 70, la tópica nasal. La vía oral se ensayó pero producía efectos adversos intestinales importantes, por lo que se abandonó.

En 1986 se publicó el primer estudio aleatorizado con inmunoterapia sublingual (ITSL) de ácaros. Esta vía de administración apareció con la idea de conseguir una absorción rápida a través de la mucosa sublingual. Años más tarde, se comprobó que la absorción del extracto a través de la mucosa oral es prácticamente nula, y su eficacia debe atribuirse a las elevadas concentraciones de células presentadoras de antígeno y a la peculiar interacción del alérgeno con el sistema inmune de la mucosa.

Durante los años posteriores, se han evaluado más de 50 estudios randomizados, doble ciego y controlados con placebo, realizando metaanálisis que concluyen que



la inmunoterapia sublingual es segura y significativamente eficaz comparada con placebo para el tratamiento de la rinitis y el asma, tanto en niños como en adultos, por lo que constituye una alternativa a la inmunoterapia subcutánea. Se sabe que la ITE sublingual precisa dosis superiores a las utilizadas en la inmunoterapia subcutánea (ITSC) aunque permanece sin determinar la dosis óptima de alérgeno que se debe emplear en la mayoría de extractos. Constituyen una excepción aquellos que, como ocurre con los comprimidos sublinguales, han demostrado cuál es su dosis óptima mediante estudios que han seguido los requisitos necesarios para conseguir el registro farmacéutico.

Mecanismos de acción

El mecanismo de acción de la ITSL es el mismo que el de la ITSC, con efectos sobre la producción de anticuerpos, sobre las células efectoras de las respuestas inmediata y tardía y sobre los linfocitos T. Sí que presenta diferencias a nivel de la presentación antigénica.

La mucosa oral es un sitio de tolerancia inmune natural. Está expuesta continuamente a sustancias extrañas y microorganismos, a pesar de lo cual esta mucosa no está inflamada y presenta pocas células efectoras, comparado con otras mucosas. Parecen jugar un papel importante en el mantenimiento de la tolerancia oral, tanto la IgA secretora local como las células de Langerhans presentes en la mucosa, productoras de IL-10 y TGF- β . Además, las células de Langerhans humanas de la mucosa oral expresan constitutivamente el receptor de alta afinidad para la IgE, MHC de clase I y II y moléculas coestimuladoras, lo que resulta en una eficaz presentación antigénica a las células T.

Se han realizado estudios marcando el alérgeno con yodo radioactivo, y se ha comprobado que el alérgeno se retiene en la mucosa oral al menos durante 2 horas y puede persistir hasta 18-20 horas tras la administración sublingual, permitiendo así la producción de efectos locales y sistémicos sobre el sistema inmune.

Eficacia clínica de la inmunoterapia sublingual

Desde 1986 a 2009 se han realizado unos 60 estudios doble ciego controlados con placebo, que indican la eficacia de la ITSL. En los estudios realizados para comparar la ITSC con la ITSL se demuestra que las dos son eficaces y al parecer sin grandes diferencias, aunque depende de los estudios. Al igual que en el caso de la ITE subcutánea, autores como Wilson, Olaguíbel, Martín Penagos, Compalati, Nieto, Calamita y muchos otros han realizado múltiples metaanálisis y colaboraciones Cochrane en las

que se demuestra la eficacia de la inmunoterapia sublingual para el tratamiento de la rinitis alérgica y el asma alérgico, tanto en niños como en adultos. También existen publicaciones que demuestran los efectos beneficiosos de la ITSL mantenidos en el tiempo tras su supresión.

Cómo se administra la inmunoterapia sublingual

La forma de presentación consiste en una solución que se presenta en un frasco que consta de un cuentagotas o una bomba dosificadora para su administración. Recientemente, también se ha comercializado inmunoterapia en comprimidos para su aplicación sublingual.

La dosis correspondiente se aplica directamente debajo de la lengua. Se mantiene durante 2 minutos y posteriormente se traga, aunque en casos concretos, como ocurre con la inmunoterapia sublingual de látex se escupe en vez de deglutirla. Se recomienda tomar en ayunas por la mañana.

Durante la fase de iniciación, el tratamiento es diario. La fase de mantenimiento puede ser diaria, a días alternos o 3-5 veces a la semana.

Efectos adversos de la inmunoterapia sublingual

La gran ventaja de la inmunoterapia sublingual sobre la inmunoterapia subcutánea es su gran seguridad, con una baja incidencia de efectos adversos importantes, lo que permite su administración en el domicilio del paciente, con las ventajas que ello conlleva. Las reacciones de la mucosa oral sí que son muy frecuentes, afectando hasta un 75% de los pacientes y sobre todo en la fase de inicio. Estas se consideran como reacción local de la ITSL.

Las reacciones sistémicas solo aparecen en el 0.056% de las dosis administradas y la mayoría de ellas son síntomas gastrointestinales, rinoconjuntivitis, urticaria o combinación de estos síntomas. No se ha descrito ninguna muerte, aunque sí 3-4 casos de anafilaxia y algún caso aislado de asma, urticaria o edema de úvula.

No se ha demostrado que exista relación entre la dosis administrada y la severidad o probabilidad de reacción si la dosis es baja, pero sí cuando se aumenta mucho la dosis. No parece haber relación entre la rapidez utilizada para alcanzar la dosis máxima durante la pauta de iniciación y la aparición de efectos adversos con la ITSL. Sin embargo, éstos aparecen más frecuentemente durante la fase de iniciación que durante el mantenimiento.



La mayoría de las reacciones adversas se resuelven espontáneamente y raras veces obligan a la suspensión del tratamiento.

Puesto que este tratamiento se administra en casa, se deben dar a los pacientes unas normas de actuación: cómo tratar las reacciones adversas, cómo continuar en caso de interrupciones, cuándo y qué consultar al médico y situaciones en las que se debería suspender la ITSL (las mismas que obligan a la suspensión de la inmunoterapia subcutánea y además, aquellas situaciones que impidan mantener el extracto en contacto con la mucosa oral, como son: infecciones orofaríngeas, heridas orales, gastroenteritis aguda, intervenciones odontológicas, etc).

Tratamiento de las reacciones adversas

Reacciones locales

Si desaparece la reacción en menos de 3 días, se continúa el tratamiento.

Si no desaparece se tratará con antihistamínicos hasta que desaparezca y si no desaparece, cambiaremos la frecuencia de administración, con dosis más espaciadas. Si tampoco desaparece, se reducirá la dosis y si persiste la reacción, se interrumpirá el tratamiento.

Reacciones gastrointestinales

Se administrará la dosis debajo de la lengua, se mantendrá 2 minutos y después se escupirá. Si no desaparece la reacción, seguirá los mismos pasos que en las reacciones locales.

Reacciones sistémicas

Si son de grado 0 o I, se tratarán como las reacciones locales. Si son de grado II, III o IV, se suspenderá el tratamiento.

Impacto de la inmunoterapia sublingual en la historia natural de la alergia respiratoria.

La inmunoterapia alérgeno-específica sublingual, al igual que la subcutánea, puede alterar la historia natural de la alergia respiratoria, previniendo el inicio de nuevas sensibilizaciones y/o reduciendo el riesgo de iniciar asma. Se ha demostrado que el efecto inducido por la inmunoterapia sublingual también se mantiene después de 3-5 años, tras la suspensión de la misma.

Selección de pacientes para inmunoterapia sublingual.

Los pacientes candidatos a recibir inmunoterapia sublingual son los mismos que

los de inmunoterapia subcutánea. Podemos añadir aquellos pacientes que rechazan las inyecciones y aquellos otros que presentan reacciones con la ITE subcutánea, pues como sabemos se tolera mejor. La edad no parece ser limitante.

Los pacientes monosensibilizados son candidatos ideales para ITSL aunque un artículo de Marogna realizado en 2007 sugiere que el tratamiento con ITSL con un alérgeno simple podría ser efectivo en pacientes polisensibilizados. Se estudiaron pacientes alérgicos a dos pólenes: abedul y gramíneas que se trataron con ITSL, unos pacientes solo con abedul, otros solo con gramíneas y otros con los dos pólenes. Se demostró que la ITSL con ambos alérgenos era más eficaz, pero cuando se utilizaba cualquiera de los alérgenos de forma individual también mejoraban los síntomas durante las dos estaciones polínicas. De confirmarse, este hecho supondrá una revolución en el tratamiento de pacientes polisensibilizados.

Actualmente, se está investigando el uso de ITSL en dermatitis atópica, alergia alimentaria y alergia a veneno de himenópteros, aunque se necesitan más demostraciones para respaldar su uso clínico.

No tiene indicación para tratar la hipersensibilidad no mediada por IgE.

La indicación de iniciar inmunoterapia sublingual se puede considerar en la fase inicial del tratamiento. No hay que esperar al fallo del tratamiento farmacológico.

INMUNOTERAPIA EN EL NIÑO

Las indicaciones y contraindicaciones de la inmunoterapia específica de alérgeno subcutánea en niños mayores de 5 años son las mismas que en adultos.

En esta etapa son especialmente importantes la cumplimentación, motivación y cooperación. Los niños tienen que estar acompañados de un adulto responsable en todas y cada una de las visitas. Se debe dar una información segura y detallada acerca del tratamiento desde el principio. Para ello, es fundamental la utilización de un lenguaje adaptado al nivel del niño y los adultos responsables. Es muy importante tener el tiempo suficiente en cada visita para que el niño se sienta seguro y relajado.

Es necesario explicar al paciente y acompañante que se debe mantener la administración de inyecciones repetidas de vacuna, durante todo el tiempo que dure el tratamiento de mantenimiento, incluso aunque esté asintomático. La cumplimentación de la pauta de inyecciones puede ser especialmente problemática durante la etapa de la adolescencia.



Hay evidencia de la disminución del riesgo de asma en niños con rinitis alérgica, y de la disminución del riesgo de nuevas sensibilizaciones en monosensibilizados, tras el inicio precoz de la inmunoterapia específica. Por otra parte, el remodelado de la vía aérea puede empezar en edades muy tempranas, especialmente en niños con asma severa, y el inicio de inflamación de la vía aérea y remodelado en adolescentes y adultos jóvenes, puede aumentar el riesgo de asma más tarde en la vida. Por todos estos hechos, es recomendable iniciar la inmunoterapia lo antes posible, para así modificar la historia natural de la enfermedad alérgica.

EL FUTURO DE LA INMUNOTERAPIA EN LA COMUNIDAD

Las enfermedades alérgicas, a pesar de su gran prevalencia, se suelen tratar subóptimamente. Es importante que los profesionales de la salud en la comunidad tengan un conocimiento claro de la alergia, con el fin de diferenciar el problema de otras causas no alérgicas. Los antihistamínicos y otros fármacos utilizados para el tratamiento de las enfermedades alérgicas pueden beneficiar al paciente que semeja una enfermedad alérgica, donde los síntomas se producen por estímulos farmacológicos, hormonales, neurogénicos y/o incluso por degranulación directa de mastocitos. Muchos problemas de pacientes alérgicos pueden ser controlados con el uso racional de medicamentos, pero la inmunoterapia ofrece la posibilidad de curación. Por ello, es fundamental que el médico de Atención Primaria reconozca rápidamente la enfermedad alérgica, y remita al paciente alérgico lo antes posible a la Consulta de Alergología, donde se realizará un tratamiento integral de su enfermedad y se valorará si es candidato a recibir ITE.

CONCLUSIONES

La inmunoterapia específica de alérgeno constituye un tratamiento de incuestionable eficacia para las enfermedades alérgicas.

Se ha demostrado que es un tratamiento seguro si se utiliza adecuadamente.

Es el único tratamiento capaz de modificar la historia natural de estas enfermedades.

Presenta además un papel preventivo en la evolución de estas enfermedades y un buen índice costo-efectividad.

Por todo ello, creemos que la ITE debe considerarse siempre para el tratamiento

de la enfermedad alérgica como una herramienta terapéutica de primera elección, en todos aquellos casos cuyo uso esté justificado.

CONOCIMIENTOS Y ACTITUD DE LOS PACIENTES QUE RECIBEN INMUNOTERAPIA

En las consultas de Alergología de los hospitales H. Universitario Virgen de la Arrixaca de El Palmar (Murcia) y H. Comarcal del Noroeste de Caravaca, hemos realizado una encuesta a 127 pacientes seleccionados al azar, entre los que acudieron a revisiones periódicas durante los meses de septiembre a diciembre de 2011 y que recibían tratamiento con inmunoterapia específica, para intentar conocer las inquietudes de los pacientes alérgicos sobre su tratamiento.

Resulta sorprendente el hecho de que la gran mayoría de ellos, un (87%), no sabe casi nada de qué son las vacunas pero tampoco muestran interés por saberlo. Solo algún paciente aislado tiene miedo de presentar reacciones adversas.

Un 80% no sabe la composición ni la marca de su vacuna. Sin embargo, la mayoría de ellos (un 73%) sabe las dosis que le quedan para terminar la caja y recuerdan pedir la siguiente caja con tiempo suficiente, aunque solo un 53% observa la fecha de caducidad del extracto.

Un 20% de los pacientes encuentran dificultades para que le administren las dosis mensuales de inmunoterapia en su Centro de Salud. Este dato nos debe hacer estudiar la manera de solventar el problema.

Gran parte de los pacientes (60%), creen que su enfermedad no se curará totalmente con la vacuna aunque sí mejorará de forma importante, frente a un 13% que sí confían en alcanzar una curación total y un 26% que no espera alcanzar mejoría alguna con la vacuna.



bibliografía



Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151(4): 969-974.

Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Sys Rev*. 2003; CD001186.

Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 8. Art. No.: CD001186. DOI: 10.1002/14651858.CD001186.pub2.

Agostinis F, Foglia C, Landi M, Cottini M, Lombardi C, Caninica GW et al. The safety of sublingual immunotherapy with one or multiple pollen allergens in children. *Allergy* 2008; 63: 1637-1639.

Allam JP, Novak N, Fuchs C, Asen S, bergé S, Appel T et al. Characterization of dendritic cells from human oral mucosa: a new Langerhans' cell type with high constitutive Fc-epsilon RI expresión. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 141-148.

Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Malling HJ, Valovirta E. Standars for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2006; 61: 1-20.

American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. American College of Allergy, Asthma and Immunology. Allergen immunotherapy: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90: 1-40.

Ariano R, Kroon AM, Augeri G, Canonica W, Passalacqua G. Long-term treatment with allergoid immunotherapy with *Parietaria*. Clinical and immunologic effects in a randomized, controlled trial. *Allergy* 1999; 54: 313-319.

Bernstein JA. Pharmacoeconomic considerations for allergen immunotherapy. *Clin Allergy Immunol* 2004; 18: 151-164.

Bonno M, Fujisawa T, Iguchi K et al. Mite-specific induction of interleukin-2 receptor on T lymphocytes from children with mite-sensitive asthma: modified immune response with immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 680-688.

Bousquet J, Jockey RF, mailing HJ. WHO Position Paper. Allergn immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998; 44: 1-49.



Bousquet J, Michel FB, Malling HJ. Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1737-1738.

Bousquet PJ, Cox LS, Durham SR, Nelson HS, Passalacqua G, Ryan DP et al. Sub-lingual immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009. *Allergy* 2009; 64: 1-59.

Calamita Z, Saconato H, Bronhara Pelà A, Nagib Atallah A. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma. Systematic review of randomized clinical trials. *Allergy* 2006; 61: 1162-1172.

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): 30-38.

Calderon MA. Meta-analyses of specific immunotherapy trials. *Drugs Today (Barc)* 2008; 44 Suppl B: 31-34.

Calderon MA, Alves, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Inmunoterapia con inyección de alérgenos para la rinitis alérgica estacional. (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane plus 2998 Número 2. Oxford: Update software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley&Sons.Ltd.).

Canonica GW, Bousquet J, Casale T, Lockey RF, Baena-Cagnani CE, Pawankar R, Potter PC, Bousquet PJ, Cox LS, Durham SR, Nelson HS, Passalacqua G, Ryan DP, Brozek JL, Compalati E, Dahl R, Delgado L, van Wijk RG, Gower RG, Ledford DK, Filho NR, Valovirta EJ, Yusuf OM, Zuberbier T, Akhanda W, Almarales RC, Ansotegui I, Bonifazi F, Ceuppens J, Chivato T, Dimova D, Dumitrascu D, Fontana L, Katelaris CH, Kaulsay R, Kuna P, Larenas-Linnemann D, Manoussakis M, Nekam K, Nunes C, O'Hehir R, Olaguibel JM, Onder NB, Park JW, Priftanji A, Puy R, Sarmiento L, Scadding G, Schmid-Grendelmeier P, Seberova E, Sepiashvili R, Solé D, Togias A, Tomino C, Toskala E, Van Beever H, Vieths S. Sub-lingual immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009. *Allergy* 2009; 64 Suppl 91: 1-59.

Cantani A, Arcese , Lucenti P, Gagliesi D, Bartolucci M. A three-year prospective study of specific immunotherapy to inhalant allergens: evidence of safety and efficacy in 300 children with allergic asthma. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1997 ;7 :90-97.

Comité de Inmunoterapia SEAIC 2010. Inmunoterapia con alérgenos en el tratamiento de las enfermedades alérgicas. Barcelona: ESMONpharma; 2011.

Compalati E, Penagos M, Tarantini F, Passalacqua G, Canonica GW. Specific immunotherapy for respiratory allergy: state of the art according to current meta-analyses. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 102(1): 22-28.

Compalati E, Passalacqua G, Bonini M, Canonica GW. The efficacy of sublingual immunotherapy for house dust mites respiratory allergy: results of a GA2LEN meta-analysis. *Allergy* 2009; 64(11): 1570-1579.

Cox L, Li JT, Nelson H, Lockey R. Allergen Immunotherapy: A practice parameter second update. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: S25-S85.

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; 125: 569-74.

Des Roches A, Paradis L, Menardo JL, Bouges S, Daurés JP, Bousquet J. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99(4): 450-453.

Didier A, Mlling HJ, Worm M, Horak F, Jäger S, Montagut A et al. Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1338-1345.

Donahue JG, Greineder DK, Connor-Lacke L, Canning CF, Platt R. Utilization and cost of immunotherapy for allergic asthma and rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82(4): 339-347.

Durham SR, Walter SM, Varga EM, et al. Long-term clinical efficacy of grass pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341: 468-475.

Finegold I. Analyzing meta-analyses of specific immunotherapy in the treatment of asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 87(1 Suppl 1): 33-37.

Guardia P, Corral V, Rufino P, Jiménez T, Ponce J, Seño I, Hueso M. Recomendaciones para el manejo de la inmunoterapia. Sevilla: Servicio Andaluz de Salud; 2004.

Hedlin G, Heilborn H, Lilja G, Norrlind K, Pegelow KO, Schou C, Løwenstein H. Long-term follow-up of patients treated with a three-year course of cat or dog immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96 (6 Pt 1): 879-885.



Horst M, Hejjaoui A, Horst V et al. Double-blind placebo controlled rush immunotherapy with a standardized *Alternaria* extract. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 460-472.

Hunt KJ, Valentine MD, Sootka AK, Benton AW, Aodio FJ, Lichtenstein LM. A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. *N Eng J Med* 1987; 299: 157-161.

Ibáñez Sendín MD. Evaluation of the pediatric aspects of the WHO document and meta-analysis of immunotherapy. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2000; 28(3): 82-89.

Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, Koivikko A, Norberg LA, Valovirta E, Wahn U, Möller C; (The PAT investigator group). Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy* 2007; 62(8): 943-948.

Keiding H, Jørgensen KP. A cost-effectiveness analysis of immunotherapy with SQ allergen extract for patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis in selected European countries. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(5): 1113-1120.

Kemp SF, Lockey RF, Simons FER et al. Epinephrine: the drug of Choice for anaphylaxis. A statement of the World Allergy Organization. *Allergy* 2008; 63: 1061-1070.

Larenas-Linnemann D. Sublingual immunotherapy in children: complete and updated review supporting evidence of effect. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9(2): 168-176.

Lombardi C, Gargioni S, Cottini M, Canonica GW, Passalacqua G. The safety of sublingual immunotherapy with one or more allergens in adults. *Allergy* 2008; 63: 375-376.

Lowell C, Ranklin W. A double-blind study of the effectiveness and specificity of injection therapy in ragweed hay fever. *N En J Med* 1965; 273: 675-679.

Mailing HJ. Immunotherapy as an effective tool in allergy treatment. *Allergy* 1998; 63: 461-472.

Marcucci F, Sensi L, Incorvaia C, Di Cara G, Moingeon P, Frati F. Oral reactions to sublingual immunotherapy: a bioptic study. *Allergy* 2007; 62:1475-1477.

Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Zanon P, Berra D, Chiodini E, Canonica WG, Passalacqua G. Effects of sublingual immunotherapy for multiple or single allergens in polysensitized patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98(3): 274-280.

Moingeon P, Batard T, Fadel R, Frati F, Sieber J, Van Overtvelt L. Immune mechanisms of allergen-specific sublingual immunotherapy. *Allergy* 2006; 61: 151-165.

Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halcken S, Host A, Jacobsen L et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT study). *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 251-256.

Mosbech H, Osterballe O. Does the effect of immunotherapy last after termination of treatment? Follow-up study in patients with grass pollen rhinitis. *Allergy* 1988; 43: 523-529.

Nieto A, Alvarez-Cuesta E, Boquete M, Mazon A, de la Torre F. The cost of asthma treatment in Spain and rationalizing the expense. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2001; 11: 139-148.

Nieto A, Mazon A, Pamies R, Bruno M, Navarro M, Montanes A. Sublingual immunotherapy for allergic respiratory disease: an evaluation of meta-analyses. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 157-161.

Niggemann B, Jacobsen L, Dreborg S, Ferdousi HA, Halcken S, Høst A, Koivikko A, Koller D, Norberg LA, Urbanek R, Valovirta E, Wahn U, Möller C; PAT Investigator Group. Five-year follow-up on the PAT study: specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children. *Allergy* 2006; 61(7): 855-859.

Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911; 1: 1572.

Olaguibel JM, Alvarez Puebla MJ. Efficacy of sublingual allergen vaccination for respiratory allergy in children. Conclusions from one meta-analysis. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2005; 15(1): 9-16.

Pajno GB, Barberio G, De Luca F, Morabito L, Parmiani S. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin Exp Allergy* 2001; 31(9): 1392-1397.

Pajno GB, Morabito L, Barberio G, Parmiani S. Clinical and immunologic effects of long-term sublingual immunotherapy in asthmatic children sensitized to mites: a double-blind, placebo-controlled study. *Allergy* 2000; 55: 842-849.

Penagos M, Compalati E, Tarantini F, Baena-Cagnani R, Huerta J, Passalacqua G et al. Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in children. Meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97: 141-148.



Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, Baena-Cagnani CE, Orozco S, Pedroza A et al. Metaanalysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age. *Chest* 2008; 133: 599-609.

Pichler CE, Helbling A, Pichler WJ. Three years of specific immunotherapy with house-dust-mite extracts in patients with rhinitis and asthma: significant improvement of allergen-specific parameters of nonspecific bronchial hyperreactivity. *Allergy* 2001; 56: 301-306.

Ross RN, Nelson H, Finegold I. Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of Hymenoptera venom hypersensitivity: a meta-análisis. *Clin Ther* 2000; 22: 351-358.

Ross RN, Nelson H, Finegold I. Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of asthma: a meta-análisis of prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Clin Ther* 2000; 22: 329-341.

Ross RN, Nelson H, Finegold I. Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of Hymenoptera venom hypersensitivity: a meta-análisis. *Clin Ther* 2000; 22: 351-358.

Tonnel AB, Scherpereel A, Douay B, Mellin B, Leprince D, Goldstein N et al. Allergic rhinitis due to house dust mites: evaluation of the efficacy of specific sublingual immunotherapy. *Allergy* 2004; 59: 491-497.

Vollmer WM, O'Hollaren M, Ettinger KM, Stibolt T, Wilkins J, Buist AS, Linton KL, Osborne ML. Specialty differences in the management of asthma. A cross-sectional assessment of allergists' patients and generalists' patients in a large HMO. *Arch Intern Med* 1997; 157(11): 1201-1208.

Wilson DR, Torres-Lima M, Durham SR. Sublingual Immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2005; 60: 4—12.



anexos



Existen diversas hojas de información para pacientes en tratamiento con vacunas. A continuación proponemos la del Comité de Inmunoterapia de la SEAIC (Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica) y la de la Sociedad Española de Alergia Pediátrica (SEICAP).



ANEXO 1.

HOJA DE INFORMACION PARA PACIENTES EN TRATAMIENTO CON ITE (SEAIC)*

El tratamiento alergológico por excelencia es la inmunoterapia con extractos alergénicos, comúnmente conocida como “vacuna de alergia”.

La inmunoterapia es el único tratamiento específico capaz de modificar el curso natural de la enfermedad, consiguiendo que ésta mejore o desaparezca. Consiste en la administración de concentraciones progresivamente crecientes de un alérgeno, hasta alcanzar una dosis máxima preestablecida, que se puede mantener durante un periodo aproximado de 3 a 5 años. Actualmente las pautas de dosificación difieren según la indicación, el tipo de extracto y la vía de administración.

Tanto la indicación como el control de la inmunoterapia corresponden al médico especialista en Alergología, quien valorará de forma individualizada la composición del extracto así como la pauta de administración.

En general, la inmunoterapia está indicada en casos de alergia respiratoria (pólenes, ácaros, hongos y derivados epidérmicos) e hipersensibilidad a venenos de himenópteros (abejas y avispas).

La administración de la inmunoterapia puede realizarse por vía subcutánea o sublingual. En ambos casos se diferencian dos fases: iniciación y mantenimiento. La fase de iniciación corresponde al periodo en el que las dosis aumentan progresivamente, mientras que la fase de mantenimiento o continuación corresponde a la dosis máxima alcanzada, que se administra a intervalos regulares.

En la inmunoterapia subcutánea el periodo de iniciación suele ser semanal (pauta convencional). Cuando interesa alcanzar precozmente la dosis de mantenimiento se pueden poner varias dosis en un día a intervalos semanales (pautas agrupadas) o todas las dosis en pocos días (pautas rápidas y ultrarrápidas).

La fase de mantenimiento consiste en la repetición de la última dosis alcanzada en la fase de iniciación, generalmente con una frecuencia mensual. En algunos casos de alergia a pólenes la vacuna se interrumpe cada año para volver a reintroducirla el año siguiente, transcurrido el periodo de polinización (pautas preestacionales).

La administración de extractos alergénicos por vía subcutánea no está totalmente exenta de riesgos, como ocurre con otros medicamentos. Por ello debe realizarse en un centro sanitario con capacidad para tratar posibles reacciones. Tras la inyección del



extracto el paciente debe permanecer en el centro durante al menos 30 minutos, sin realizar ejercicio físico violento ni tomar baños con agua caliente o saunas en las 3 horas siguientes a la aplicación. Las pautas que no sean convencionales se deben administrar en una unidad de inmunoterapia.

En la inmunoterapia sublingual el periodo de iniciación consiste en la aplicación de gotas sublinguales todos los días, incrementando la dosis (número de gotas) en días sucesivos. El mantenimiento suele ser diario, aunque hay preparados que permiten su aplicación a días alternos o tres días por semana.

Dada la seguridad del tratamiento sublingual, en la actualidad algunos preparados permiten comenzar directamente con la dosis de mantenimiento. Estos extractos pueden ser administrados en el domicilio del paciente.

Última edición: 21/11/2009

*Tomado de la SEAIC



ANEXO 2.

INFORMACIÓN GENERAL PARA PACIENTES SOBRE LA INMUNOTERAPIA. (SEICAP) *

Las llamadas vacunas de la alergia se conocen también como tratamiento inmunoterápico, hiposensibilizante o desensibilizante. Si su hijo/a recibe este tratamiento en inyecciones, debe usted conocer lo siguiente:

Las instrucciones siguientes son las que se aplican en la casi totalidad de los pacientes.

Si en su caso se hace alguna excepción, su especialista se lo hará saber. Se sobreentiende que las siguientes instrucciones son válidas, a no ser que el especialista le indique otra cosa.

Composición: La composición es individual para su hijo/a, teniendo en cuenta sus síntomas, el tipo y grado de alergia que presenta en pruebas y análisis, y otros datos de la historia clínica. La vacuna de su hijo/a no se debe administrar a ninguna otra persona.

Obtención: Se compra en la farmacia con las hojas de composición que le da el especialista. La paga el usuario. Se compra con receta de la Seguridad Social, pagando el porcentaje que le corresponde. La farmacia la pide al fabricante, que tarda 2-3 semanas.

Presentación: Se presentan en caja de inicio y caja de continuación. La caja de inicio incluye de 1 a 4 frascos numerados, con etiquetas de distintos colores. Cada frasco está 10 veces más concentrado que el de número inferior. La caja de continuación suele contener 1 ó 2 frascos iguales entre sí, e iguales al del valor de mayor concentración de inicio.

Dosis: Las dosis van expresadas en la pauta de tratamiento que va incluida en el envase de la vacuna. Si no estuvieran incluidas, consulte con su especialista.

Intervalos entre dosis. Van expresados en la pauta incluida. Los intervalos suelen ser de una semana al principio, durante un período de 4-12 semanas. Después pasan a ser administradas una vez al mes.

Duración del tratamiento: Se deben administrar hasta que el especialista le indique que las suspenda. La duración más habitual es de 3 a 5 años. Algunas vacunas se administran todos los meses del año, otras se interrumpen en primavera y verano.



Lugar de administración: Salvo casos aislados se administrarán en su Centro de Salud. En todos los Centros de Salud se utilizan, y el personal de enfermería tiene mucha experiencia en su manejo. No se deben administrar en su domicilio.

Técnica de administración. Se aplican por vía subcutánea profunda, con la aguja perpendicular, inyectadas en un pellizco de piel en cara exterior del brazo. Las deben aplicar los profesionales de enfermería. No las deben administrar personas no calificadas.

Conservación de la vacuna: Debe conservarse en nevera. No debe congelarse. Según el tipo de vacuna, algunas no necesitan refrigeración. Períodos cortos de tiempo (horas) a temperatura ambiente no son perjudiciales. Si son varios días, o ha estado a temperatura muy alta (coche al sol), consulte con el especialista. Consulte también si por error ha sido congelada.

Renovación de la vacuna. Cuando se esté acabando la vacuna del último frasco, pida la caja de continuación con cierta antelación, para que llegue a tiempo de la siguiente dosis. Esta tarjeta va en el envase de la vacuna, con el nombre del paciente, un número de referencia y la composición.

PRECAUCIONES GENERALES PARA LA ADMINISTRACIÓN.

Antes de la administración: Para administrarse la vacuna, el paciente debe estar con buena salud. Se debe retrasar si presenta alguna enfermedad con fiebre, enfermedades típicas de la infancia, o si tiene fatiga o sibilantes, hasta que esté recuperado. Los catarras banales sin fiebre no impiden la vacunación. Si tiene dudas sobre el estado del paciente, debe ser visto por el pediatra.

Durante la administración. Comprueben que la vacuna no está caducada. Tras pincharse, debe permanecer 20-30 minutos en el Centro de Salud para observar y, si lo necesitase, tratar alguna posible reacción de la vacuna.

Después de la administración: En las 3 horas siguientes, no debe realizar actividades que aumenten la temperatura corporal, como son baños en agua muy caliente o realizar ejercicio intenso.

Interrupciones y retrasos. Si por cualquier circunstancia no se pudiese vacunar el día que le corresponde, en algunos casos hay que modificar la dosis si el retraso es importante.

Si tiene dudas, consulte con el especialista.

Reacciones locales. Algunos pacientes pueden presentar enrojecimiento y en-



durecimiento en la zona del pinchazo. Se puede aplicar hielo envuelto en plástico para aliviar las molestias.

Reacciones a distancia. El tratamiento depende de los síntomas (broncodilatores para el asma, antihistamínicos para la rinitis, etc.), aunque si son generalizadas se debe usar adrenalina. Se deben tratar en el Centro de Salud, igual que las reacciones por otros medicamentos inyectados, como antibióticos o analgésicos-antiinflamatorios. Se debe interrumpir la vacunación y consultar con el especialista.

Coincidencia con otras vacunas: Dejar una semana de separación con las vacunas anti-infecciosas del calendario vacunal normal. Si recibe más de una vacuna anti-alérgica, dejar 48 horas de separación entre ellas.

CONSULTE LAS DUDAS QUE TENGA CON SU PEDIATRA O CON SU ESPECIALISTA.

*Tomado de la SECAIP



ANEXO 3.

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA ADMINISTRACIÓN DE INMUNOTERAPIA*

Nombre del paciente.....
Diagnóstico.....Edad..... N.H.C.....
Nombre del representante legal
En calidad de (Padre, Madre, Tutor, etc.).....

La inmunoterapia es en la actualidad la única vía de que dispone el alergólogo para tratar de forma específica e individual un proceso alérgico. Consiste en la administración de dosis progresivamente crecientes del material alérgico al que el paciente está sensibilizado, con el fin de ir normalizando la respuesta del organismo al material al que es alérgico.

Este tratamiento se concibe a largo plazo, con objeto de lograr la máxima eficacia clínica. Su duración no está suficientemente bien establecida, pero se acepta como tiempo medio un periodo de tres a cinco años. Por tanto, no debe abandonarse por no encontrar mejoría en un tiempo demasiado corto. En el caso de que reciba tratamiento con inmunoterapia subcutánea, ésta no debe administrarse, en ningún caso, en el domicilio del paciente, debiendo acudir a un centro sanitario (centro de salud, hospital, consultorio de especialista, etc.), con capacidad para poder tratar las posibles reacciones adversas que pudieran aparecer. Al administrarse la sustancia a la que es alérgico es posible que se produzcan reacciones que pueden variar en su localización (locales o generales: respiratorias, oculares, cutáneas), intensidad y momento de aparición (a los pocos minutos u horas más tarde de su administración). La reacción más frecuente es hinchazón local, que es pasajera y no tiene ningún riesgo. Las reacciones potencialmente más graves, poco frecuentes, se suelen producir a los pocos minutos de la administración del extracto, por lo que es obligado permanecer en observación 30 minutos tras cada dosis.

Si recibe tratamiento con inmunoterapia sublingual, sí que se administrará en el domicilio por el bajo riesgo de reacciones importantes, interrumpiendo su administración y consultando a su especialista si presenta algún síntoma diferente de los indicados en la consulta, tras la administración.

**DECLARO:**

Que he sido debidamente informado/a por el/la:

Dr./Dra.....

Nº de colegiado..... de forma comprensible de la naturaleza y riesgos de la Inmunoterapia. Estoy satisfecho con la información recibida, pudiendo formular todas las preguntas que he creído convenientes, siendo aclaradas todas mis dudas.

En consecuencia, presto voluntariamente mi consentimiento y **AUTORIZO** la administración del tratamiento de Inmunoterapia (vacuna) que me ha sido prescrita, pudiendo, no obstante, revocarlo en cualquier momento. Y, para que así conste, firmo el presente documento, después de haberlo leído, en

....., a..... de..de 20

Firma del paciente o representante o familiar

Firma del médico

D.N.I.....

D.N.I.

DENEGACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA ADMINISTRACIÓN DE INMUNOTERAPIA

Nombre.....

En calidad de, deniego la autorización para la administración del tratamiento mencionado.

Firma del paciente o representante o familiar

D.N.I.....

*modificada de la recomendada por la SECAIP

Decidir la velocidad de la
inmunoterapia está en su mano



AlustalRapid

Pauta agrupada Cluster
Dosis de mantenimiento en sólo **3 semanas**

Pauta convencional
Dosis de mantenimiento en sólo **7 semanas**



 **STALLERGENES**
Inmunoterapia alérgica

AlustalRapid

FICHA TÉCNICA

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO: ALUSTAL RAPID. 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA: Un vial contiene 5 ml de una solución: 1 ó 10 IR/ml (extractos alergénicos estandarizados), o 1 ó 10 IC/ml (extractos alergénicos no estandarizados) de un extracto o de una mezcla de varios extractos. IR (Índice de Reactividad): Se asigna un valor de 100 IR/ml a un extracto alergénico cuando, en una prueba cutánea mediante prick-test empleando la lanceta Stallergene® en 30 pacientes sensibilizados a este alérgeno, provoca una pápula de diámetro medio de 7 mm (media geométrica). La respuesta cutánea de estas personas al control positivo (fosfato de codeína 9 %) tiene que ser superior o igual a 4 mm, y la del control negativo (solución glicerosalina) inferior a 3 mm. IC (Índice de Concentración): Se asigna un valor de 100 IC/ml a un extracto alergénico cuando se obtiene, durante la extracción, el mismo cociente de dilución medio que el de los extractos estandarizados a 100 IR/ml de la misma familia alergénica. Cuando la familia no dispone de extracto de referencia estandarizado, el valor de 100 IC/ml corresponde a una dilución del extracto ajustado en función de la experiencia clínica. 3. FORMA FARMACÉUTICA: Suspensión inyectable de extractos alergénicos, adsorbidos en hidróxido de aluminio, preparada especialmente para un paciente. 4. DATOS CLÍNICOS: 4.1 Indicaciones terapéuticas: Alergias de tipo I (según la clasificación de Gall y Coombs) que se manifiestan principalmente por rinitis, conjuntivitis, rinoconjuntivitis o asma de tipo estacional o perenne. El objetivo de la inmunoterapia específica con alérgenos (ITE) es evitar las manifestaciones clínicas debidas a la exposición de individuos sensibilizados al alérgeno cuando los factores etiológicos han sido claramente identificados. 4.2 Posología y forma de administración: Condiciones de uso: La ITE debe empezar tan pronto como sea posible una vez que se haya realizado el diagnóstico. La eficacia es mayor cuanto más precoz es el tratamiento. En niños, el tratamiento puede iniciarse a partir de los 5 años. Este tratamiento debe ser usado como terapéutica de primera línea en niños y adultos jóvenes tan pronto como lo aconseje la gravedad de los síntomas. Posología y modo de empleo: La posología no varía en función de la edad, pero debe ajustarse a la reactividad propia de cada individuo y adaptarse en función del estado del paciente. El tratamiento se desarrolla en 2 etapas: un tratamiento de inicio con dosis progresivas crecientes seguido de un tratamiento de mantenimiento con dosis constantes que se repetirá a intervalos de tiempo regulares. Antes de la administración, comprobar siempre que el extracto corresponde a la prescripción médica y controlar su fecha de caducidad, agitar los viales antes de la inyección, respetar las normas de asepsia; utilizar las jeringuillas de 1 ml de un solo uso, de tipo tuberculina, graduadas a 1/100; inyectar estrictamente la dosis correspondiente. El paciente permanecerá en el centro sanitario bajo observación durante 30 minutos, como mínimo, tras la administración de la ITE. Se aconseja no realizar ejercicios físicos intensos durante el resto del día. Duración del tratamiento: Como norma general, la duración total de la inmunoterapia específica debe ser de 3 a 5 años. En el caso de las alergias estacionales, prolongar el tratamiento durante 3-5 estaciones. 4.3 Contraindicaciones: Hipersensibilidad a alguno de los excipientes, inmunodeficiencias graves, enfermedades por inmunocomplejos, cáncer, asma inestable o mal controlada, enfermedades autoinmunes, enfermedades que contraindiquen el uso de adrenalina, trastornos psicológicos graves. No debe utilizarse en caso de tratamientos con betabloqueantes. 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo: Antes de la administración de ALUSTAL RAPID, los pacientes con ITE deben tener los síntomas controlados, con la ayuda, si es necesario, de un tratamiento adecuado. Suspender la administración de las inyecciones durante los periodos febriles. En caso de agravación reciente del asma, evaluada por la clínica y/o la medida del flujo espiratorio, suspender el tratamiento y continuarlo después de una mayoría. Debe disponerse, para su uso inmediato, del material de urgencia necesario para hacer frente a cualquier tipo de reacción adversa. Este producto contiene menos de 23 mg (1 mmol) de sodio por mililitro, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio". 4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción: No han sido descritas interacciones con otros medicamentos. Si el paciente está tomando antidepresivos tricíclicos o inhibidores de la mono-aminoxidasa (MAO), deberá tener en cuenta, antes de iniciar el tratamiento con inmunoterapia, que los efectos adversos de la adrenalina [necesaria en caso de reacciones adversas graves], pueden potenciarse y poner en riesgo su vida. No hay experiencia clínica relacionada con la administración de otras vacunas en el transcurso de un tratamiento con inmunoterapia (vacunas con alérgenos). La vacunación podrá realizarse, sin interrumpir el tratamiento con inmunoterapia, sólo tras un examen médico que evalúe el estado general del paciente. 4.6 Embarazo y lactancia: No se recomienda iniciar el tratamiento en caso de embarazo. En caso de embarazo durante el tratamiento con ITE se debe valorar si es necesario interrumpir el tratamiento. 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: No se conocen efectos en la conducción y el uso de máquinas. 4.8 Reacciones adversas: Los efectos secundarios pueden ser locales o sistémicos. Una dosis tolerada no es necesariamente siempre constante, puede variar en el tiempo en función de la reactividad específica del paciente y de su ambiente. Reacciones locales: Las reacciones locales con picor, enrojecimiento o inflamación en el lugar de la inyección son relativamente frecuentes. Tratar las reacciones locales intensas (> 5 cm de diámetro) o muy molestas aplicando hielo, administrando antihistamínicos por vía oral y, de ser necesario, modificando la posología. Las reacciones sistémicas son más raras (rinitis, conjuntivitis, urticaria, asma) son más raras y pueden requerir tratamiento con antihistamínicos, broncodilatadores o incluso corticoides inyectables. Mantener al paciente bajo observación médica. Otras reacciones: Las reacciones anafilácticas requieren la administración urgente de una inyección subcutánea o intramuscular de adrenalina a 1/1000. En todos estos casos, la conveniencia de continuar la ITE debe ser considerada. 4.9 Sobradosis: Ver el apartado 4.8. 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS: Grupo farmacoterapéutico: Extractos alergénicos, Código ATC: VD1 AA. Mecanismo de acción: Se ha podido demostrar que la inmunoterapia con alérgenos induce cambios inmunológicos humorales y celulares: modulación de la respuesta de anticuerpos específicos (aumento de la IgG4 e IgA específicos), inhibición del reclutamiento y activación de células proinflamatorias (mastocitos, eosinófilos y basófilos) y descenso de liberación de sus mediadores, modulación de la respuesta de linfocitos Th1 y Th2 e inducción de linfocitos T reguladores, cambios en la producción de citocinas [disminución de IL-4, incremento de IFN- γ , IL-10 y TGF- β]. Además, la ITE provoca a través de la memoria inmunoespecífica una respuesta inmune duradera. 6. DATOS FARMACÉUTICOS: 6.1 Lista de excipientes: Hidróxido de aluminio, fenol, cloruro sódico, agua pura para preparaciones inyectables. 6.2 Incompatibilidades: Ninguna. 6.3 Periodo de validez: 12 meses. En ningún caso se debe exceder la fecha de caducidad. 6.4 Precauciones especiales de conservación: Conservar entre +2 °C y +8 °C. No congelar. Mantener los viales en su caja. 6.5 Naturalidad y contenido del recipiente: ALUSTAL RAPID está envasado en viales de vidrio tipo 1 de 7 ml. Cada fresco contiene 5 ml de suspensión. Vial 2-Etiqueta de color verde: 1 IR/ml o IC/ml, vial 3-Etiqueta de color azul: 10 IR/ml o IC/ml. Se presenta en envase de inicio (que contiene un vial-2 y un vial-3) y en envase de mantenimiento (1 ó 2 viales-3). 6.6 Instrucciones de uso y manipulación: Ver el apartado 4.2. 7. RESPONSABLE DE LA FABRICACIÓN: STALLERGENES S.A., 6 rue Alexis de Tocqueville 92183 ANTONY Cedex FRANCIA 8. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO: Mayo 2010.

Staloral300Rapid

FICHA TÉCNICA

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO: STALORAL 300 RAPID. 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA: Un frasco contiene 10 ml de una solución 300 IR/ml de un extracto o de una mezcla de varios extractos alérgicos. IR [Índice de Reactividad]. Se asigna un valor de 100 IR/ml a un extracto alérgico cuando, al realizar una prueba cutánea mediante prick-test empleando la lanceta Stallerpoint® en 30 personas sensibilizadas a este alérgeno, provoca una pápula de diámetro medio de 7 mm (media geométrica). La respuesta cutánea de estas personas al control positivo (fosfato de codeína 9 %) tiene que ser superior o igual a 4 mm, y la del control negativo (solución glicerosalina) inferior a 3 mm. 3. FORMA FARMACÉUTICA: Solución sublingual de extractos alérgicos preparada especialmente para un paciente. 4. DATOS CLÍNICOS: 4.1 Indicaciones terapéuticas: Alergias de tipo I (según la clasificación de Gell y Coombs) que se manifiestan principalmente por rinitis, conjuntivitis, rinoconjuntivitis o asma de tipo estacional o perenne. El objetivo de la inmunoterapia específica con alérgenos (ITE) es evitar las manifestaciones clínicas debidas a la exposición de individuos sensibilizados al alérgeno cuando los factores etiológicos han sido claramente identificados. 4.2 Posología y forma de administración: Condiciones de uso: La ITE debe empezar tan pronto como sea posible una vez que se haya realizado el diagnóstico. La eficacia es mayor cuanto más precoz es el tratamiento. En niños, el tratamiento puede iniciarse a partir de los 5 años. Este tratamiento debe ser usado como terapéutica de primera línea en niños y adultos jóvenes tan pronto como le aconseje la gravedad de los síntomas. Posología y modo de empleo: La posología no varía en función de la edad, pero debe ajustarse a la reactividad propia de cada individuo y adaptarse en función del estado del paciente. El tratamiento se desarrolla en 2 etapas: un tratamiento de inicio con dosis progresivas crecientes seguido de un tratamiento de mantenimiento con dosis constantes. Antes de la administración, comprobar siempre que el extracto corresponde a la prescripción médica y controlar su fecha de caducidad. Las tomas se administrarán por la mañana en ayunas. 1. Tratamiento de inicio: Incremento de dosis: Cada aplicación del extracto se efectuará presionando el pulsador del aplicador, situando éste directamente debajo de la lengua y manteniendo el extracto bajo la lengua durante dos minutos antes de deglutirlo. 2. Tratamiento de mantenimiento: Dosis constantes: Una vez alcanzada, la dosis máxima se tomará tres veces a la semana. La dosis de mantenimiento aconsejada es de ocho aplicaciones del frasco de 300 IR/ml tres veces por semana. Duración del tratamiento: En caso de alergias estacionales, el tratamiento comenzará 2 ó 3 meses antes de la estación polínica y se mantendrá durante la estación. En las alergias perennes, el tratamiento será administrado a lo largo de todo el año. Como norma general, la duración total de la inmunoterapia específica debe ser de 3 a 5 años. En el caso de las alergias estacionales, prolongar el tratamiento durante 3-5 estaciones. 4.3 Contraindicaciones: Hipersensibilidad a alguno de los excipientes, inmunodeficiencias graves, enfermedades por inmunocomplejos, cáncer, asma inestable o mal controlada, enfermedades autoinmunes, enfermedades que contraindiquen el uso de adrenalina, trastornos psicológicos graves. No debe utilizarse en caso de tratamientos con betabloqueantes. No utilizar en caso de enfermedades inflamatorias de la cavidad bucal asociadas a síntomas graves (líquen plano con ulceraciones o micosis grave). 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo: Antes de la toma de STALORAL 300 RAPID, los pacientes deben tener los síntomas controlados, con la ayuda, si es necesario, de un tratamiento adecuado. Suspender la administración durante los periodos febriles. En caso de agravación reciente del asma, suspender el tratamiento y continuarlo después de una mejoría de los síntomas. En caso de procesos inflamatorios de la boca (micosis, aftas, heridas, extracción o caída dental, o intervenciones quirúrgicas en la boca) se debe interrumpir el tratamiento hasta la desaparición de la lesión o cicatrización de la herida (al menos siete días). Se recomienda a los pacientes que vayan a tomar STALORAL 300 RAPID que dispongan de los tratamientos sintomáticos habituales (antihistamínicos, corticoides, inhaladores para el asma, etc.). Este producto contiene 59 mg de sodio por mililitro (10 aplicaciones); debe tenerse en cuenta en pacientes con una dieta baja en sodio estricta, en particular en niños. 4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción: No han sido descritas interacciones con otros medicamentos. Si el paciente está tomando antidepresivos tricíclicos o inhibidores de la mono-amino-oxidasa (IMAO), deberá tener en cuenta, antes de iniciar el tratamiento con inmunoterapia, que los efectos adversos de la adrenalina (necesaria en caso de reacciones adversas graves) pueden potenciarse y poner en riesgo su vida. No hay experiencia clínica relacionada con la administración de otras vacunas en el transcurso de un tratamiento con inmunoterapia (vacunas con alérgenos). Se recomienda no hacer coincidir la vacunación con la administración de inmunoterapia. 4.6 Embarazo y lactancia: En caso de embarazo durante el tratamiento con STALORAL 300 RAPID se debe valorar si es necesario interrumpir el tratamiento. No se recomienda iniciar el tratamiento en caso de embarazo. 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: No se conocen efectos en la conducción y el uso de máquinas. 4.8 Reacciones adversas: Los efectos secundarios pueden ser locales o sistémicos. Una dosis tolerada no es necesariamente siempre constante, puede variar en el tiempo en función de la reactividad específica del paciente y de su ambiente. Las reacciones locales (molestial, picor, inflamación en la boca y la garganta) y gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea) son relativamente frecuentes, y no implican obligatoriamente un cambio en el protocolo terapéutico. Las reacciones sistémicas son más raras (rinitis, conjuntivitis, asma o urticaria), y pueden requerir tratamiento con antihistamínicos, broncodilatadores o incluso corticoides inyectables. En casos excepcionales se han comunicado alteraciones respiratorias graves (inflamación de la faringe, de la laringe, y ataques intensos de asma). En todos estos casos, la conveniencia de continuar la inmunoterapia con alérgenos debe ser reconsiderada. 4.9 Sobredosis: Ver el apartado 4.8. 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS: Grupo farmacoterapéutico: Extractos alérgicos. Código ATC: V01 AA. Mecanismo de acción: Se ha podido demostrar que la inmunoterapia con alérgenos induce cambios inmunológicos humorales y celulares: modulación de la respuesta de anticuerpos específicos (aumento de la IgG4 e IgA específicos), inhibición del reclutamiento y activación de células proinflamatorias (mastocitos, eosinófilos y basófilos) y descenso de liberación de sus mediadores, modulación de la respuesta de linfocitos Th1 y Th2 e inducción de linfocitos T reguladores, cambios en la producción de citocinas (disminución de IL-4, incremento de IFN- γ , IL-10 y TGF- β). Además, la ITE provoca a través de la memoria inmunoespecífica una respuesta inmunitaria duradera. 6. DATOS FARMACÉUTICOS: 6.1 Lista de excipientes: Glicerol, manitol, cloruro sódico y agua purificada. 6.2 Incompatibilidades: Ninguna. 6.3 Periodo de validez: 12 meses. En ningún caso se debe exceder la fecha de caducidad. 6.4 Precauciones especiales de conservación: A la recepción, conservar a temperatura inferior a 25 °C durante 3 meses o temperatura entre +2 y +8 °C 12 meses. NO CONGELAR. Los frascos deben mantenerse en su caja y en posición vertical. En caso de viaje o desplazamiento, los frascos deben ir verticales dentro de su caja y provistos de la anilla de seguridad. Durante los viajes en avión, STALORAL 300 RAPID debe transportarse en la cabina, nunca en la bodega. 6.5 Naturaleza y contenido del recipiente: STALORAL 300 RAPID está envasado en frascos de vidrio de tipo 1 de 12 ml con etiqueta color violeta que contienen 10 ml de extracto alérgico 300 IR/ml. Se presenta en envases de inicio (2 frascos) y en envase de mantenimiento (2 ó 3 frascos). 6.6 Instrucciones de uso y manipulación: Retirar la anilla de seguridad. Cebiar el aplicador con 5 presiones sucesivas, apretando con fuerza. Colocar el aplicador en la boca, debajo la lengua. Apretar con fuerza el pulsador del aplicador. Repetir la operación tantas veces como el número de presiones prescritas. Mantener el producto 2 minutos debajo la lengua. A continuación, deglutir. Limpiar el aplicador tras su utilización. Colocar la anilla de seguridad. 7. RESPONSABLE DE LA FABRICACIÓN: STALLERGENES S.A., 6 rue Alexis de Tocqueville 92163 ANTONY Cedex FRANCIA. 8. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO Mayo 2010.

STALLERGENES IBÉRICA S.A.
Ramón Turró 91, 08005 Barcelona,
T. 932 219 611, Fax 932 259 829,
www.stallergenes.es

 **STALLERGENES**
Inmunoterapia alérgica

Staloral300Rapid

5 FRASCOS,
A la medida
de cada paciente



5 frascos
=
5 meses de
tratamiento



- › **Menor frecuencia** de renovación de la prescripción.
- › **Un solo envase** para todo el tratamiento precoestacional.
- › **Puede ser usado para el tratamiento perenne.**
- › **Composición adaptable** a las necesidades de cada paciente.



STALLERGENES
Inmunoterapia alérgica