

TESIS DOCTORAL

**Seguridad de las pautas agrupadas de inmunoterapia subcutánea en el
paciente polisensibilizado en Extremadura**

Irán Sánchez Ramos

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS BIOMÉDICAS

Conformidad del director

Fdo Prof.Dr.D.Ginés Sánchez Hurtado

2016

ÍNDICE

| | |
|--|-----------|
| ÍNDICE | 4 |
| 1. AGRADECIMIENTOS | 10 |
| 2. ABREVIATURAS | 11 |
| 3. INTRODUCCIÓN | 16 |
| 3.1. Los pólenes como fuente alérgica | 25 |
| 3.1.1. Taxonomía de los principales pólenes de Extremadura | 37 |
| 3.1.2. Otras fuentes alérgicas | 41 |
| 3.1.3. Polisensibilización en Extremadura | 44 |
| 3.1.4. Utilidad del diagnóstico molecular | 50 |
| 3.1.5. Reacciones cruzadas de alérgenos a pólenes y alimentos vegetales | 53 |

| | |
|--|-----------|
| 3.2. Los pólenes y las enfermedades alérgicas | 56 |
| 3.2.1. Influencia de la exposición en la sensibilización a pólenes | 58 |
| 3.2.2. Importancia de la alergia a pólenes en Extremadura | 60 |
| 3.3. Inmunoterapia | 61 |
| 3.3.1 Evolución histórica | 61 |
| 3.3.2 Tipos de extractos y métodos de estandarización | 63 |
| 3.3.3 Mecanismo de acción de la inmunoterapia | 66 |
| 3.3.4 Indicaciones y contraindicaciones de la inmunoterapia | 69 |
| 3.3.5 Eficacia de la inmunoterapia | 72 |
| 3.3.6. Las diferentes pautas de inmunoterapia subcutánea. Generalidades | 74 |
| 3.3.7. Seguridad de la inmunoterapia | 75 |
| 3.3.8. Factores de riesgo de las reacciones adversas por inmunoterapia | 90 |
| 3.3.9. Tipos de reacciones adversas con inmunoterapia | 95 |
| 3.3.10. Manejo y tratamiento de reacciones adversas con inmunoterapia | 102 |
| 3.3.11. Advertencias al paciente antes del inicio de inmunoterapia | 107 |
| 3.3.12. Unidades de Inmunoterapia | 117 |
| 3.3.13. Futuro de la inmunoterapia | 120 |

| | |
|---|-----|
| 4. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO | 123 |
| 5. FUNDAMENTOS TEÓRICOS | 126 |
| 6. HIPÓTESIS DE TRABAJO | 129 |
| 7. OBJETIVOS | 131 |
| 7.1. Objetivos principales | 131 |
| 7.2. Objetivos secundarios | 132 |
| 7.3. Objetivos exploratorios | 133 |
| 8. MATERIAL Y MÉTODOS | 135 |
| 8.1. Organización de tareas, tiempos y medios | 135 |
| 8.2. Material | 136 |
| 8.3. Descripción de los extractos | 140 |
| 8.4. Estandarización de las vacunas administradas en el estudio | 142 |
| 8.5. Diseño del estudio | 144 |

| | |
|---|------------|
| 8.5.1. Plan de muestreo | 145 |
| 8.5.2. Recogida de información | 146 |
| 8.5.3. Procesamiento informático de los datos | 146 |
| 8.5.4. Análisis estadístico | 146 |
| 8.5.5. Sistema de recogida de información bibliográfica | 147 |
| 8.5.6. Consideraciones éticas | 147 |
| 8.6. Pacientes | 148 |
| 8.6.1. Ámbito y selección de la población | 148 |
| 8.6.2. Tamaño y descripción de la muestra | 149 |
| 8.6.3. Criterios de inclusión | 149 |
| 8.6.4. Criterios de exclusión | 152 |
| 8.6.5. Pérdida de pacientes | 153 |
| 8.6.6. Procedimiento de confidencialidad | 153 |
| 8.7. Pruebas diagnósticas empleadas en el diagnóstico de pacientes | 154 |
| 8.7.1. Pruebas cutáneas | 154 |
| 8.7.2. IgE específica frente a componentes moleculares | 155 |

| | |
|--|-----|
| 9. RESULTADOS | 159 |
| 9.1. Descripción del diagnóstico | 159 |
| 9.2. Descripción de los tratamientos con inmunoterapia | 161 |
| 9.3. Distribución de sensibilizaciones en recombinantes | 165 |
| 9.4. Distribución de las reacciones adversas por inmunoterapia | 166 |
| 9.5. Reacciones locales según tratamiento | 171 |
| 9.6. Reacciones sistémicas según tratamiento | 173 |
| 10. DISCUSIÓN | 176 |
| 11. CONCLUSIONES | 187 |
| 12. BIBLIOGRAFÍA | 191 |
| 13. ANEXOS | 211 |
| 13.1. Cuaderno de recogida de datos | 211 |
| 13.2. Consentimiento informado administración de inmunoterapia | 212 |
| 13.3. Limitaciones del estudio | 212 |

14. ÍNDICE DE TABLAS _____ 215

15. RESUMEN _____ 241

AGRADECIMIENTOS

**A mi hija, Cristina, y mi mujer Mercedes,
que me demuestran lo realmente
importante en la vida.**

ABREVIATURAS

AAAAI (American Academy of Allergy, Asthma and Immunology)

APC (Antigen presenting cell)

AUC (area under curve)

CD (cluster de diferenciación)

cm (Centímetros)

DEA (desfibrilador externo automático)

EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology)

EEM (eritema exudativo multiforme)

ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay)

FeNO (fractional exhale nitric oxide)

FEV1 (forced expiratory volume in 1 second)

GEMA (Guía Española Maneo del Asma)

GINA (Global Initiative for Asthma)

GPCs (guías de práctica clínica)

HEP (Histamine Equivalent in Prick testing)

IC (intervalo confianza)

IgE (inmunoglobulina E)

IHR (In House Reference)

IL (interleuquina)

i.m (intramuscular)

IR (Índice de Reactividad)

IT (inmunoterapia)

ITSC (inmunoterapia subcutánea)

ITSL (inmunoterapia sublingual)

kDa (kilodaltons)

l (litros)

LTP (Lipid Transfer Protein)

MBE (medicina basada en la evidencia)

min (minuto)

ml (mililitros)

O.M.S. (Organización Mundial de la Salud)

PC (personal computer)

PEF (peak expiratory flow)

PubMed (National Library of Medicine)

RA (rinitis alérgica)

RAST (radioalergosorbent test)

RIE (Rocketimmuno-electrophoresis o radial immunodiffusion)

RIL (reacciones inmediatas locales)

RIS (reacciones inmediatas sistémicas)

RTL (reacciones tardías locales)

RTS (reacciones tardías sistémicas)

SAO (síndrome de alergia oral)

SCIT (subcutaneous inyección immunotherapy)

SDS-PAGE (sodium dodecy sulfate polyacrylamide gel electrophoresis)

SEAIC (Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica)

SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida)

SLIT (sublingual immunotherapy)

SPT (skin prick test).

SQ (Standard Quality Units)

SR (systemic reaction)

UB (unidades biológicas)

UT (Unidades Terapéuticas)

VIH (virus inmunodeficiencia humana)

v.o (vía oral)

WAO (World Allergy Organization)

3. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades alérgicas afectan en términos generales al 25% de la población, pudiendo llegar hasta el 40%, cuando se analiza la sintomatología compatible con rinitis alérgica (RA) en niños. La rinitis alérgica, afecta actualmente entre el 10%-30% de la población general (1) y es considerado un factor de riesgo demostrado para el desarrollo de asma desde los estudios publicados en la década de los 90'(2). Las tasas de sensibilización a dos o más alérgenos entre los niños de edad escolar actualmente se aproximan al 40%-50%.

Las alergias complejas, en las que se involucra la polisensibilización, van en aumento, y son causa de alta morbilidad y una gran demanda de servicios de atención sanitaria, con el agravante, de que muchos de estos pacientes son niños y adultos jóvenes lo que provoca, un enorme impacto desde el punto de vista socio-económico.

Se trata de un hecho constatado, el aumento de la prevalencia de las enfermedades alérgicas en todo el mundo como reconoce en varias publicaciones la WAO (World Allergy Organization) especialmente significativa en niños, en las dos últimas décadas, con una carencia de servicio especializado en muchos países. En cuanto a la enfermedad asmática, la estimación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) es que afecta a 300 millones de personas en todo el mundo convirtiéndose en un problema de salud pública universal. Además, la O.M.S estima en 250.000 muertes al año como consecuencia del asma en el mundo, siendo la mayoría evitables con adecuados controles y tratamientos médicos (3).

Bajo el término global de conjuntivitis alérgicas, se incluyen diferentes entidades clínicas, desde las más leves pero molestas con sensibilización IgE demostrada hasta las más graves con una inflamación severa, como sucede en las queratoconjuntivitis alérgicas que pueden conducir a pérdidas de visión.

La confirmación de alergia y la correcta identificación de los agentes causales son cruciales para el manejo correcto de las enfermedades alérgicas. Un diagnóstico preciso permite aplicar terapias orientadas a la etiología de la enfermedad y establecer medidas medioambientales precisas.

La inmunoterapia es el único tratamiento específico capaz de modificar el curso natural de la enfermedad alérgica, consiguiendo que ésta mejore o desaparezca. Este reconocimiento por parte de la O.M.S marca un hecho diferencial en la aceptación de la inmunoterapia, como hasta el momento único tratamiento causal de la enfermedad y que potencialmente puede curarla. Sobre este concepto, gira uno de los pilares fundamentales de la especialidad de Alergología, que es la administración de extractos alérgicos.

La estrategia en el abordaje de las enfermedades alérgicas se basa en cuatro apartados: I educación del paciente, II prevención y control de alérgenos, III la farmacoterapia y IV la inmunoterapia.

Desde la WAO se reconoce el papel importante de los médicos de atención primaria, en el diagnóstico inicial y tratamiento de primera línea de las enfermedades alérgicas respiratorias, pero son los especialistas en alergia los capacitados para el tratamiento específico especialmente en los casos de sintomatología moderada/grave. Además, debido a la naturaleza crónica de las enfermedades alérgicas, es necesario proponer estrategias de manejo a largo plazo por parte de las autoridades gubernamentales.

En torno a la inmunoterapia, evolutivamente, se han producido cambios cruciales en los procesos de fabricación de los extractos, en los métodos diagnósticos y en las pautas de tratamiento de inmunoterapia, reconocida como un tratamiento efectivo para la alergia respiratoria y la alergia al veneno de himenópteros. La inmunoterapia subcutánea (SCIT) representa la modalidad más frecuente de tratamiento y también la más conocida popularmente, sobre todo en España. La inmunoterapia sublingual (ITSL) fue introducida posteriormente, hace unos veinte años, pero ya ocupa una parte significativa del volumen total de prescripciones. A nivel mundial según datos de Stallergenes (4) se prescriben un 46% de inmunoterapias sublinguales frente a un 54% de inmunoterapias subcutáneas.

Desde el punto de vista de los cuidados de salud y economía, las enfermedades alérgicas suponen una importante causa de morbilidad, en concreto el asma, que afecta desproporcionadamente a las minorías y a personas de grupos socioeconómicos más desfavorecidos, por su dificultad para llegar a la atención médica.

Los mecanismos de acción de la inmunoterapia, son múltiples, con complejas interconexiones, que resultan de una modificación de la respuesta inmunológica frente a los alérgenos, dando como resultado una reducción de la respuesta inflamatoria.

Otros de los aspectos de la inmunoterapia es que es un tratamiento seguro, siempre que se realice bajo ciertas recomendaciones que analizaremos a lo largo del estudio, no obstante, no es un tratamiento exento de contraindicaciones, con un riesgo potencial de efectos adversos y con algunas limitaciones en su administración.

La inmunoterapia mantiene sus efectos beneficiosos de forma sostenida durante años después de haber sido completada. (5-6)

Si bien en EEUU los alergólogos tienden a tratar todas las sensibilizaciones con el uso de mezclas de extractos a partir de viales a granel, en Europa incluso los pacientes con múltiples sensibilizaciones se tratan con una o pocas fuentes de alérgenos.

No todos los pacientes que tienen reactividad cruzada a varios alérgenos, son polisensibilizaciones. Los prick-test no son idóneos para identificar clínicamente las sensibilizaciones genuinas de las reactividades cruzadas donde (7)

En los estudios sobre coste-efectividad de la inmunoterapia en rinitis alérgica y asma alérgica o combinación de ambas se hace referencia a las deficiencias metodológicas de los estudios, aunque en la mayoría de ellos la evidencia parece apoyar la relación costes-eficacia de la inmunoterapia subcutánea frente a la farmacoterapia convencional, aunque le atribuye menos rentabilidad en el caso del asma. Existen dificultades en este análisis puesto que es muy variable en función de los años de tratamiento con inmunoterapia y la de la duración del beneficio clínico después del cese de tratamiento. También resulta complejo de analizar los costes acumulados de inmunoterapia frente a farmacoterapia de control y aumento de consumo en exacerbaciones. Se recomiendan más estudios prospectivos a largo plazo comparativos en vida real (8)

En esta reciente revisión, de farmacoeconomía (9) se evalúa la relación costo-eficacia de la inmunoterapia con alérgenos en el tratamiento de la rinitis alérgica y el asma. Se evaluaron los estudios individuales y revisiones sistemáticas que incluyen información sobre los resultados económicos con inmunoterapia en comparación con el tratamiento farmacológico sintomático.

Por una parte se incluyó 14 estudios que concluyeron que la inmunoterapia subcutánea y sublingual puede ser rentable en comparación con el tratamiento farmacológico sintomático a partir de alrededor de los seis años. Por otra parte 24 estudios comparaban los resultados económicos de la inmunoterapia subcutánea y/o inmunoterapia sublingual frente al tratamiento farmacológico sintomático y se encontró, una evidencia convincente para el ahorro de costes con ambas formas de inmunoterapia. No hubo una evidencia sólida que indica superior coste-eficacia de la inmunoterapia subcutánea o inmunoterapia sublingual en cualquiera de estas revisiones sistemáticas.

Los estudios individuales han demostrado ahorros con inmunoterapia de hasta 80% en comparación con el tratamiento farmacológico sintomático, incluso a los 3 meses después de la iniciación.

En algunos estudios, el coste eficacia no se estableció hasta después de la interrupción del tratamiento, presumiblemente debido al tiempo necesario para que los beneficios clínicos compensen los costos de tratamiento de la inmunoterapia.

Aunque algunos estudios del modelo económico incluyen los costes de “asma evitado”, la literatura colectiva de la economía de la inmunoterapia

ofrece muy poca o ninguna información sobre los beneficios del coste por el aspecto preventivo que aporta

En general, podemos decir que los estudios individuales y revisiones sistemáticas proporcionan una fuerte evidencia de la rentabilidad de la inmunoterapia sobre el tratamiento farmacológico sintomático. La magnitud de la relación coste-eficacia es probablemente subestimada en los pocos estudios que consideran los ahorros de costes debido a los beneficios a largo plazo de la inmunoterapia y su efecto preventivo.

El alergólogo es competente en adaptar la terapia a cada paciente y ajustar las dosis de tratamiento en función de la situación clínica del paciente y de las enfermedades alérgicas. Consta de la capacitación en el reconocimiento e interpretación de las pruebas complementarias diagnósticas, ya que una mala interpretación de las mismas por no especialistas conlleva usualmente, una sobrestimación de la enfermedad y adaptar medidas terapéuticas o de evitación inadecuadas o perjudiciales para el paciente.

Por el contrario, una escasa valoración de la gravedad, puede poner la vida del paciente en peligro por un tratamiento insuficiente o ausencia de las advertencias adecuadas.

Las consultas con especialistas en alergología han demostrado una relación costo-eficacia favorable a esta intervención, mostrando una mejora en los resultados clínicos del paciente/familia junto con una reducción de los gastos derivados por parte del financiador.

3.1 LOS PÓLENES COMO FUENTE ALERGÉNICA

Una cuarta parte de la población española, se ve afectada, en términos generales por diferentes enfermedades alérgicas con una importante repercusión en la calidad en vida, en buena parte de los casos.

Esencialmente, la base de las reacciones alérgicas, radica en una respuesta exagerada (hipersensibilidad) del sistema inmunitario, donde se identifican como nocivas sustancias inocuas como por ejemplo los pólenes. Ésta respuesta equívoca, provoca alteraciones inflamatorias en piel y mucosas que dan lugar a los diferentes síntomas y signos de las enfermedades alérgicas.

Consideramos como alérgenos, a aquellas proteínas o glicoproteínas con la capacidad para inducir producción de IgE específica en un individuo susceptible de desarrollar enfermedades alérgicas, con un tamaño mayor a los 3 kDa, necesario para que sea inmunógena y hasta los 90 kDa que le permite atravesar mucosas (10). Mas concretamente los aeroalérgenos tienen entre 10-60 kDa con solubilidad en medios acuosos por lo que se facilita su liberación hasta el sistema respiratorio.

Los pólenes en el caso de Extremadura suponen la principal fuente alérgica destacando especialmente los pólenes de gramíneas y olivo por sus elevadas concentraciones y potencia de sus alérgenos. En relación a esto, mostramos las concentraciones de granos/m³ de los principales pólenes y esporas de *Alternaria alternata* mostrados en la página de internet www.polenes.com perteneciente al Comité de Aerobiología por parte de la SEAIC, que corresponden con el periodo de inclusión de pacientes para este estudio en el año 2013, 2014 y parte del 2015.

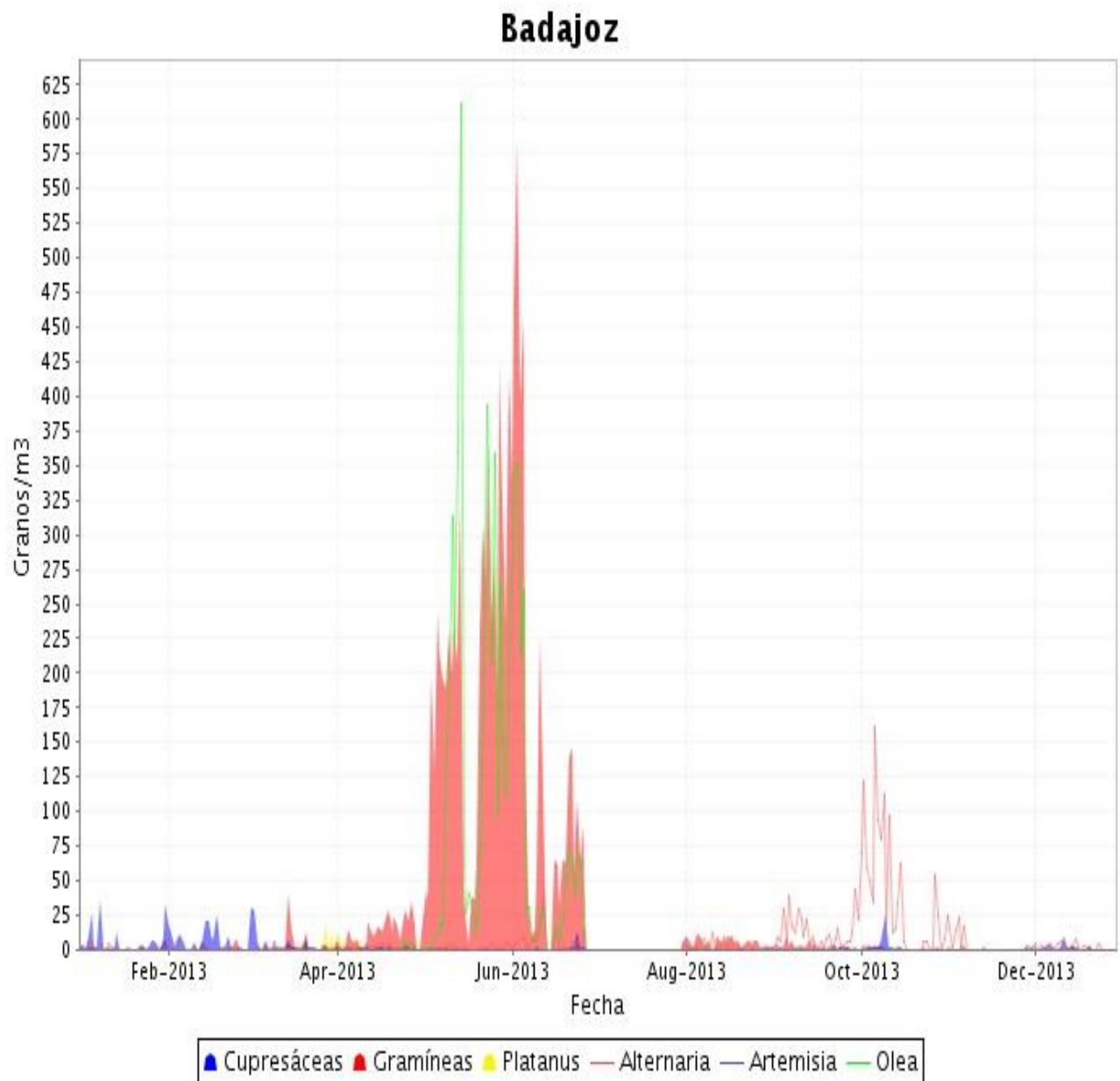


Figura 1. Recuento principales aeroalérgenos del estudio en 2013 en Badajoz.

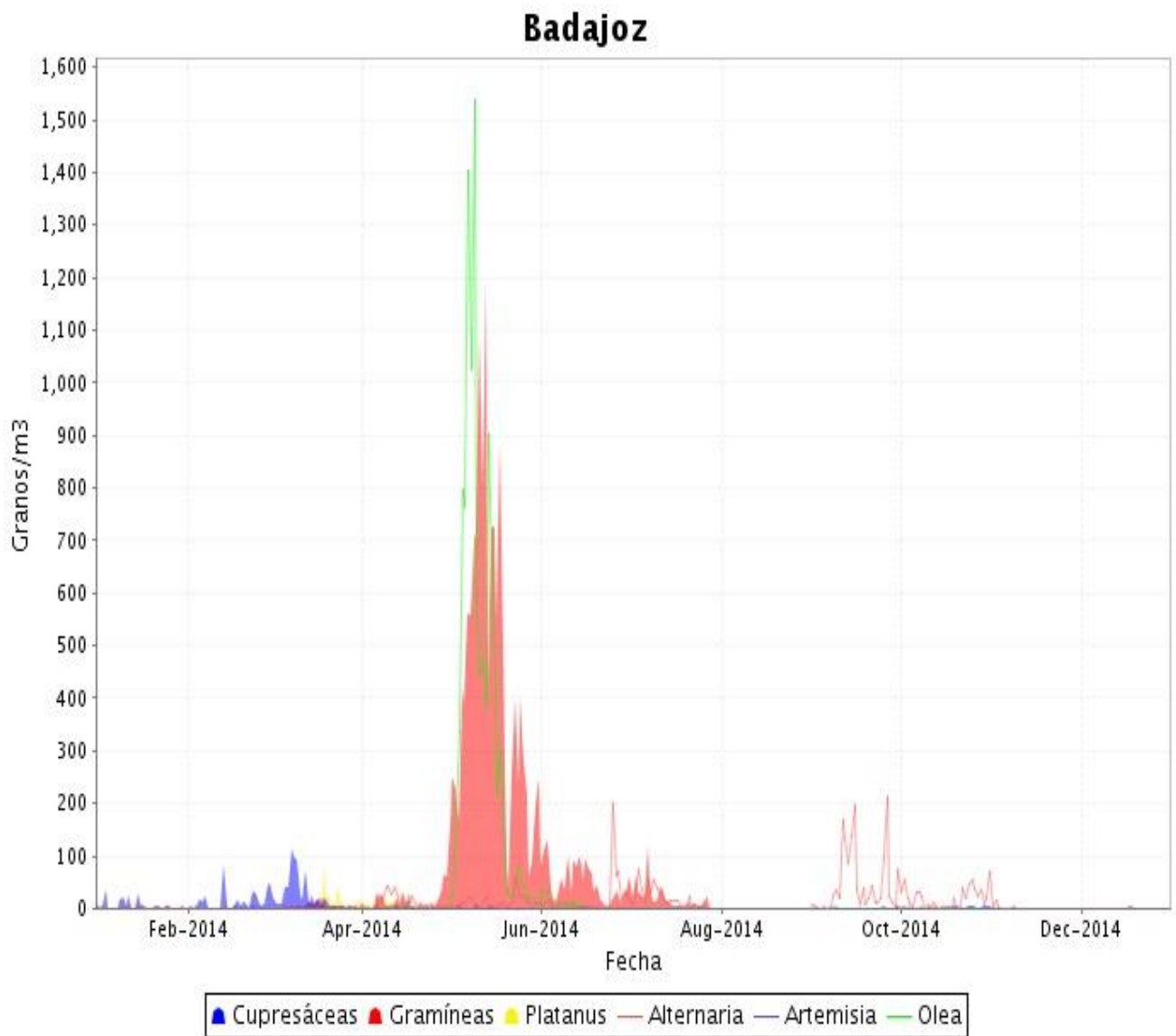


Figura 2. Recuento principales aeroalérgenos del estudio en 2014 en Badajoz.

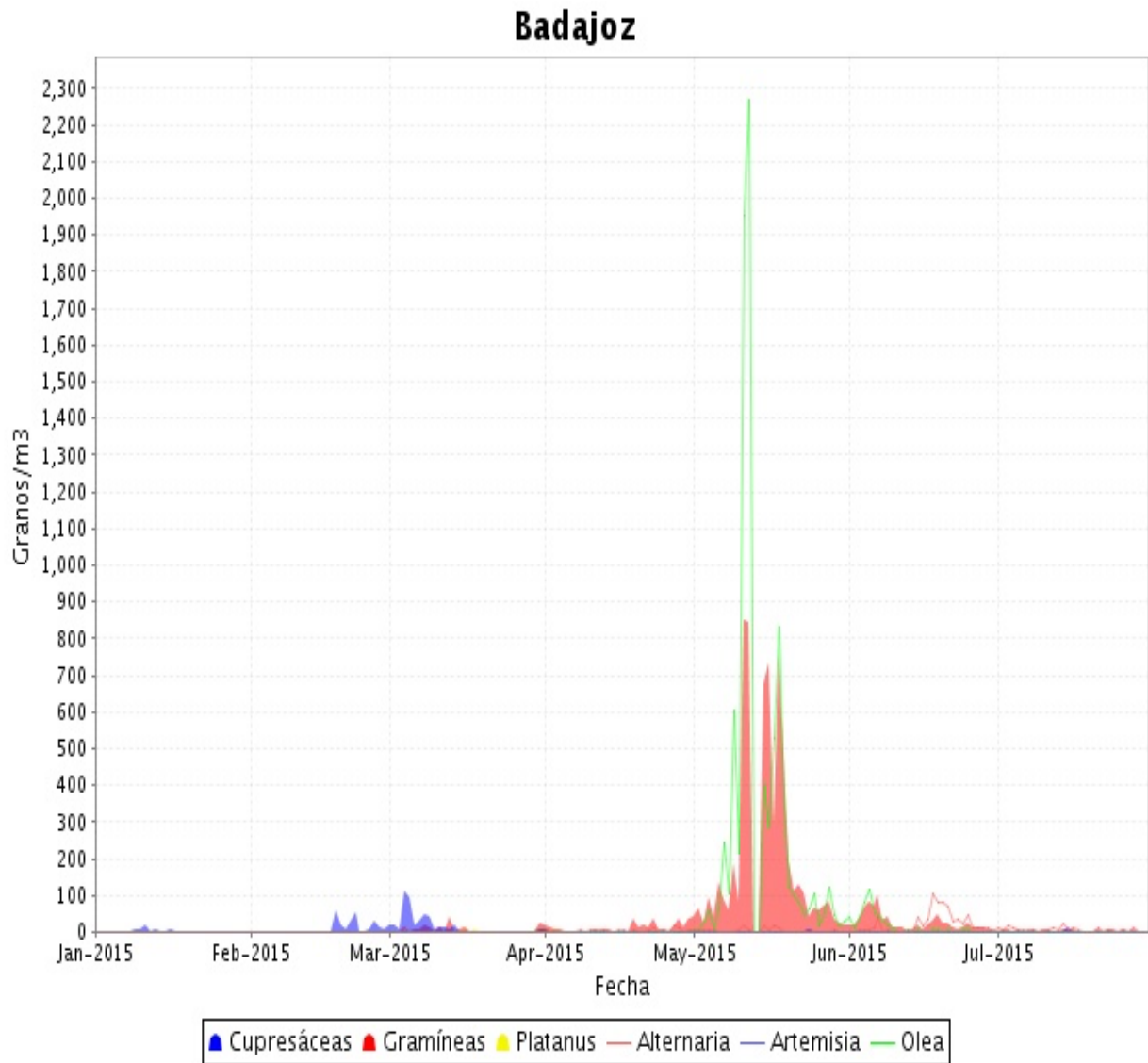


Figura 3. Recuento principales aeroalérgenos del estudio del 01/01/15 hasta 31/07/15 en Badajoz.

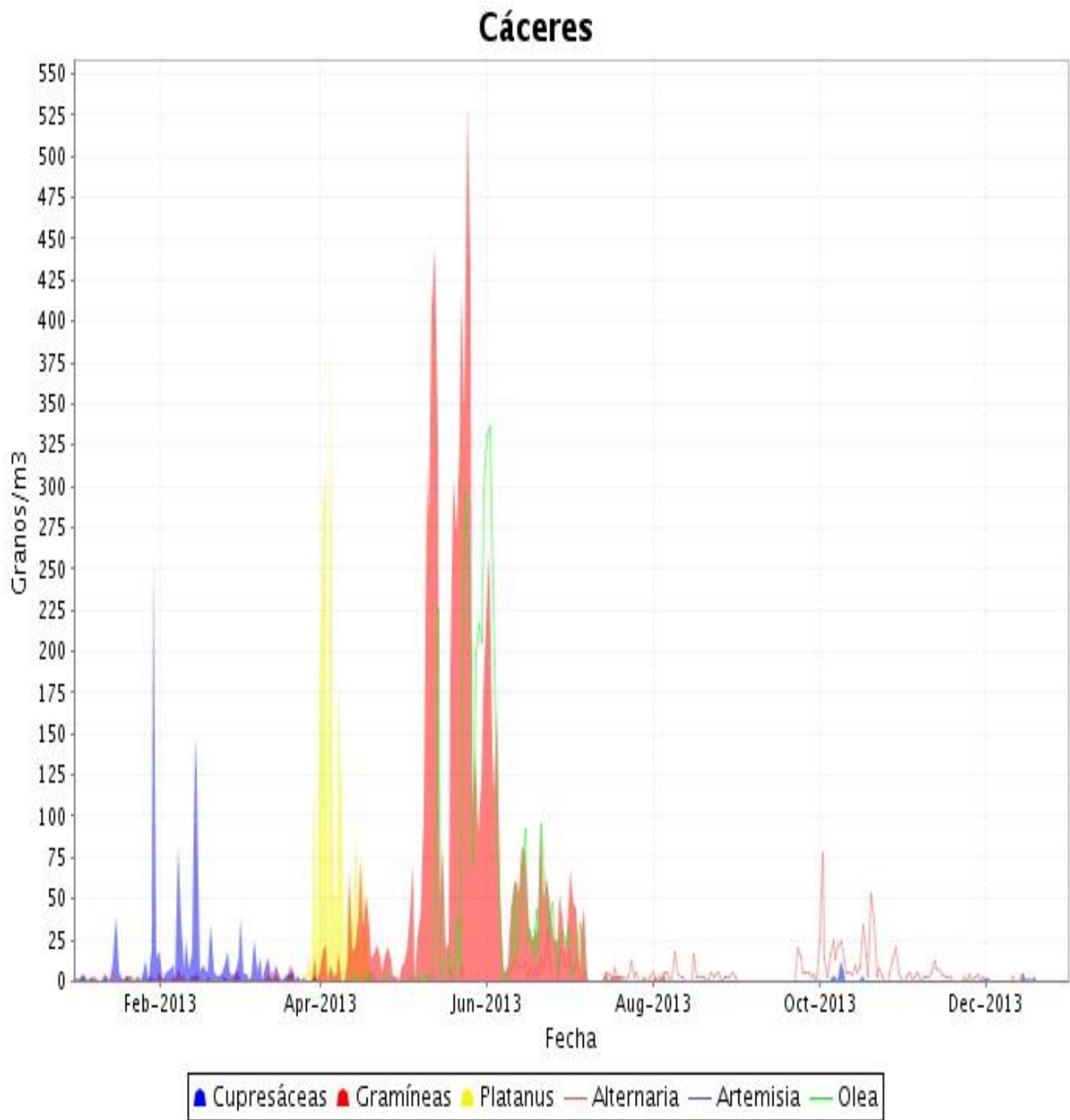


Figura 4. Recuento principales aeroalérgenos del estudio en 2013 en Cáceres.

Cáceres

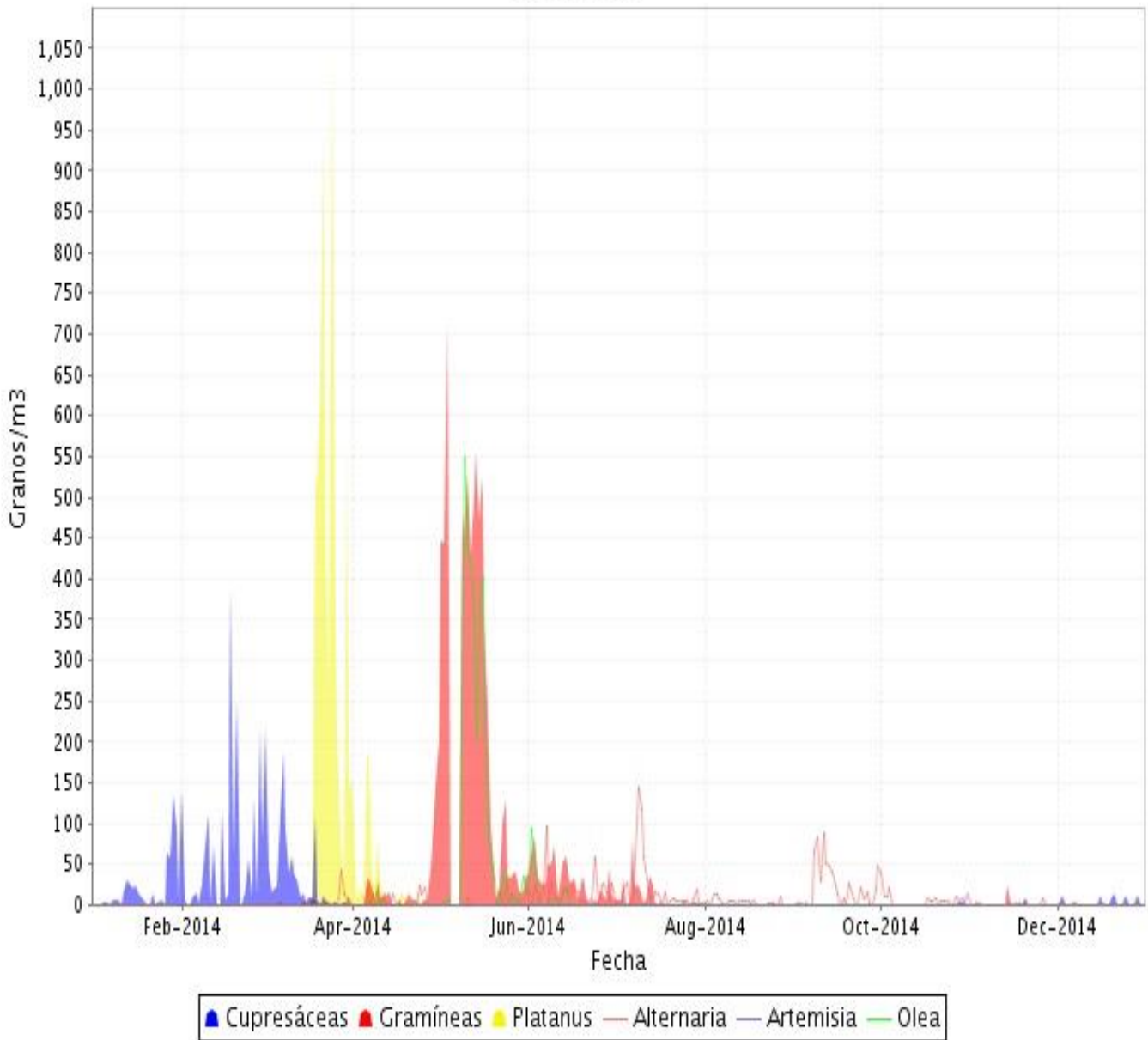


Figura 5. Recuento principales aeroalérgenos del estudio en 2014 en Cáceres.

Cáceres

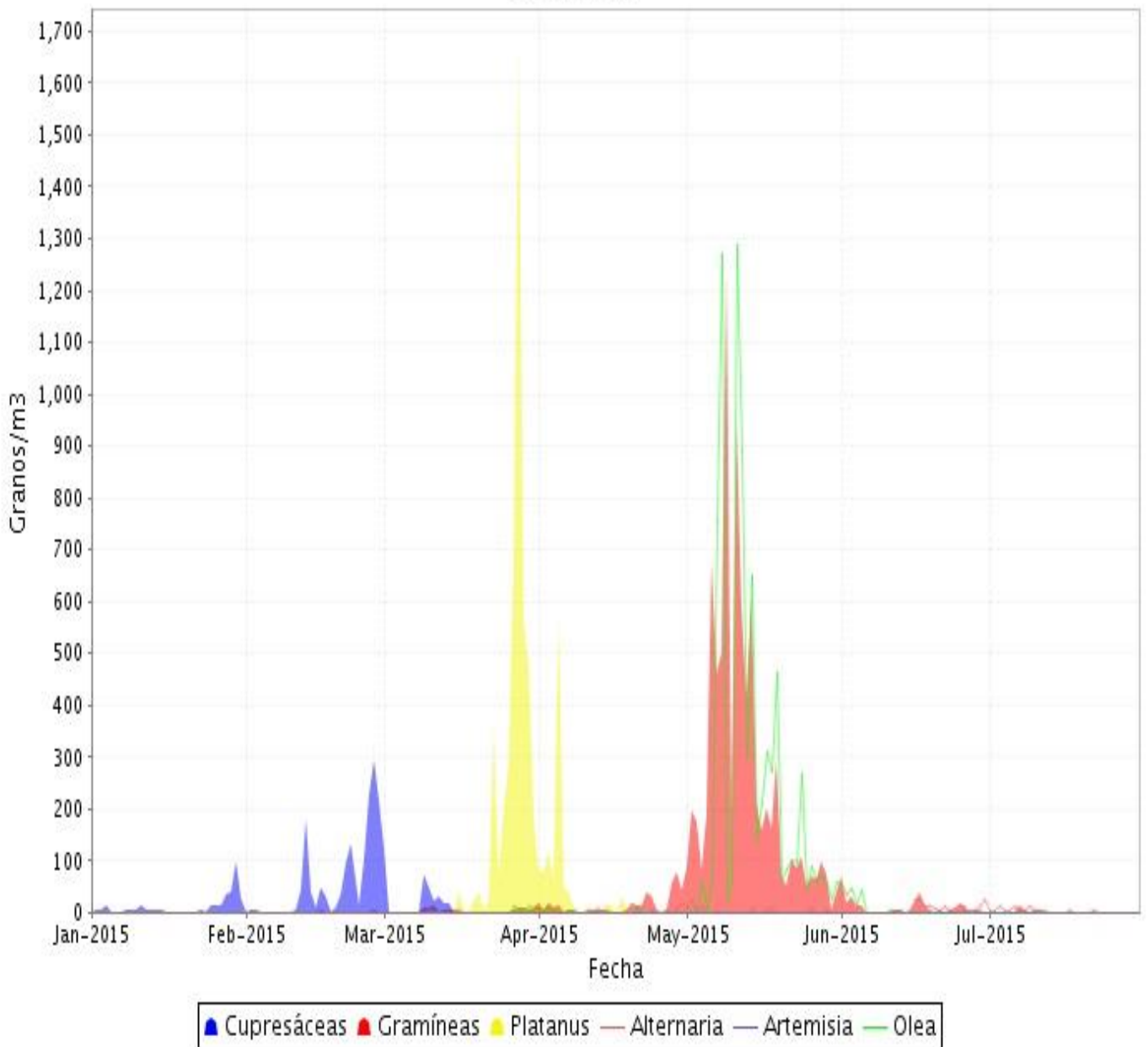


Figura 6. Recuento principales aeroalérgenos del estudio del 01/01/15 hasta 31/07/15 en Cáceres.

Los pólenes de gramíneas son la causa más frecuente de polinosis en toda Europa. Considerando globalmente al grupo de las gramíneas, cuenta con alrededor de 12.000 especies y ocupa aproximadamente el 20% de la superficie vegetal del mundo (11). Los diferentes géneros de gramíneas muestran entre ellos una alta reactividad cruzada con un alto grado de identidad de secuencia entre moléculas homólogas. La alergenicidad de las gramíneas, se le puede achacar a un número limitado de proteínas clasificadas en doce grupos, donde merece especial atención, tres de ellos que, son actualmente los más empleados en el diagnóstico molecular en nuestra clínica habitual: grupo 1, representa uno de los más relevantes con una homología interespecie del 91% excepto con Cyn d 1 (50%) alérgeno mayoritario de *Cynodon dactylon*; el grupo 5, que es exclusivo de *Pooideae*; los grupos 7 y 12 que están formados por panalérgenos (polcalcina y profilina) y localizados en una gran variedad de pólenes y especies vegetales.

Los panalérgenos son alérgenos compartidos entre diferentes fuentes, y se detallan más extensamente en los siguientes apartados del estudio.

Basándonos en la alta reactividad cruzada comentada, en general, es suficiente con una o dos determinaciones de estos grupos de gramíneas para realizar el diagnóstico



Foto 1. *Cynodon dactylon* (grama común) Foto 2. *Phleum pratense*
(hierba timotea)

La segunda fuente alérgica más frecuente, es la familia Oleaceae constituida por el olivo, fresno, aligustre y el lilo e identificándose los homólogos de Ole e 1 como el alérgeno principal del polen de la familia *Oleaceae*.



Foto 3. *Olea europaea*

El plátano de sombra (*Platanus hispánica o acerifolia*) pertenece a la familia Platanaceae, que característicamente tienen un rápido crecimiento y su adaptabilidad les hace tolerar ambientes contaminados, por lo que se utiliza frecuentemente en calles y jardines de nuestras ciudades y es considerado una causa frecuente de polinosis. Se ha identificado su alérgeno mayoritario Pla a 1.

Las Cupresáceas han adquirido una gran importancia en cuanto a la alergenicidad en España aunque en nuestra comunidad aún, adquiriendo una mayor relevancia y formando parte de nuestras baterías habituales de diagnóstico, no representa un número elevado de los diagnósticos. El Cup a 1 ha sido identificado como el alérgeno mayoritario de *Cupressus arizónica* uno de los géneros que más síntomas provoca en los pacientes.

La familia Asteraceae (compuestas) compone una de las familias más numerosas de plantas con flores que abarca un amplio espectro que va desde plantas alimenticias (lechuga, girasol, alcachofa) hasta medicinales (manzanilla, árnica) pasando por las ornamentales (crisantemos, dalias, margaritas) siendo el género más importante *Artemisia vulgaris* con el Art v 1 como alérgeno mayoritario y donde destaca la asociación descrita ampliamente entre la sensibilización a compuestas y la sensibilización a alimentos de origen vegetal.

Desde un punto de vista conceptual, en la capacidad alérgica de una molécula se distinguen: la inmunogenia que se refiere específicamente a la capacidad intrínseca para inducir una respuesta IgE mediada y la reactividad que hace referencia a la reacción producida por una proteína diferente a la que originó la sensibilización, se conoce como reactividad cruzada. Para que esto acontezca, dos proteínas deben tener una identidad de más del 70% aunque, ocasionalmente con una menor homología pueden darse casos de reactividad cruzada cuando la estructura terciaria comparte estructuras que son equivalentes. Estos fenómenos de reactividad cruzada son especialmente importantes en los pólenes, por el gran número de familias asociadas.

Es posible predecir la reactividad cruzada entre alérgenos conociendo la taxonomía de las plantas, puestos que los más cercanos filogenéticamente son las que producen más alérgenos homólogos. Cabe destacar que también es posible, la reactividad cruzada de especies lejanas filogenéticamente por medio de panalérgenos (12).

Los datos de ensayos clínicos y epidemiológicos muestran que entre el 51-81% de los pacientes alérgicos son polisensibilizados según test cutáneos y/o IgE específica. Entre los alergólogos existe una variedad de opiniones arraigadas sobre la mejor manera de realizar inmunoterapia en los pacientes polisensibilizados. (13)

3.1.1 TAXONOMÍA DE LOS PRINCIPALES PÓLENES EN EXTREMADURA.

Las oleáceas son una familia que incluyen árboles, arbustos y plantas trepadoras leñosas con una importancia económica reconocida como el olivo en la producción de aceite, los fresnos por su madera, aligustres, “lilas” y jazmines como plantas paisajísticas.

La polinización de olivo, como principal representante de oleáceas se sitúa en los meses de abril, mayo y junio. Su polinización tiene una gran variabilidad interanual mostrando una cierta alternancia en la concentración de pólenes, donde también influye la pluviosidad y de forma muy significativa la temperatura.

Otro árbol con importancia alergológica es el perteneciente a la especie *platanus acerifolia* (plátano de sombra) de la familia de las platanáceas y muy común en nuestra área urbana que poliniza en nuestra región en los meses de marzo y primera quincena de abril, de una forma muy brusca y súbita, que supone un factor de riesgo adicional para padecer asma en los pacientes con polinosis.

La enorme familia de gramíneas proporciona en términos generales el 50% de todo el polen ambiental. Desde un punto de vista alergénico los géneros más importantes son los pertenecientes a la subfamilia *Pooideae* de gran importancia en la alimentación humana pues se engloban (trigo, cebada, centeno, maíz...) así como *Phleum*, *Lolium*, *Dactylis*, *Trisetum*...), la subfamilia Chloridoideae (*Cynodon*) muestra una baja reactividad cruzada y debe tenerse en cuenta en el diagnóstico en aquellas zonas donde sea prevalente. El periodo de polinización general en nuestra comunidad autónoma es amplio y abarca desde marzo hasta junio, con una gran influencia de la pluviosidad estacional de otoño e invierno.

Las cupresáceas constituyen una familia con unas 130 especies que han incrementado su importancia alergológica en los últimos años, y no fue hasta 1995 cuando se describió como importante causa de polinosis (14) destacando algunos miembros como *Cupressus sempervirens* (ciprés), *Cupressus arizonica* (arizónicas) y algunas especies de *Juniperus*.

La causa de la subestimación de su capacidad alergénica radica fundamentalmente en su confusión con infecciones respiratorias víricas. Su polinización implica a los meses de enero a marzo en nuestra región, siendo en general febrero el más álgido en este aspecto.

Extremadura se localiza en la conocida como España seca, con una pluviosidad que oscila entre los 300-500 L/m² pero resulta ser la zona con los recuentos atmosféricos más altos, con días pico donde se sobrepasan los 1.000 granos/m³. Son varias las razones que explican estas altas concentraciones por encima de las registradas en la España húmeda (>1.000 L/m²), la pluviosidad prestacional y el clima continental donde se pasa de forma brusca del frío al calor, condicionan un periodo de floración corto, pero simultáneo y muy intenso de la mayoría de las especies de gramíneas.

Existe una mayor prevalencia de polisensibilizaciones en la España seca, con implicaciones clínicas relevantes, como periodos de polinosis más prolongados, peor respuesta a la inmunoterapia y una mayor prevalencia de asma bronquial.

También es de sumo interés clínico, conocer los umbrales de desencadenamiento de los síntomas que se inició con un clásico estudio en 1973 (15) donde se demostraba que cantidades superiores a 50 granos por m³ de gramíneas inducen síntomas en la mayoría de los pacientes, con respecto a lo que sucede con los umbrales del polen de olivo un estudio más reciente (16) realizado con pacientes en Jaén concluyó, que el umbral de activación estaba alrededor de los 400 granos por m³, sin embargo un estudio similar lo situó en 150 granos por m³, estas discrepancias pueden

explicarse porque en realidad los umbrales de desencadenamiento de los síntomas varían a lo largo de la estación polínica, reduciéndose el umbral a medida que avanza la polinización y más prolongada es la exposición.

Este descenso de los umbrales se relaciona con el efecto *priming* de Connel (17) por el que la cantidad de alérgeno necesaria para provocar respuesta inflamatoria es cada vez menor.

3.1.2 OTRAS FUENTES ALERGÉNICAS

Otras fuentes alergénicas destacables y que son relevantes en el análisis de los pacientes polisensibilizados, son los ácaros que pertenecen al Phylum Artropoda (artrópodos) con unos potentes alérgenos localizados principalmente en las heces, especialmente en entornos húmedos y con temperaturas estables relativamente altas (26°C-32°C). Los ácaros son responsables de rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica y asma y se consideran alérgenos perennes, con un repunte de síntomas en otoño.

Tienen un tamaño aproximado de 100 a 300 micras y en su tracto digestivo es donde fabrica bolitas fecales de entre 10-40 micras.

Como ocurre en el caso de los pólenes son también habituales, las reactividades cruzadas entre varias especies.

El riesgo de desarrollar asma, es mayor en los niños expuestos a altas concentraciones de ácaros en el primer año de vida y cuanto más altos son los niveles una mayor gravedad alcanza la enfermedad en la edad temprana.



Foto 4. *Dermatophagoides Pteronyssinus*

Los ácaros pueden clasificarse en función de los hábitats donde se encuentran: viviendas y almacenes. En el caso de los domésticos las camas, sofás y alfombras forman un reducto ideal para su crecimiento, puesto que los restos de piel muerta son una de las fuentes de alimentación principales. Los de almacén tienen como principal nutriente los alimentos o restos ricos en proteínas. Los entornos húmedos, también favorecen el crecimiento de hongos, requiriendo en normalmente una humedad relativa superior al 65% y que muestran una importante capacidad de adaptación a los cambios de temperatura y la luz como un factor importante para la mayoría de ellos.

Por su relevancia clínica, se destacan las especies y subespecies de *Alternaria* que se han convertido en uno de los alérgenos inhalados más frecuentes de causa perenne.

Su exposición es universal como saprófito o parásito de materia vegetal o tejidos y predomina en los espacios abiertos. Los estudios epidemiológicos apuntan a que entre el 3%-10% de la población general presenta alergia hongos aunque establecer la prevalencia con exactitud es complicado, por la variabilidad de estudios y la dificultad de estandarización, de los diferentes extractos para los diagnósticos.

Los estudios aerobiológicos ponen de manifiesto la presencia de esporas procedentes de *Alternaria* prácticamente en cualquier época del año.

Entre los animales domésticos, destacan los perros y gatos, como causa frecuente de reacciones alérgicas en forma de rinoconjuntivitis y/o asma, aunque todos los animales con pelo o plumas e incluso algunos reptiles tienen capacidad de inducir reacciones IgE mediadas. En el caso de producirse en profesionales, las reacciones con los animales se convierte en una enfermedad laboral donde la inmunoterapia puede ser la única alternativa eficaz de tratamiento.

Éstas otras fuentes alérgicas perennes puede ser causa de hipersensibilidad en un mismo paciente, combinarse entre ellas y también con pólenes configurando en no pocas ocasiones, unos perfiles de sensibilización complejos de analizar que dificultan el diagnóstico y posterior tratamiento del paciente alérgico.

3.1.3 POLISENSIBILIZACIÓN EN EXTREMADURA

La polisensibilización desde un punto de vista clínico, supone un reto en el diagnóstico y en el tratamiento de nuestros pacientes, que se encuentran sensibilizados a varios pólenes diferentes o a panalérgenos responsables de reactividad cruzada. En este escenario, el diagnóstico por componentes moleculares es clave para un posterior tratamiento con inmunoterapia.

La rinoconjuntivitis y asma bronquial son enfermedades con alta prevalencia y afectación en la calidad de vida, y aunque los fármacos actuales han demostrado eficacia en el tratamiento sintomático, la mayoría de los pacientes tienen unas expectativas de bienestar por encima de lo que el tratamiento sintomático ofrece actualmente. El conjunto de los pacientes, esperan además de mejorar de sus síntomas en el tiempo presente, hacerlo en forma de prevención efectiva e incluso en una curación a largo plazo, aspiración que puede llegar a conquistar la inmunoterapia pero no el tratamiento farmacológico en el momento actual.

Tanto las GPCs españolas y europeas recientes, como la Guía Española para el manejo del Asma (GEMA) de 2015 o la Global Initiative for Asthma (GINA) coinciden en señalar el tratamiento de inmunoterapia desde una visión de la afectación respiratoria en su conjunto y abogando a

favor, su empleo desde las fases más precoces de la enfermedad, no solo, por su favorable balance beneficio/riesgo sino por el papel preventivo de la inmunoterapia en la progresión de la enfermedad alérgica reduciendo la incidencia del desarrollo de asma o el riesgo de nuevas sensibilizaciones. (18-19-20).

La polisensibilización es una de los problemas más frecuentes y difíciles de resolver que se plantean en el diagnóstico de las enfermedades alérgicas. Desde un punto de vista clínico, la polisensibilización acontece cuando se demuestra sensibilización a dos o más fuentes alérgicas. Desde un análisis más profundo, existen diversas posibilidades para explicar esta situación. En un primer lugar, que se trate de verdaderas sensibilizaciones independientes, también puede ocurrir que exista una fijación inespecífica de IgE en las cuantificaciones de la misma debido a una cantidad total de IgE total muy elevada y por último que los positivos detectados correspondan realmente a reactividades cruzadas.

El siguiente punto, en la labor del alergólogo, es resolver si la polisensibilización detectada es clínicamente relevante o no como parte de las conclusiones de un estudio publicado en septiembre de 2015 (21) donde se demuestra que la polisensibilización es una característica clínica, que afecta a alrededor del 70-80 % de la población alérgica mundial con un

diagnóstico que necesita de la utilización de una metodología adecuada y completa, basada en la demostración de la coherencia entre la historia clínica y la sensibilización documentada porque polisensibilización y polialergia no son sinónimos. La polisensibilización no constituye una limitación a la prescripción de inmunoterapia, que con uno o dos extractos de alérgenos podrían ser eficaces en pacientes polisensibilizados.

En el estudio transversal EXPO patrocinado por ALK-Abelló con la participación de la SEAIC para el conocimiento de la sensibilización a pólenes en España y la prevalencia de sensibilización a panalérgenos, se reclutaron 2.300 pacientes por parte de 96 grupo clínicos con 60.000 determinaciones de IgE específica. Los datos para Extremadura mostraron una alta prevalencia de sensibilización a Ole e 1 entre el 51-75% de los pacientes y muy baja para alérgenos minoritarios como Ole e 7 y Ole e 9 que sólo afectaba entre el 0%-10% de los pacientes.

En los determinantes mayores de gramíneas, Phl p 1 es el responsable de más del 75% de las sensibilizaciones a gramíneas, en el caso de Phl p 5 también está presente en más del 75% de los pacientes alérgicos a gramíneas en la provincia de Badajoz, mientras que en Cáceres la sensibilización es media entre 26%-50%.

En el caso de la sensibilización a profilina también existe en toda la comunidad autónoma una alta prevalencia superior al 50% de los pacientes polínicos y en el caso de la polcalcina la sensibilización es media.

Para la artemisia con su alérgeno mayoritario Art v 1 la mayor prevalencia se daba en la provincia de Cáceres con afectación del 21%-50% de los polínicos mientras que en Badajoz descendía hasta el 10%-20% de los casos.

En ciprés, la prevalencia de sensibilización, a su alérgeno mayoritario aún es baja en Extremadura pues afecta a menos del 10% de los alérgicos a pólenes.

El último análisis, corresponde a salsola con Sal k 1 donde se obtiene una alta prevalencia en Badajoz provincia del 21%-50% de los polínicos y media en Cáceres provincia con 11%-20%.

En Extremadura se concluye que se establece una clara relación entre sensibilización a gramíneas y profilina. Otro aspecto relevante, es que prácticamente el 20% de los pacientes con alergia a gramíneas sufren de síndrome de alergia oral, y destaca en este aspecto la provincia de Cáceres

con las sensibilizaciones a Pru p 3 como posible marcador de alergia alimentaria.

La sensibilización a panalérgenos que ocurre en Extremadura se asocia con un mayor tiempo de evolución de la enfermedad alérgica y en concreto los pacientes sensibilizados a profilina se asocia una mayor polisensibilización. En estos pacientes la correlación entre los test cutáneos y el diagnóstico molecular es menor.

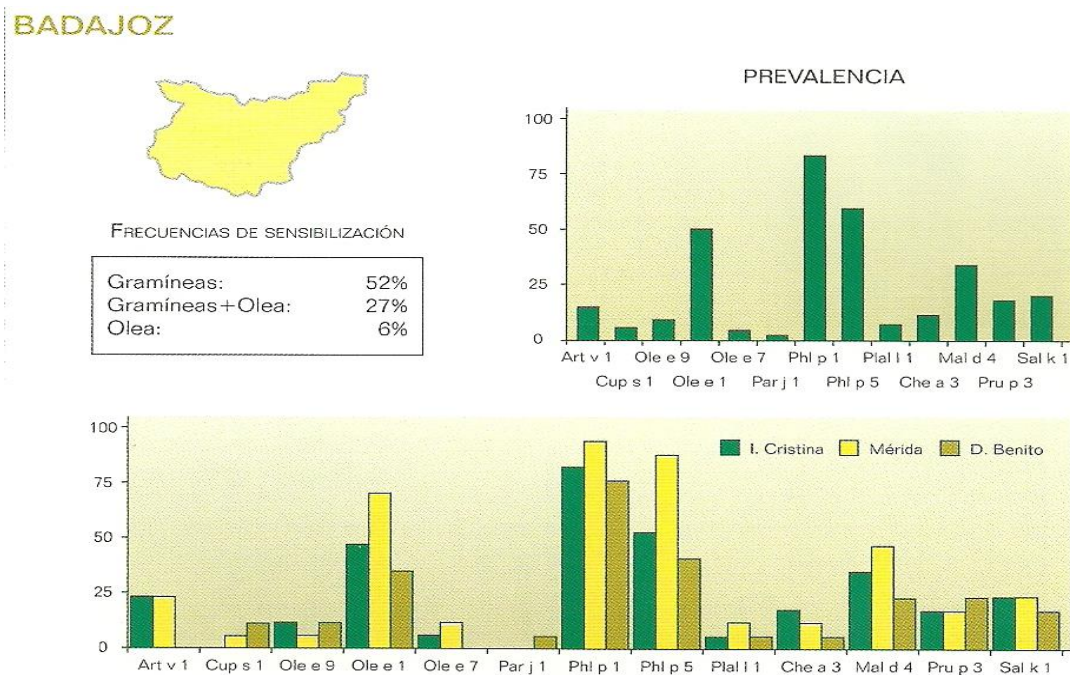


Foto 5. Frecuencia de sensibilización en la provincia de Badajoz por componentes moleculares.

CÁCERES



FRECUENCIAS DE SENSIBILIZACIÓN

| | |
|-----------------|-----|
| Gramíneas: | 45% |
| Gramíneas+Olea: | 11% |
| Olea: | 9% |

PREVALENCIA

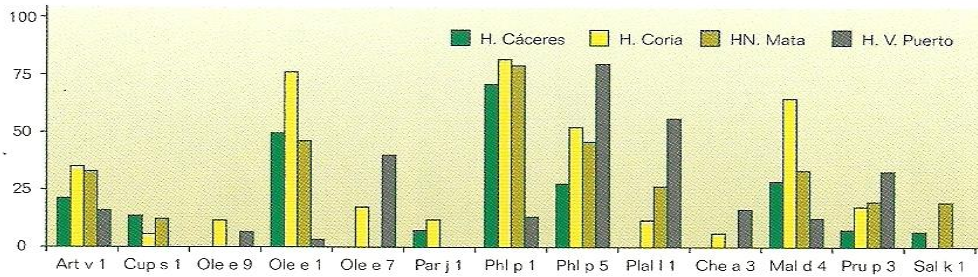
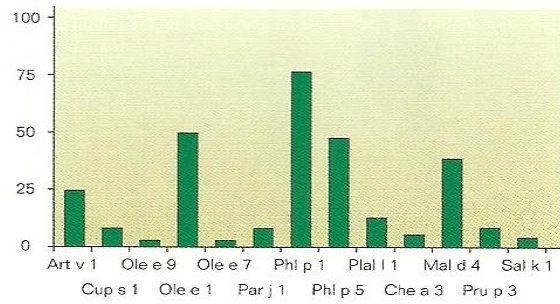


Foto 6. Frecuencia de sensibilización en la provincia de Cáceres por componentes moleculares.

3.1.4 UTILIDAD DEL DIAGNÓSTICO MOLECULAR EN EL PACIENTE POLISENSIBILIZADO

Las pruebas cutáneas (prick test) son el método más rápido y económico para el diagnóstico de la rinoconjuntivitis y asma bronquial alérgica, por lo que constituye la prueba por excelencia en el diagnóstico (23).

Los prick test son necesarios valorarlos en el contexto de una detallada historia clínica, para su correcta interpretación. No existe correlación entre el tamaño de la pápula y la gravedad de los síntomas que pueda presentar el paciente, para los aeroalérgenos.

La mera observación de la prueba, no permite distinguir si la sensibilización, se debe a una o a varias fuentes alérgicas, o si responde a un fenómeno de reactividad cruzada, o a una sensibilización genuina o a ambos.

El diagnóstico molecular constituye, una herramienta complementaria a los métodos diagnósticos existentes que permite esclarecer si la sensibilización de un paciente a varias fuentes alérgicas se debe a una polisensibilización o a reactividad cruzada. En este sentido, el uso de alérgenos individualizados como marcadores, permite identificar si la

sensibilización es genuina, ya que en este caso no se encuentran en otras fuentes alérgicas, usualmente estos marcadores coinciden con los alérgenos mayoritarios. (24).

En los pacientes polisensibilizados, es labor del especialista identificar el alérgeno o alérgenos dominantes. En el caso de las polisensibilizaciones, supone una tarea complicada, por la superposición de periodos de polinización, en muchas ocasiones. Esta labor se realiza fundamentada en una historia clínica detallada, conjugando los calendarios de polinización (25) con los síntomas descritos por el paciente y con el resultado de los test cutáneos y análisis de IgE, que en los últimos años y a través del diagnóstico molecular, nos permite realizar perfiles de sensibilización individualizados y un mejor conocimiento de la sensibilización a alérgenos mayores y panalérgenos.

El nuevo enfoque de la alergología molecular supone, un paso más allá de la cuantificación de anticuerpos de IgE específicos, siendo capaz de medir sensibilización a componentes individuales de alérgenos. De esta manera, se ayuda a localizar en nivel molecular exacto, a qué componente está sensibilizado el paciente.

En la alergia molecular, se utilizan pruebas basadas en extractos, junto con los análisis de componentes. El extracto nos ofrece una respuesta general, para conocer si el paciente está sensibilizado a una fuente alérgica en particular, mientras que los componentes añaden información sobre la especificidad, reactividad cruzada y riesgo.

Normalmente cada fuente de alérgenos contiene componentes alérgicos específicos y otros responsables de la reactividad cruzada. Los componentes específicos son mas o menos exclusivos de esa fuente o se encuentran en un número limitado de fuentes relacionadas y la sensibilización a alguno de ellos supone una sensibilización genuina.

Los componentes alérgicos de reactividad cruzada, presentan una distribución más amplia y pueden ser compartidos por una gran variedad de fuentes de alérgenos y en consecuencia, debido a su alto grado de similitud estructural, pueden causar reactividad cruzada de anticuerpos IgE.

3.1.5 REACTIVIDAD CRUZADA ENTRE PÓLENES Y ALIMENTOS DE ORIGEN VEGETAL

La reactividad cruzada ocurre cuando un alérgeno distinto al que causó la sensibilización inicial, es capaz de producir IgE, debido al alto grado de homología en la secuencia de aminoácidos, por compartir una estructura tridimensional similar o compartir epítomos relevantes.

Debido a su prevalencia y repercusión clínica en España en general y Extremadura en particular es necesario repasar someramente los principales panalérgenos compartidos entre polen y/o vegetales:

Profilinas: presentes en todas las células eucariotas con una secuencia de aminoácidos muy conservada son reconocidas por entre 10%-30% de los pacientes alérgicos a polen y vegetales. Los pacientes se sensibilizan por vía inhala al alérgeno y posteriormente con la ingesta de vegetales que contienen profilinas presentan síntomas digestivos en su inmensa mayoría, limitados a la cavidad oral, en forma de síndrome de alergia oral (SAO).

Determinantes de hidratos de carbono: forman parte de epítomos con capacidad para producir reactividad cruzada con una variabilidad que oscila entre el 15-60% en las polisensibilizaciones a pólenes de árboles, gramíneas y malezas.

Homólogos a Bet v 1 (PR-10): Bet v 1 es el alérgeno mayoritario del polen de abedul y sensibiliza a más del 95% de los pacientes alérgicos a ese polen y una proteína termoresistente. Aunque su presencia se localiza en el norte de España su identificación como homólogos es importante, puesto que son alérgenos mayoritarios de manzana y avellana. Los síntomas más frecuentes son, de alergia oral, pero pueden desencadenar síntomas sistémicos.

Polcalcinas (proteínas ligaduras de calcio): tiene una estructura muy conservada en las especies donde se expresa como polen de árboles, gramíneas (Phl p 7) y malezas. La prevalencia de sensibilización a este panalérgeno oscila entre el 10-30%.

LTP (proteínas transportadoras de lípidos): Presente en el polen de diversas especies, tiene un papel principal en la alergia a rosáceas siendo Pru p 3 de melocotón el alérgeno mayoritario. Son proteínas resistentes a la temperatura, digestión y fermentación, por lo que muestra gran capacidad de producir reacciones sistémicas a través del tacto digestivo.

3.2. PÓLENES Y ENFERMEDADES ALÉRGICAS

En el caso de los pólenes, constituyen el vehículo por el que el gameto masculino de las plantas, es transportado hasta el gameto femenino para ser fecundado y asegurar la continuidad de la especie. Principalmente en alergología, tiene un especial interés las plantas anemófilas que polinizan por medio del viento.

La hipersensibilidad a pólenes en nuestra región supone la causa más frecuente de rinitis, conjuntivitis y asma bronquial alérgica. En cuanto a la RA se define como una enfermedad inflamatoria de la mucosa nasal mediada por IgE y característicamente con una infiltración de eosinófilos y la activación de mastocitos. Aunque tradicionalmente, considerada una patología leve en los últimos años ha quedado demostrada su infravalorada morbilidad, que provoca afectación en la calidad de vida, rendimiento laboral o sobre el sistema sanitario en forma de costes asociados. La cronificación de la rinitis puede dar lugar a complicaciones como la sinusitis, otitis media, apnea del sueño o alteraciones de la arcada dental. Sin olvidar, el factor de riesgo que suponen para el desarrollo de asma en el establecido concepto actual de una única vía respiratoria. De forma habitual, se clasifican las rinitis en función del tiempo de exposición en estacional durante una estación concreta o perenne durante todo el año.

La conjuntiva es una de las primeras barreras en contacto con el medio ambiente y por tanto, zona de impacto de los pólenes. La conjuntivitis alérgica se encuentra muy asociada a la rinitis alérgica con un amplio abanico de presentaciones clínicas.

El asma bronquial es una enfermedad que cursa con una inflamación de las vías respiratorias y con hiperreactividad bronquial, que provoca episodios de sibilancias, disnea, opresión torácica y tos, asociándose a una variable obstrucción del flujo aéreo en la mayoría de las ocasiones reversible.

En un estudio observacional, prospectivo y trasversal motivo de la tesis de la Dra. Virginia de Luque se demuestra la relevancia de los alérgenos minoritarios como la profilina en los pacientes polisensibilizados. Debido a su presencia en pólenes y alimentos es causa de errores diagnósticos en los pacientes polisensibilizados. Además de su responsabilidad en los síndromes de alergia oral, la profilina como se demostró en este trabajo puede *per se* ser responsable de síntomas oculonasales y bronquiales, hecho demostrado con provocaciones específicas.(26)

Haciendo hincapié en el impacto de la rinitis alérgica en el asma, es este estudio de revisión (27) se evalúa el impacto de la rinitis alérgica en el desarrollo del asma, y se examinan predictores para la progresión de la rinitis alérgica hacia el asma como pueden ser las medidas de FEV₁ y el FeNO indicador del riesgo del asma en pacientes con rinitis alérgica. Se demuestra que el tratamiento precoz con IT puede ayudar en la prevención del asma por modificación del sistema inmune.

3.2.1 Influencia de la exposición en la sensibilización a pólenes

El término alergia se define por la hipersensibilidad frente a sustancias exógenas. Esta alteración de la reactividad requiere que previamente haya ocurrido un proceso de sensibilización. Estos procesos de sensibilización consta de dos fases: fase de sensibilización caracterizada por la producción de IgE contra proteínas de los alérgenos que se fijan en los mastocitos del tejido conjuntivo y mucosas y la fase efectora con la reacción de hipersensibilidad inmediata, cuando el alérgeno entra en contacto con la mucosa e interacción con la IgE, que está fijada a los mastocitos subepiteliales.

Los pacientes atópicos tienen incrementada su capacidad para la producción de IgE en base a una mayor secreción de IL-4 con desequilibrio Th1/Th2 a favor de la respuesta Th2. La IL-4 participa activamente en el

proceso en el cual los linfocitos B productores de IgM cambian de isótopo hacia IgE, además la IL-4 es responsable de estimular respuesta Th2 y disminuir la Th1.

La activación de los linfocitos T CD4, cooperadores depende de la concentración, vía de entrada y naturaleza del antígeno. Muchos de los alérgenos que sensibilizan son proteasas, glicoproteínas con actividad enzimática.

La predisposición a la alergia al polen, es heredable pero las condiciones ambientales como el clima o la contaminación ambiental influyen sobre la sensibilización de forma determinante. De tal manera que sobre la predisposición genética del individuo en función de la presión alérgica que exista el paciente se sensibilizará a unos alérgeno u otros.

Además diferentes sustancias que actúan de vehículo junto con el alérgeno, como los contaminantes atmosféricos, tienen un efecto potenciador sobre la IgE, lo que podría explicar la mayor prevalencia de enfermedades alérgicas en las ciudades.

3.2.2 Importancia de la alergia a pólenes en Extremadura

En el estudio observacional, descriptivo y transversal Alergológica de ámbito estatal (28) se recopila información clínico-epidemiológica y socio sanitaria de 4991 pacientes en una muestra estratificada por comunidades autónomas de las enfermedades alérgicas en España se recoge que en Extremadura las causas más frecuentes de rinitis alérgica son la sensibilización a pólenes, seguida de ácaros y a más distancia epitelios y hongos. Entre los pólenes se encuentran en orden de sensibilización: gramíneas, olivo, paritaria, artemisia y chenopodium pero en general las malezas con una frecuencia mucho menor.

También en el caso del asma alérgica la causa más frecuente es la sensibilización a pólenes seguida de ácaros y epitelios con los hongos distanciados en cuanto frecuencia. en Extremadura se supera la media nacional de prevalencia en asma bronquial alérgica.

3.3 INMUNOTERAPIA

3.3.1 Evolución histórica

Relata la historia clásica que a Mitrídates VI (132 adC-63 adC) conocido como rey del Ponto, se le atribuía una resistencia, frente a los venenos, basado en tomar pequeñas cantidades de los mismos para generar inmunidad y de esta manera según la leyenda sobrevivir a las conspiraciones para acabar con su vida.

Fue en el siglo XIX cuando el autor Bostock (29) describe por primera vez lo que posteriormente sería conocida como la fiebre del heno. En el año 1900 Curtis (30) administra extractos acuosos de pólenes a pacientes con fiebre del heno.

Los primeros datos sobre la administración de un alérgeno en dosis progresivamente crecientes vía subcutánea con la finalidad de modificar la respuesta inmunológica y la idea de conseguir una inmunización activa de los pacientes datan de principios del siglo XX. Fueron Leonard Noon y Freeman en 1911 en el St.Mary's Hospital de Londres los que trataron por primera vez a pacientes con diagnóstico de fiebre del heno, inyectándole progresivamente polen. El extracto que prepararon, estaba basado en unidad de peso del polen, que llamaron la "unidad Noon" que equivalía a la cantidad de sustancia activa, que se podía extraer a partir de un microgramo

de polen fresco y describió su procedimiento como “inoculación profiláctica” que se plasmó en una publicación en Lancet titulada “La inoculación profiláctica contra la fiebre del heno”

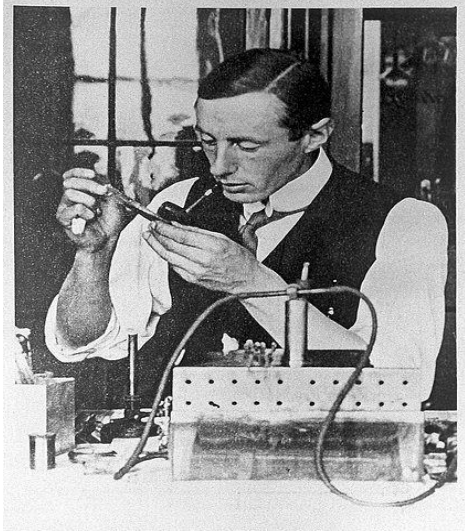


Foto 5. Leonard Noon (1878-1913)

Cronológicamente en 1913 Weil introduce término desensibilización y posteriormente en 1922 Cook hace referencia al concepto de la hiposensibilización que se mantienen hasta que en 1971 Norman y Lichtenstein definen la inmunoterapia específica. Desde 1988 la OMS, avala a la inmunoterapia, como único método capaz de modificar la historia natural de la enfermedad alérgica y prevenir nuevas sensibilizaciones.



Foto 6. St. Mary's Hospital. Londres (Reino Unido)

3.3.2 Tipos de extractos y métodos de estandarización

Los extractos alérgicos, son mezclas heterogéneas, con una composición variable de productos biológicos: proteínas alérgicas y no alérgicas, diferentes pigmentos, azúcares, lípidos etc...

Según la Farmacopea, un extracto alérgico, debe ser un preparado farmacéutico, derivado de extractos, de materias originales de la naturaleza, que contienen alérgenos. Estos extractos alérgicos tienen una actividad biológica *in vivo*, que se mide en función de su capacidad, para inducir una

reacción cutánea, en una población sensibilizada al extracto en cuestión y una actividad biológica *in vitro* que se estudio con técnicas fundamentalmente de ELISA inhibición y RAST inhibición.

Con la estandarización se consigue corregir la actividad biológica de los extractos y ajustarlos a una potencia final adecuada. Se minimiza las variaciones cualitativas y cuantitativas en la composición del producto final, mejorando los niveles de seguridad y eficacia. En este punto cada compañía farmacéutica establece su propio estándar de calidad conocido como IHR. Los ensayos de potencia biológica deben ser realizados siempre en los extractos de inmunoterapia (31)

Esencialmente, distinguimos dos tipos de extractos:

Acuosos: Presentados en solución o liofilizados precisan en general un número elevado de dosis para alcanzar mantenimiento. Se le asocian un mayor número de reacciones adversas.

Modificados: Son extractos acuosos que se someten a alguna modificación de tipo físico, químico o combinado. Los *depot* o retardados para administración subcutánea, son extractos en suspensión adsorbidos en la mayoría de los casos en hidróxido de aluminio, en algunos casos en fosfato de calcio o tirosina con la finalidad de conseguir una liberación retardada.

La modificación química de los extractos se realiza con aldehídos (formaldehído y glutaraldehído) y se les conoce como alergoides. Otra modificación química, es la “despigmentación” mediante una reducción controlada del pH, para eliminar los pigmentados en los extractos, manteniendo la alergenicidad. Dentro de las modificaciones combinadas física y químicamente, destacan los extractos modificados con formaldehído y absorbidos en hidróxido de aluminio, las vacunas modificadas con glutaraldehído y absorbidos a tirosina o vacunas de extractos despigmentados, polimerizados con glutaraldehído y adsorbidos a hidróxido de aluminio.

3.3.3 Mecanismo de acción de la inmunoterapia

No se encuentra completamente desgranado el mecanismo de acción de la inmunoterapia, aunque existe un conjunto de hallazgos que coinciden, en que la inmunoterapia eficaz, asocia una modificación en la función de los linfocitos T que corrige el desbalance de las actividades Th2/Th1 de manera que haya predominio de una respuesta Th1 antígeno específica frente a la Th2 que es la respuesta característica de la enfermedad alérgica. (32,33,34)

La inmunoterapia induce una reducción de las fases inmediatas y tardías de las reacciones alérgicas modificando la respuesta inmune a través de modificaciones de la respuesta humoral y celular (35-36).

Al comienzo del tratamiento con inmunoterapia y durante semanas se produce un incremento tanto de los niveles de IgE específica como de la IgE total en sangre periférica, que posteriormente disminuye lentamente, en los siguientes meses hasta los niveles previos basales e incluso menores que los reflejados antes del inicio de la inmunoterapia (37). También se produce un incremento de la IgG específica (IgG₁ y muy especialmente de la IgG₄)(38).

En algunos estudios, aunque no de forma constante, se ha correlacionado el cociente IgG_4/IgE con la eficacia de la inmunoterapia. La IgG_4 puede competir con la IgE en su unión al alérgeno reduciendo de esta manera la activación de los mastocitos y basófilos, pero también reduciendo la capacidad de presentación de antígeno por parte de las APC al linfocito por mecanismo competitivo de sus receptores específicos de superficie (receptores Fc o CD). También las IgG_4 pueden competir por los receptores de la IgE (Rfc ϵ I y CD23) que portan las células presentadoras de antígeno sin provocar activación celular. Las $IgGs$ específicas actúan como anticuerpos bloqueantes, por unión al antígeno y receptores de baja afinidad (Rfc ϵ II) en linfocitos B, mastocitos y basófilos formando agregados inhibidores.(39)

Diferentes estudios han asociado la eficacia de la inmunoterapia, con la inducción antígeno-específica de linfocitos T reguladores, así mismo, la elevación precoz de la IL-10 y el aumento sostenido de TGF β se han propuesto de forma recurrente como marcadores de eficacia del tratamiento. (40-41)

La gran ventaja de la inmunoterapia frente al tratamiento farmacológico habitual es el efecto a largo plazo después de completar la administración entre 3-5 años. El mecanismo del efecto sostenido de la inmunoterapia no está completamente aclarado. En este trabajo se realizó un seguimiento a 7 años de la respuesta del basófilo frente alérgeno específico en 20 pacientes con rinitis moderada/severa antes del inicio de inmunoterapia y 1 y 2 años después de su finalización evaluando también uso de medicación de rescate y situación clínica, frente a otros sujetos que no recibieron inmunoterapia. La respuesta de basófilos se monitorizó también después de la eliminación de anticuerpos IgG obteniendo una respuesta de basófilos evaluada como área debajo de la curva (AUC) de la mitad durante el inicio de la ITSC y un 55% menor 1-2 años después de finalizarla, en el grupo no tratado la respuesta a basófilos no mostró cambios. Se sugiere que la inmunoterapia provoca una supresión sostenida de la respuesta basófilo-alérgeno y que podría ser la responsable de la tolerancia clínica a largo plazo, que también se asocia con la actividad de bloqueo persistente de anticuerpos IgG. (42)

3.3.4 Indicaciones y contraindicaciones de la inmunoterapia

Las indicaciones de inmunoterapia en enfermedades respiratorias de rinoconjuntivitis, asma bronquial y alergia a veneno de himenópteros están bien establecidas. En el caso de la inmunoterapia con pólenes. La dosis de mantenimiento se definen en rango de entre 5-20 microgramos del alérgeno mayoritario, siendo la duración recomendada habitual entre tres y cinco años (43).

Se hace siempre referencia, a la adecuada selección del paciente al que se le prescribe una vacuna con alérgenos y que debe cumplir una serie de requisitos:

- a) Debe existir una evidente relación entre los síntomas y el alérgeno o alérgenos que se van a administrar.
- b) Haber demostrado un mecanismo IgE mediado como principal causa de los síntomas.
- c) Evaluar el riesgo/beneficio de la inmunoterapia.
- d) Disponer de un extracto comercializado con la adecuada calidad.
- e) Evaluar el beneficio previsto y costes de tratamiento.

Sin embargo, las contraindicaciones clínicas para la administración de extractos alérgicos, muestran algunas discrepancias, especialmente en las catalogaciones de contraindicación relativa o absoluta. Desde la EAACI se creó un grupo de trabajo para evaluar las contraindicaciones de la inmunoterapia y revisar la literatura existente, así como sugerir recomendaciones (44). Una contraindicación para la inmunoterapia, es una situación donde el extracto no debe ser administrado por razones de seguridad. Las contraindicaciones pueden ser relativas o absolutas. Los tratamientos en caso de contraindicaciones relativas están justificados, si es previsible un beneficio, que supera los riesgos potenciales.

Contraindicaciones absolutas para ITSC

- Asma no controlada.
- Enfermedades autoinmunes activas (que no responden a tratamiento).
- Neoplasias malignas.
- Inicio en caso de embarazo.
- Niños menores de 2 años.
- SIDA.

Contraindicaciones relativas para ITSC

- Asma parcialmente controlado.
- Enfermedades autoinmunes en remisión.
- Tratamiento con betabloqueantes.
- Enfermedades cardiovasculares.
- Niños entre 2-5 años.
- VIH (estados A, B; $CD_4 > 200/ul$).
- Alteraciones psiquiátricas.
- Infecciones crónicas.
- Inmunodeficiencia.
- Uso de fármacos inmunosupresores.

3.3.5 Eficacia de la inmunoterapia

La realización de un correcto diagnóstico etiológico es esencial para indicar un adecuado tratamiento etiológico.(45-46)

La inmunoterapia con alérgenos, se basa en la administración de dosis crecientes de un extracto alérgico hasta alcanzar una dosis eficaz que se repite regularmente. Desde un punto de vista meramente clínico, el único parámetro en el seguimiento de la eficacia de una inmunoterapia es la medición de la reducción de síntomas mediante cuestionarios de calidad de vida, y el control del consumo de medicación. Alrededor de 75 estudios a doble ciego y controlados con placebo han demostrado la eficacia de la inmunoterapia en niños y adultos con reducción clínicamente significativa de los síntomas y el consumo de medicación, contribuyendo a una mejora en la calidad de vida del paciente. Además varios metaanálisis avalan la eficacia de la inmunoterapia de acuerdo con los parámetros de MBE (medicina basada en la evidencia)(47).

Además de aliviar los síntomas alérgicos, uno de los objetivos de la inmunoterapia es intervenir en el efecto a largo plazo y el efecto preventivo de la inmunoterapia. La eficacia a largo plazo, se define: como la capacidad documentada, para reducir significativamente los síntomas y uso de medicamentos en comparación con placebo, durante al menos dos años después de finalizar tratamiento, aunque algunos estudios sugieren que puede durar varios años más. (48)

Dos estudios recientes, con inmunoterapia sublingual en tabletas, demuestran una eficacia sostenida, como ya ha sido avalada la eficacia a largo plazo, en el caso, de la inmunoterapia subcutánea una vez completado el tratamiento. (49,50,51)

3.3.6 Las diferentes pautas de inmunoterapia subcutánea.

Generalidades.

No existe un modelo único para el inicio de la inmunoterapia, usándose desde las pautas históricas de inicio llevadas a cabo entre doce y veinte semanas, pasando por las actuales pautas convencionales, que generalmente ocupan de cinco a ocho semanas, hasta las pautas agrupadas, que consisten en la administración rápida, entre dos y cuatro semanas de dosis altas del extracto alérgico.

La inmunoterapia se indica en el tratamiento de la rinoconjuntivitis y asma bronquial alérgica así como en las anafilaxia por veneno de himenópteros, patologías donde se demuestra, un mecanismo IgE mediado como principal responsable de los síntomas.

El tratamiento con inmunoterapia consta de dos fases:

Inicio: En la que se aplican dosis crecientes del alérgeno hasta alcanzar la dosis óptima.

Mantenimiento: En la que se normalmente de forma mensual de administra esa dosis óptima de forma repetida.

Según con la rapidez con la que se llega a la dosis óptima de mantenimiento distinguimos pautas:

- Convencional: Administrar dosis progresivas con intervalos semanales hasta dosis de mantenimiento.
- Agrupadas: Donde es necesario administrar mas de una dosis en un día, alcanzando el mantenimiento entre 2-4 semanas.
- Rápidas: La dosis de mantenimiento se alcanza en un solo día.

La ventaja de las pautas agrupadas estriba en la comodidad de la administración al paciente en menor número de visitas que las convencionales y la seguridad en frente a las pautas rápidas.

3.3.7 Seguridad de la inmunoterapia

No son abundantes los datos sobre incidencia de reacciones adversas con inmunoterapia, tanto locales graves como sistémicas en la práctica clínica diaria, fuera de los ensayos clínicos controlados. Aunque las guías de práctica clínica (GPCs) proporcionan unos protocolos para tratar de reducir las reacciones adversas, estos se centran, especialmente en los errores de

administración. La heterogeneidad de los pacientes, la variedad de tipos de extractos y pautas junto con la particularidad de la sensibilización, en función de la localización geográfica, dificultan el análisis de los factores de riesgo.

En este contexto, la recogida sistemática de los datos de seguridad en las Unidades de Inmunoterapia supone una herramienta adecuada para conocer factores de riesgo particulares, que afectan a nuestros pacientes, con las características de sensibilización de cada zona.

Las reacciones fatales relacionadas con la administración de inmunoterapia fueron recogidas, en 1986 por el Comité Británico sobre la seguridad del medicamento, que comunicó 26 muertes asociadas a la inmunoterapia desde 1957. En 1987 la AAAAI comunica en su estudio, un total de 46 casos de reacciones fatales en el periodo comprendido de 1945-1984. Identificándose como los principales factores de riesgo (52)

- Fase de inicio.
- Asma agudo estacional.
- Alta sensibilización.
- Tratamiento con betabloqueantes.

Antes del 2002 se estimaban en 3.4 reacciones fatales por año atribuidas a SCIT, que este estudio(53) se matizó, definiendo mejor la incidencia de reacción fatal y la práctica clínica asociada a las reacciones sistémicas Para ello la AAAAI realizó un cuestionario abreviado para recoger reacciones fatales y adversas asociadas al uso de inmunoterapia desde el año 2008 al 2012 con la participación de sus miembros, recogándose un total de 23.3 millones de dosis administradas con 1 fallecido en 2009 y unas tasas de reacciones sistémicas generales del 0,1%, con una tasa de reacciones catalogadas de casi-fatales Grado 4 de la WAO similar a la de estudios previos de una por millón de dosis.

Apuntan a que una menor dosis final en las pautas rápidas se puede asociar a un menor riesgo de reacción sistémica grado 3 de la WAO. El hecho, de realizar un ajuste de la dosis, durante la estación polínica se asoció significativamente con una reducción de la gravedad de las reacciones sistémicas. Se concluye que aunque los fallecimientos han disminuido, la tasa de reacciones sistémicas se mantiene estable por lo que se recomienda continuar con una estrecha vigilancia de la administración de las dosis y aboga por nuevas estrategias para disminuir el número de reacciones sistémicas.

En un estudio realizado en España, en el que participaron 14 departamentos de Alergología con la inclusión de 488 pacientes y con 17.526 dosis administradas se sitúa una incidencia global de 3.7% de reacciones sistémicas y un 0.3% de las dosis, concretamente 18 pacientes experimentaron 53 reacciones sistémicas, todas leves o moderadas y que respondieron a los tratamientos de urgencia convencionales. Un mayor porcentaje de reacciones sistémicas se registró en alérgicos a ácaros y en asmáticos aunque el análisis multivariante no demostró ningún factor de riesgo asociado a estos factores para tener reacciones sistémicas. Se detectó también, un subgrupo de pacientes con riesgo de reacciones sistémicas recurrentes, concluyéndose que el 40% de las reacciones sistémicas se podrían haber evitado, si se hubiese limitado a tres el número máximo de reacciones sistémicas para abandonar la inmunoterapia (54).

Existen múltiples trabajos nacionales que recogen con diferente metodología reacciones adversas de la ITSC, en uno de ellos con 223 pacientes a los que se les trató con una pauta semirrápida se estableció en 5.4% el porcentaje de reacciones sistémicas. En otro estudio internacional (55) se comparaba las reacciones sistémicas en pautas agrupada programada de 3 visitas frente a una pauta rush, en pacientes polínicos. Las reacciones sistémicas pasaron del 2,6% al 31.1% con la pauta rush y con importantes reacciones locales que obligaron a detener la administración.

Las reacciones con afectación bronquial ocurrieron en sujetos con clínica de asma bronquial en estaciones polínicas previas, en este caso ninguna reacción ocurrió más tarde de los 45 minutos marcados para la observación.

Con una pauta agrupada de dos fabricantes diferentes de extractos acuosos y con concentraciones distribuidas en gramíneas/olivo (50%/50%), gramíneas (100%) y olivo (100%), evaluados en tres unidades de inmunoterapia de España los autores (56) declaran que con estos extractos acuosos, recogieron un 6.3% de reacciones sistémicas del total de pacientes (12 reacciones en total de 2.009 dosis administradas) con un 20% (33 pacientes) con reacciones locales, destaca en este estudio sobremanera el ahorro de 1.783 dosis y 3.052 visitas frente a un inicio en pauta convencional de los mismos extractos, con una excelente respuesta a tratamiento.

En cuanto a estudios con extractos depot adsorbidos en hidróxido de aluminio, con Alustal de pólenes se obtuvo en este otro estudio (57) con tres concentraciones del extracto un 17.3 % de reacciones sistémicas y un 2,7% cuando se usan solo dos concentraciones del extracto.

También con un extractos de gramíneas/olivo adsorbidos en hidróxido de aluminio (58) se formaron 3 grupos de pacientes para realizar tres pautas diferentes. El grupo A realizó una pauta agrupada de 2 semanas con 10IR/ml y dosis de 0.1+0.2ml y a la semana 0.4+0.4ml de en 164 pacientes registrando un 4,9% de reacciones sistémicas. El grupo B con 198 pacientes realizó una pauta de 3 semanas con inicio de dilución 1IR/ml y dosis 0.3+0.3ml en la primera semana y con 10IR/ml y semanalmente recibieron dosis de 0.1+0.2ml y 0.4+0.4ml respectivamente sin registrarse ninguna reacción sistémica.

Por último, el grupo C, compuesto por 74 pacientes realizó una pauta de 4 semanas iniciando la primera semana con 1IR/ml y dosis de 0.4+0.6ml y después semanalmente y con dilución de 10IR/ml y dosis de 0.1+0.1ml, 0.2+0.2ml y 0.4+0.4ml respectivamente se registraron un 5.4% de reacciones sistémicas.

Hasta el momento la inmunoterapia subcutánea no forma parte de los fármacos registrados como medicamentos y la aparición de las reacciones sistémicas se relacionan con condiciones del propio paciente (edad, situación clínica, hábitat...) de variables del extracto alérgico (composición, método de estandarización, potencia...) o según la pauta de

administración (tipo de pauta, dilución del extracto, dosis de inicio, umbral de dosis óptima...)

Las pautas agrupadas ofrecen una mejor relación beneficio-riesgo (59) que otras pautas más rápidas con alto número de reacciones adversas. Por otro lado, diseñar una pauta agrupada requiere definir la dosis inicial de partida, las magnitudes en el incremento de las dosis, el intervalo de administración de las dosis y con que tipo de extracto se va a realizar. Es difícil establecer con seguridad cuál debe ser el incremento de dosis más seguro porque en caso de una dosis acumulada demasiado alta pueden darse hasta un 65% de reacciones sistémicas (60)

La seguridad en la inmunoterapia supone uno de los pilares claves del tratamiento que depende esencialmente de la adecuada selección previa del paciente, del tipo de extracto y de la correcta administración de las dosis, con la pauta escogida. La gran arbitrariedad de pautas en función de los extractos y programación de dosis del especialista prescriptor, supone por una parte beneficiosa, la posibilidad de hacer una inmunoterapia a la medida del paciente, pero también puede asociar un riesgo asociado por carecerse de una homogeneidad en la forma de administrar las dosis. Aunque clásicamente diferenciamos en la administración de las dosis, una fase de inicio, donde se produce el incremento progresivo de las dosis y

otra de mantenimiento, donde la dosis óptima se repite de forma regular, la tendencia es a tratar en la medida de lo posible igual la fase de inicio a la de mantenimiento en la pauta más corta posible pero con una incidencia de reacciones aceptable.

Para establecer una aproximación, sobre la dosis con la que iniciar una inmunoterapia, en una pauta convencional, se ha establecido la dosis entre 1000 y 10000 veces de la dilución marcada para dosis de mantenimiento, con la posibilidad de diluir aun más, en caso de pacientes altamente sensibilizados. Éste casi dogma de la inmunoterapia, cuenta con un Grado de Recomendación D (61) y las pautas rápidas y agrupadas han venido a demostrar las enormes posibilidades de “fabricar” inicios con la posibilidad de acortar, el número de citas. Pero no debemos perder la referencia, de que en este escenario, el médico especialista en Alergología adquiere un papel capital, pues será su conocimiento y su experiencia la marcará el correcto manejo de la inmunoterapia.

Además de decidir la dosis por la que comenzar, existen otras incertidumbres que resolver; como el número de visitas, el periodo de observación después de cada dosis o cómo modificar las pautas en caso de reacciones sistémicas.

A menudo surge la pregunta: ¿cuál es la frecuencia de reacciones adversas que se puede asumir en la inmunoterapia?

Son múltiples los estudios que tratan de cuantificar el número de reacciones adversas en inmunoterapia y destacamos especialmente aquellos que evalúan pautas agrupadas de inicio. En un estudio prospectivo y multicéntrico capitaneado por el Dr. Guardia (62) se administraron extractos de olivo y/o gramíneas en los meses inmediatamente anteriores al inicio de la estación polínica en 191 pacientes incluyendo niños y adultos recogiendo un total de 17 reacciones en 15 pacientes con un 7,6% de reacciones sistémicas del total de pacientes tratados, con tan sólo 3 reacciones locales. Ninguna de las reacciones sistémica fue grave (grado 3 ó 4 según clasificación EAACI).

En este interesante estudio observacional, prospectivo con 611 pacientes (63) se propuso establecer un modelo predictivo de pacientes predispuesto a padecer reacciones sistémicas identificando los principales factores de riesgo, atendiendo a cuestiones epidemiológicas y clínicas. En su caso 65 pacientes (10.6%) sufrieron reacciones sistémicas identificándose 7 factores independientes de riesgo: edad mayor de 14 años, inmunoterapia previa, prick positivo a *Chenopodium album*, niveles elevados de IgE

específica gramíneas y/o olivo, la composición 100% olivo y el tipo de pauta usada donde la de dos semanas provocó más reacciones sistémicas que la de cuatro semanas.

Estos estudios comentados de ámbito nacional, muestran en general un bajo porcentaje de reacciones adversas, que contrasta con otros estudios, realizado fuera de nuestras fronteras, como el de Winther en 2006 en Dinamarca con 1.038 pacientes incluidos y 23.047 administraciones, en este caso, existía una heterogeneidad importante en los extractos, usando ácaros, epitelios, gramíneas, y veneno himenópteros. Se notificaron un total de 582 reacciones sistémicas en 341 pacientes advirtiendo que los extractos de gramíneas y abedul fueron los que ocasionaron más problemas. Por tanto, practicante el 33% de los pacientes presentaron reacciones sistémicas (64)

En ese mismo año, se publicó un estudio con un extracto despigmentado y polimerizado con 168 pacientes incluidos con una pauta ultra rápida para llegar a dosis máxima en un día con dos administraciones, sin usar predicación. Se registraron 2.136 dosis con 7 reacciones locales relevantes y 5 reacciones sistémicas grado 1 (2 inmediatas y 3 tardías) y 3 reacciones sistémicas de grado 2, arrojando un porcentaje de reacciones sistémicas del 0,23% del total de dosis administradas. (65)

En la línea de este estudio, se publicó otro con el extracto despigmentado y polimerizado con 766 pacientes con un diseño multicéntrico donde se observaron 54 reacciones locales clínicamente relevantes (43 inmediatas y 11 tardías) con un porcentaje del 0,4%. Las reacciones sistémicas fueron 34 en 12 pacientes con 6 de ellas inmediatas de grado 2 y 28 tardías (18 de grado 1, 9 de grado 2 y una de grado 3) siendo el 0,12% del total de dosis. (66)

En un muy reciente estudio con pauta de dosis creciente de 5 administraciones con un extracto 100% *olea europaea* se notifican un 36,6% de reacciones en 34 pacientes con un total de 95 reacciones con una distribución de 85 (34%) reacciones locales en 32 pacientes y 9 sistémicas en 4 pacientes lo que supone un 4,3%. (67)

Los extractos despigmentados y modificados con glutaraldehído son un tratamiento seguro y con un porcentaje de efectos adversos menor que los publicados con extractos nativos no modificados donde con un extracto de *Phleum pratense* han demostrado seguridad en dosis incluso 10 veces

mayor que la dosis normalmente usada en la práctica clínica, sin reacciones sistémicas de grado 2,3 y 4. (68)

En el momento actual la inmunoterapia ha demostrado ser un tratamiento que bien administrado, se muestra claramente más eficaz que placebo y en general, seguro para pólenes, ácaros, epitelios de animales, hongos y veneno de himenópteros.

Una limitación a un mayor uso de la inmunoterapia, continua siendo el riesgo asociado a los efectos secundarios, desde las reacciones locales hasta el riesgo potencial a provocar una anafilaxia. Las dosis que se muestran eficaces para un grupo de pacientes pueden provocar reacciones adversas graves en otros (69)

La frecuencia de aparición de las reacciones adversas, así como su gravedad tienen una gran variabilidad en los múltiples estudios y revisiones que existen sobre seguridad de la inmunoterapia, porque existen diferencias en los criterios de selección del paciente, perfiles de sensibilización, patologías de base y en los extractos o pautas administrados que hacen muy difícil las comparaciones. También existen diferencias regionales, incluso locales en la presión antigénica ambiental.(70)

Este estudio (71) se analizó la administración de inmunoterapia subcutánea desde 1983-2013 con la participación de 1816 pacientes afectados por asma y/o rinoconjuntivitis alérgica. Las tasas de reacciones sistémicas de ITSC fueron 0,078 % por inyección y 9 % por paciente .

Según el sistema de clasificación de la Organización Mundial de Alergia de 2010 (72)

91 reacciones de grado 1 (44 %)

67 reacciones de grado 2 (32,3 %)

33 reacciones de grado 3 (16 %)

16 reacciones de grado 4 (7,7 %)

No había resultado fatal de cualquiera de las reacciones sistémicas.

Los factores de riesgo para una reacción sistémica incluyen en este estudio: extracto de aluminio adsorbido, las vacunas que contienen polen, gran reacción local y recurrente.

Las tasas globales de reacción local eran de 0,062 % por inyección y 5,2 % por paciente. Los porcentajes de reacciones locales leves eran 0,027 % por inyección y 2,3 % por paciente, y Los porcentajes de reacciones locales graves eran 0,035 % por inyección y 2,9 % por paciente.

Se identificaron como factores de riesgo para reacciones locales graves: sexo femenino, los extractos depot, los extractos adsorbidos fosfato de calcio y la inmunoterapia con pólenes en su composición.

En un estudio (73) con la participación de 136 centros y la participación de 2927 niños y adolescentes con rinoconjuntivitis alérgica y/o asma bronquial que se les administraron extractos polimerizados despigmentados por vía subcutánea para pólenes y ácaros y en seguimiento de 1 año se notificaron:

Reacciones locales un 16,3% con 148 reacciones que alcanzaron mas de 12 cm. Las reacciones sistémicas documentadas fueron del 1,6% en niños y del 0,8% en los adolescentes, sin notificarse casos de shock anafiláctico.

En el congreso de la EAACI 2015 en Barcelona se presentó dentro de un estudio doble ciego controlado con placebo con un extracto polimerizado y despigmentado de *phleum pratense* datos relativos a seguridad con un

37,7% de reacciones locales en el grupo activo frente a un 30% en el grupo placebo y todas clasificadas como moderadas.

Las reacciones sistémicas ocurrieron en tres ocasiones todas de grado 1 en un mismo paciente frente a 7 descritas con placebo en 5 pacientes diferentes.

3.3.8 Factores de riesgo de las reacciones adversas por inmunoterapia

Son diferentes las posibilidades que se barajan, para explicar una reacción adversa y diversos los aspectos que hay que verificar: por parte del paciente puede existir un mal cumplimiento o la presencia de enfermedades de base o síntomas no declarados así como la toma de tratamientos, como los betabloqueantes, que puedan interferir en el tratamiento de las reacciones. Por parte del extracto, es necesario comprobar la composición o concentraciones y el etiquetado. Por parte del especialista pueden considerarse errores diagnósticos, errores en la prescripción o administración, así como fallos en la vigilancia o el tratamiento insuficiente de la reacción o falta de previsión en los síntomas iniciales, aunque en la mayoría de las ocasiones se le achaca a causa sindeterminadas.

Múltiples revisiones sobre factores de riesgo coinciden en los siguientes aspectos:

Asma:

En una revisión de la AAAAI (74) realizada en 1993 se presentaron 17 fallecimientos atribuidos a la inmunoterapia de los que el 77% eran asmáticos, particularmente peligroso en las exacerbaciones o en los pacientes con mal control. En otros múltiples estudios con inhalantes

también el asma se ha mostrado como el principal factor de riesgo para una reacción sistémica.

Que el paciente tenga un PEF menor al 80% sobre la mejor cifra del paciente antes de recibir una dosis se ha asociado significativamente con la aparición de clínica bronquial como reacción adversa. El uso de PEF constituye actualmente una recomendación antes y después de cada dosis y posponer la administración en los casos en los que se sitúe por debajo del 80%, así como, en el asma no controlada o exacerbaciones.

Fase inicio

Existe mayor incidencia de reacciones sistémicas en la fase de inicio o en los incrementos de dosis tanto en los estudios en Europa como en EEUU.

Pautas rápidas

En el empleo de pautas rush o cluster se registra un mayor número de reacciones sistémicas en los inicios.

Alta hipersensibilidad

Altos niveles de sensibilización y/o niveles aumentados de IgE total han sido asociada como factor de riesgo de reacciones sistémicas sin llegar a identificarse en los diferentes estudios un patrón claro que permita identificar ese tipo de paciente.

Reacciones sistémicas previas

En las comentadas revisiones sobre reacciones fatales la mayoría de ellos habían presentado con anterioridad reacciones sistémicas en las dosis previas, aunque carecemos de todos los datos para conocer si se realizaron los correctos ajustes de dosis. Las GPC recomiendan la reducción de la dosis en caso de reacción sistémica. En un estudio multicéntrico español donde analizaron más de 17.000 dosis, una de las conclusiones fue que se habrían evitado el 40% de las reacciones sistémicas si se hubiese suspendido la inmunoterapia en la tercera reacción en el mismo paciente. En los casos de reacciones sistémicas graves, se recomienda reevaluar el riesgo/beneficio pero no se ha establecido cuantas reacciones sistémicas deberían plantear una suspensión de la administración.

Estación polínica

Clásicamente desde la EAACI se ha recomendado y planteado como razonable por la AAAAI una reducción a la mitad de las dosis de vacunas de pólenes, cuando coincide con la estación polínica, aunque en ninguna revisión de mortalidad se ha podido demostrar una asociación significativa y en la práctica clínica habitual en unidades de inmunoterapia se realiza cada vez menos.

Nuevos viales

En el global de muertes asociadas a inmunoterapia, al menos 14 fallecimientos se asociaron a cambios de vial lo que llevó a la OMS ha incluirlo como un factor de riesgo. También la EACCI recomienda la reducción de dosis al cambiar de vial en los casos de extractos no estandarizados, aunque en un clásico estudio español (75) realizado en 1993 12 de las 35 reacciones sistémicas que se registraron fueron en los cambios de vial a pesar de ser todos los extractos estandarizados. En la actualidad, no es una práctica clínica habitual, reducir las dosis al comenzar un nuevo vial.

Betabloqueantes

Los pacientes tratados con betabloqueantes, por la propia acción del fármaco; que disminuye la acción de la adrenalina suponen un factor de mala respuesta, en caso de reacción anafiláctica, y ha sido asociado al aumento del riesgo de mortalidad como se recoge en las guías, y como una contraindicación relativa. En nuestro caso, recomendamos el cambio de tratamiento antihipertensivo.

Falta de equipamiento

La gravedad de las reacciones sistémicas, aumenta, en los casos de retraso en la administración de adrenalina y la ausencia de equipo de resucitación, se ha relacionado con algunas muertes registradas, por este motivo se desaconseja de forma rotunda las administraciones en el domicilio.

Errores en la administración

Durante el procedimiento terapéutico, pueden ocurrir errores en que se han relacionado con reacciones sistémicas graves:

- Error en la administración de la dosis
- Fallos en la identificación de los viales
- Administración intravenosa accidental
- Error en la técnica de inyección con administraciones intramusculares
- No posponer la dosis en pacientes con exacerbación de síntomas bronquiales
- No respetar el tiempo de observación.

3.3.9 Tipos de reacciones adversas con inmunoterapia

En la clasificación de las reacciones adversas en primer lugar se cataloga si son locales, en el lugar de la administración de la dosis, o son reacciones sistémicas. Tanto las reacciones locales como las sistémicas, pueden acontecer de forma inmediata o tardía.

Reacciones adversas locales

Se identifican por la aparición de eritema con edema y normalmente prurito localizado que evolutivamente, se clasifican en inmediatas o tardías. La incidencia que ha sido documentada se establece entre el 10-15 % de las dosis (76-77) aunque es cierto que muchas de estas reacciones locales no son comunicadas, por lo que probablemente exista una infraestimación de las mismas

Las reacciones inmediatas locales (RIL)

Acontecen en los primeros 30 minutos, tras la administración de la dosis y se atribuye a la desgranulación mastocitaria local, por un mecanismo IgE mediado. Aquellas que superan los 5-10 cm de diámetro fueron consideradas por algunos autores como una señal de riesgo para el

desencadenamiento de reacciones sistémicas futuras. En el momento actual no son consideradas un factor de riesgo para reacciones sistémicas por regla general, aunque este concepto será revisado más adelante.

La tendencia, es que desaparezcan en unas horas y normalmente se acompañan de reacciones tardías locales. En general, con las siguientes administraciones suelen reducirse estas reacciones locales. Actualmente tenemos en consideración aquella cuya induración sea $> 5\text{cm}$ en adultos y $>3\text{cm}$ en niños.

Las reacciones tardías locales (RTL)

Ocurren tras los 30 minutos de la administración de la dosis y pueden ser la continuación de RIL. Son más frecuentes con los extractos depot y no se les atribuye ser un factor de riesgo sobre reacciones sistémicas. El mecanismo de producción no está completamente explicado, pero no se descarta el mecanismo también IgE, suelen desaparecer espontáneamente en el transcurso de 24-48h pero pueden repetirse en sucesivas administraciones obligando a modificar la pauta. Notificamos aquellas de más de 10cm en los adultos y más de 7cm en los niños.

El empleo de aluminio es un tema candente (78) en el debate actual. La exposición natural se produce debido al contacto con el medio ambiente y

su ingesta en la dieta y de forma intencional en las diferentes vacunas donde se introdujo en 1926.

En el caso concreto de la inmunoterapia, es un adyuvante típico Th2. En la inmunoterapia subcutánea en EE.UU y en la inmunoterapia sublingual en general no se usan adyuvantes, aunque en Europa el aluminio es un adyuvante en la mayoría de las inmunoterapias subcutáneas mejorando la seguridad por depósito local del alérgeno aunque se asocia a reacciones no deseadas como la inflamación aguda o crónica en el sitio de la administración. Su acumulación y biodistribución en el cuerpo así como su capacidad sensibilizante, comienzan a ser motivo de estudio.

Reacciones sistémicas

Se trata de la aparición de síntomas o signos lejos del punto de administración de la vacuna y pueden ser desde leves hasta reacciones anafilácticas y muerte. Implican una gran trascendencia por su gravedad no sólo, en el momento en el que acontecen sino por la repercusión en futuras administraciones y la necesidad de modificar la pauta de administración o incluso suspenderla. Cronológicamente se clasifican en inmediatas y tardías.

Se han clasificado según el posicionamiento de la EAACI

Grados

0: No hay síntomas o síntomas inespecíficos, como cefalea, malestar general...

I: Reacciones sistémicas leves. Síntomas: urticaria localizada, eritema, prurito, rinoconjuntivitis, rinitis o asma leve (PF < 20 % de disminución respecto al valor inicial) .

II Reacciones sistémicas moderadas. Síntomas: aparición lenta (> 15 min) de urticaria generalizada y/o asma moderada (PF < 40 % de disminución respecto al valor inicial).

III Severa (no mortal) reacciones sistémicas. Síntomas: aparición rápida (< 15 min) de urticaria generalizada, angioedema, o asma severa (PF > 40 % de disminución respecto al valor inicial) .

IV Shock anafiláctico. Síntomas: Inmediato evocó la reacción de picazón , enrojecimiento, eritema, urticaria generalizada , estridor (angioedema), asma inmediata, hipotensión, etc.

En la clasificación de la reacción, además del tipo y la magnitud de la reacción, también se debe incluir el momento de inicio tras la inyección y como acabó la resolución de la misma.

En función del momento de inicio, de la reacción sistémica podemos clasificarlas en:

Reacciones inmediatas sistémicas (RIS)

Se desencadenan en los primeros 30 minutos afectando desde casos leves con prurito oculonasal, rinorrea o leve broncoespasmo, pasando por la afectación cutánea con eritema, prurito y cuadros urticariales hasta el shock anafiláctico o el colapso cardiocirculatorio. Cuanto más precoz sea la instauración de los síntomas más grave será la reacción como apuntan la mayoría de los estudios (79)

Reacciones tardías sistémicas (RTS)

Suelen ser reacciones cutáneas urticariales acompañadas en algunos caso de broncoespasmo que aparecen después de los 30 minutos y antes de las 24 horas. También se puede manifestar como una exacerbación de la

patología de base de la rinoconjuntivitis o empeoramiento de una dermatitis atópica previa.

Los nódulos subcutáneos aparecen en algunos pacientes sobre todo en el uso de los extractos adsorbidos en hidróxido de aluminio, se sitúan en las zonas de inyección y aunque no suelen molestar y tiene tendencia a desaparecer en determinados pacientes debido a la administraciones sucesivas, se acumulan múltiples nódulos generando prurito e incluso dolor a la palpación, ocasionando la suspensión de la administración subcutánea de inmunoterapia. Se sugiere la hipersensibilidad retardada al adsorbente como la causa etiológica. (80-81)

De nuevo la incidencia de las reacciones sistémicas es variable, según los trabajos que se revisen, y aunque las reacciones sistémicas graves suponen potencialmente un peligro para la vida son poco habituales, fundamentalmente por la aplicación de los protocolos de seguridad adecuados y su administración en Unidades de Inmunoterapia. La mayoría de las reacciones sistémicas son leves y responden a tratamiento, pero hay descritas reacciones con consecuencias fatales donde el fallecimiento se debe al compromiso respiratorio o en el discurrir del shock anafiláctico (82-83).

En otras revisiones, más extensas sobre el particular, se ha establecido la incidencia de reacciones mortales con la inmunoterapia en una de cada dos o tres millones de dosis administradas. (84-85) basándose esencialmente en datos recogidos de cuestionarios en miembros de la AAAAI.

En nuestro ámbito se ha registrados desde 1987 por parte del Comité de inmunoterapia de la SEAIC 5 fallecimientos por inmunoterapia siendo todos asmáticos y con edades entre los 17-56 años, las reacciones comenzaron antes de los 20 minutos y en 4 ocasiones fueron en la fase de inicio. En uno de los casos el paciente estaba en tratamiento con betabloqueantes y en el resto se documenta como insuficiente el tratamiento de la reacción. Las dosis fueron administradas en centros con carencias en medidas de seguridad y sin respetar los 30 minutos de observación posterior.

De forma esporádica y casi anecdótica se han comunicado otras reacciones adversas asociadas a la administración de inmunoterapia siendo imprevisibles y no medidas por IgE, como una enfermedad del suero(86), vasculitis leucocitoclástica(87), pericarditis(88), eritema exudativo multiforme (EEM) (89).

Estudios a largo plazo, realizados desde tiempos pretéritos descartaron la asociación de la inmunoterapia, al desarrollo de enfermedades autoinmunes, conectivopatías o síndromes linfoproliferativos (90).

3.3.10 Manejo y tratamiento de las reacciones adversas con inmunoterapia

En el manejo de las administraciones se torna fundamental, la idoneidad del paciente para recibir la dosis, para esto se realiza una evaluación del paciente mediante entrevista clínica y exploración con realización de pico de flujo(91)

La vacuna se retrasa en caso de:

- *Infecciones activas con o sin fiebre*
- *Asma inestable*
- *PEFR <80% de su valor normal*
- *Afectación cutáneas severa*
- *Administración de otras vacunas virales conjuntamente*

Es necesario por parte del alergólogo responsable de la unidad de Inmunoterapia identificar los factores de riesgo de reacciones sistémicas que podemos definir en la siguiente tabla:

Factores de riesgo de reacciones sistémicas

- *Asma inestable con VEMS <70%*
- *Tratamiento con betabloqueantes*
- *Fase de inicio de IT*
- *Error de dosis*
- *Incremento de la presión antigénica medioambiental*
- *Gran sensibilización y polisensibilizados*
- *Uso de vacunas no estandarizadas*

La decisión de suspender la inmunoterapia, al margen de reacciones adversas se basa en criterios de eficacia y de previsión de mantenimiento a largo plazo de los efectos de tolerancia alcanzados.

Suspender inmunoterapia sí después de al menos 3 años:

- Paciente asintomático durante 2 años consecutivos
- Paciente con síntomas leves y escaso consumo de medicación durante 2 años consecutivos
- Paciente no cumplidor del tratamiento
- Reacciones adversas graves
- No respondedor en el paciente polisensibilizado
- Usar alérgenos dominantes

Tratamiento de las reacciones sistémicas

Una de las técnicas que se indica como medida física es la realización de un torniquete por encima lugar de la inyección aflojando cada 5 minutos, aunque su uso no es extendido en la práctica clínica.

- Reacciones locales de >12cm tras los 30 minutos: Antihistamínico oral y observación de 60 minutos.
- Rinitis: Antihistamínico oral y observación 60 minutos
- Urticaria moderada: Antihistamínico oral y observación 60 minutos
- Asma: Beta-2 agonista inhalado con oxígeno y corticoides i.v. prednisolona 50mg o metilprednisolona 40mg. Considerar la hospitalización
- Reacciones sistémicas: Adrenalina (1mg/ml) 0,3-0,5 mg i.m profunda.
- Urticaria generalizada/Angioedema: Control de presión arterial y pulso. Antihistamínico i.m. y corticoides i.v. prednisolona 50mg o metilprednisolona 40mg y considerar la hospitalización .
- Shock anafiláctico: Adrenalina (1mg/ml) administrar 0,5-0,8 i.m. profunda o intravenosa diluida a 0,1mg/ml una dosis de 0,3-0,5 ml lentamente y de forma fraccionada. Mantenimiento de perfusión con suero salino i.v. y posición del paciente en decúbito supino con oxigenoterapia a 5-10 l/min. Controles de presión arterial , pulso y

saturación de oxígeno. Antihistamínico i.v. junto con metilprednisolona 80mg i.v. Hospitalización por el riesgo de shock tardío.

La dosis en niños se ajustan en el caso de adrenalina (1mg/ml) a 0.01 mg/kg i.m y metilprednisolona 2mg/kg i.v.

Antihistamínicos: dexclorfeniramina por vía i.v. 1 ampolla en adultos y a razón de 0.15-0.20 mg/kg en niños

Adrenalina 1/1.000 i.m, preferida frente a la s.c. por la mayor perfusión con mayor concentración plasmática y rapidez. Adultos 0.5ml y repetir en 15 min. Niños 0.01 mg/kg (0.1ml por cada 10kg).

Posición supina

Tras reacciones anafilácticas observación 24 h en hospitalaria por el riesgo de reacciones tardías.

Broncoespasmo: Salbutamol nebulizado con O2 flujo 4-8 l/min.

Los esteroides son útiles en los síntomas tardíos, pero no constituyen la primera línea de tratamiento en las anafilaxias. La vía de administración varía en función de la gravedad. Para la hidrocortisona i.v en adultos la dosis se sitúa entre 200-1000mg y en niños 6-8mg/kg cada 4-6h o metilprednisolona adultos 40-80mg y niños 2mg/kg/día.

Como norma general, tras una reacción sistémica, la dosis de inmunoterapia con alérgenos debe de reducirse, aunque esta recomendación cuenta con un nivel evidencia D.

3.3.11 Advertencias al paciente antes del inicio de inmunoterapia

Se debe informar de forma entendible por el paciente de la razón del tratamiento con inmunoterapia haciendo referencia a las indicaciones y eficacia pero también a al riesgo potencial de efectos adversos y asegurarse de que está conforme con la información de forma oral y escrita a través de un consentimiento informado(92)

Se debe incluir en la información: como será la pauta de inicio y mantenimiento, con las recomendaciones, en caso de reacciones adversas especialmente locales tardías que acontecen fuera del tiempo de observación programado, para que el paciente puede realizar tratamiento domiciliario e indicaciones precisas de cuando debe acudir para ser valorado en un centro médico.

En nuestro estudio, usamos un modelo de consentimiento similar al recomendado por la SEAIC que todos los pacientes y/o representantes legales firman antes de comenzar las administraciones.

NOMBRE: _____

 TIPO DE VACUNA: _____

 COMPOSICIÓN: _____

UNIDAD DE ALERGOLOGÍA E INMUNOTERAPIA

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE, (O RESPONSABLE DE ÉSTE), EN TRATAMIENTO CON VACUNAS ALERGÉNICAS.

1. Las vacunas alérgicas son el único tratamiento específico capaz de modificar el curso natural de algunas enfermedades alérgicas. El tratamiento con vacunas consta de dos fases:
 - **Fase de inicio:** Se aplicarán dosis crecientes hasta alcanzar las dosis óptima terapéutica.
 - **Fase de mantenimiento:** Dosis mensuales durante 3 o 5 años aproximadamente en función de la evolución de la enfermedad.
2. La administración de extractos alérgicos no está totalmente exenta de riesgos, como ocurre con otros medicamentos. Puede producir reacciones locales alrededor de la zona de la inyección y más raramente reacciones generales.
3. **Siempre deben aplicarse en un centro médico. Nunca en el domicilio del paciente.**
4. Para la aplicación de la dosis el paciente debe estar en situación estable, **no debe presentar ninguna de las siguientes situaciones la semana previa a la aplicación de la misma:**
 - Síntomas bronquiales: tos intensa, "pitos" en el pecho o sensación de ahogo; infección de vías respiratorias (catarro). Necesidad de medicación de "rescate" (broncodilatadores): Ventolin®, Terbasmin®, Serevent®, Oxis®,...
 - Fiebre, afección cutánea severa. Hepatitis, tuberculosis activa u otro proceso infeccioso similar.
 - Haber recibido vacuna con virus vivos.

5. El día de aplicación de la vacuna debe:

- Esperar siempre 30 minutos en el centro médico tras la aplicación, para confirmar la tolerancia y poder tratar, si apareciese, algún efecto secundario.
 - Si en la horas siguientes, ya en su domicilio, notase hinchazón intensa y dolorosa en la zona de aplicación u otras molestias como, ronchas, estornudos, sensación de ahogo o pitos, deberá anotar los síntomas e indicarlo antes de la aplicación de la siguiente dosis.
 - Si presentase hinchazón local aplíquese hielo, nunca calor.
- Durante las 3 horas siguientes a haberse aplicado la dosis:
- No realice ejercicio físico intenso.
 - No se bañe en agua caliente o sauna.

8. Si por otra enfermedad le prescriben otro medicamento, indíquelo, pues existen fármacos con los que está contraindicado poner la vacuna, especialmente medicinas para la tensión arterial, corazón, tiroides y glaucoma.

9. La vacuna debe conservarse en la nevera, preferiblemente en la puerta de la misma. **No congelar.**

He leído y comprendido ésta información, he podido preguntar las dudas sobre mi enfermedad y su tratamiento. Es mi intención colaborar, para la correcta administración de la vacuna.

Nombre:

Fecha:

Firma del paciente o representante del mismo.

Antes de la administración, de cada dosis se recomienda, corroborar la ausencia de infecciones recientes especialmente respiratorias, fiebre o cualquier otro síntoma alérgico así como posibles vacunaciones intercurrentes, y la ausencia de gestación en el caso de los inicios de inmunoterapia. También se valora la medicación sintomática consumida en los últimos tres días y la introducción de otros tratamientos en relación con los antecedentes personales del paciente. Es necesario preguntar por la tolerancia de las administraciones previas para valorar posibles ajustes de dosis. (93)

Se aconseja que todos los datos relativos a las dosis que se administran e incidencias que surjan, sean recogida en un cuaderno o libro de seguimiento. En nuestro caso, seguimos nuestra propia cartilla de seguimiento.

| Vial | DOSIS* | Fecha dd/mm/aa | Brazo der/izq | PEF | | Reacción Local | | Reacción Sistémica | Incidencias |
|------|--------|-------------------|------------------|-------|---------|----------------|--------|--------------------|-------------|
| | | | | antes | después | Precoz | Tardía | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |

La realización de PEF es recomendada en todos los pacientes con asma bronquial antes de cada dosis y posponerla en caso de que el paciente mantenga un PEF <80%.

Tras la administración se debe advertir al paciente sobre la limitación requerida en la práctica de ejercicio físico intenso o situaciones, que en general, hagan aumentar la temperatura corporal, como saunas o duchas de agua caliente.

En algunas Unidades de Inmunoterapia se realiza predicación sistemática de todos los pacientes que realizan inicio en pautas agrupadas, aunque no es una práctica clínica homogénea. Se encuentra a este respecto bibliografía con resultados contradictorios, como las que citamos a continuación, donde en un estudio doble ciego controlado con placebo con 52 pacientes en inicio de inmunoterapia para veneno de himenópteros, se concluyó que la premedicación con terfenedina 120mg puede disminuir el riesgo de reacciones sistémicas (94). En otro estudio también doble ciego y controlado con placebo en 45 pacientes con alergia a pólenes se planteó si la premedicación con loratadina 10mg podía reducir el riesgo de reacciones sistémicas en las pautas cluster con unos resultados favorables a la premedicación ya que en el grupo tratado con loratadina se registraron un 33% de reacciones sistémicas frente a un 79% en el grupo placebo, en este caso se realizó una pauta convencional de media de 15 semanas para alcanzar dosis de mantenimiento con extractos de *Betula verrucosa* y *Phleum pratense*.

Más recientemente en una pauta rush de inmunoterapia en pacientes sensibilizados a picaduras de hormiga roja los pacientes premeditados en este caso con loratadina 10mg dos días antes presentaron un 9,5% reacciones sistémicas frente al 24,3% de los pacientes del grupo no medicado.(95)

En la literatura no hay información suficiente sobre que hacer con los datos obtenidos del PEF para que realmente justifique su uso antes y después de cada dosis, aunque se recomienda en la mayoría de las guías especialmente en asmáticos. Únicamente está bien contrastado el manejo de no administrar la dosis en caso de caída de PEF respecto al basal previo, recomendando en estos casos completar la exploración con la realización de una espirometría basal forzada y prueba broncodilatadora si fuere necesario.

Realizar PEF en todos los pacientes, es una medida que consume tiempo y recursos de enfermería. En algunos estudios (96) las caídas de PEF basal no sirvieron como predictores de una posible reacción sistémica, y se podría achacar la variabilidad de los peak-flow que se emplearon unos propios de la unidad y otros aportados por los pacientes y diferentes dispositivos manuales y electrónicos y en esta tesis no se tuvo en cuenta que el mejor PEF pudiera aumentar de forma muy significativa con el crecimiento, incluso en un plazo de pocos meses. Esto podría camuflar caídas del PEF basal medio corregido por un incremento del PEF por el desarrollo. Con respecto al análisis de los datos recogidos, tras administración de la dosis, siempre se usó el mismo medidor sin influencia de otros factores, que no sean la dosis administrada. En estos caso, las

caídas asintomáticas de PEF de más del 15 % si que se demostraron como un factor de gran utilidad para prevenir reacciones sistémicas especialmente en niños puesto que esta circunstancia incrementaba en 2,4 veces la probabilidad de reacción sistémica en dosis siguientes. Probablemente estas caídas revelan inestabilidad no percibida por el paciente o pacientes con dificultad para identificar síntomas.

En la historia clínica orientada al inicio de inmunoterapia, el especialista tiene que indagar sobre las inmunoterapias administradas anteriormente, al paciente y a posibles efectos adversos sobre todo sistémicos, ya que tener una RIS aumenta según este estudio motivo de tesis doctoral (97) 8 veces el riesgo de tener más RIS en las siguientes dosis. En este mismo estudio, observó que las RTL aumentan en 3.6 veces el riesgo de RTS aunque eso se pone en duda en algunas publicaciones.

La enigmática clave a resolver es saber si, las reacciones locales inmediatas predicen futuras reacciones inmediatas sistémicas:

Estudios previos habían afirmado que las reacciones locales extensas no predicen reacciones sistémicas. Sin embargo un reciente estudio (98) demuestra un incremento de reacciones locales extensas entre los pacientes

con reacciones sistémicas y en los que no se realizó ajuste de dosis por la reacción local. Otro estudio retrospectivo de 360 pacientes donde se registraron 38 reacciones locales extensas en 24 pacientes (6.7%) con 0,4% de reacciones locales extensas del total de inyecciones, mientras que 46 de los pacientes (12,7%) sufrieron 51 reacciones sistémicas con un 0,5% del total de las inyecciones. Solamente 10 pacientes (2.8%) experimentaron reacciones locales extensas y sistémicas, por lo que un 78% de los pacientes con reacciones sistémicas no tuvieron ninguna reacción local extensa.

Entre los 24 pacientes de las reacciones locales extensas la tasa de reacciones sistémicas fue del 1.3% por inyección, y 10 de ellos (41.7%) experimentaron al menos una reacción sistémica. Los autores concluyen que aunque las reacciones locales extensas no predicen a las reacciones simétricas, hay un subgrupo de pacientes que sí podrían sus reacciones locales predisponer a las sistémicas independientemente de que se realice ajuste de dosis por la reacción local.

En otro estudio (99) es tajante con la afirmación: las reacciones locales son frecuentes en inmunoterapia y no predicen reacciones locales futuras ni sistémicas y afirma que no es necesario un ajuste de dosis tras reacción local.

Pensando que el comportamiento de las reacciones adversas puede ser diferente en el paciente polisensibilizado este otro trabajo extenso (100) en los niños mayores, adolescentes y adultos, nos advierte que una parte sustancial de la IgE mediada por alergia a los alimentos es causada por estructuras alergénicas de reacción cruzada compartida por inhalantes y alimentos.

En la práctica clínica, relevantes sensibilizaciones, se aclaran mediante pruebas cutáneas o por el determinación de IgE específica in vitro. El diagnóstico por componentes, puede ayudar a llegar a un diagnóstico y predecir el riesgo de una reacción sistémica. La necesidad de llegar a un diagnóstico inequívoco sobre alergia en el caso de los alimentos obligan a ser confirmados por las pruebas de provocación oral.

Asumiendo que las reacciones locales son un fenómeno adverso asociado a la inmunoterapia subcutánea y motivados por la idea de que las reacciones locales anticipan una reacción sistémica son frecuentes los ajustes de dosis tras una intensa reacción local (101) como recoge este trabajo.

Otro estudio (102) que se centra en el análisis de las reacciones locales extensas como predictoras de una hipotética reacción sistémica se concluye que no hay relación entre el ajuste de dosis por las reacciones locales y la frecuencia de reacciones sistémicas.

El estudio (103) retrospectivo multicéntrico de revisión de base de datos sobre reacciones locales extensas en pacientes que habían presentado reacciones sistémicas, concluyeron que las posibilidades de experimentar grandes reacciones locales aumentaban entre los pacientes con reacciones sistémicas y que especialmente las reacciones locales extensas podrían asociarse a un riesgo aumentado de reacciones sistémicas.

Tras analizar (104) 3.250 consultas de inmunoterapia administradas donde se realizaba un protocolo de ajuste de dosis tras cada reacción local extensa y donde la tasa de reacciones sistémicas fue del 1.11% frente a 4.692 consultas de inmunoterapia donde no se realiza ningún ajuste de dosis en las reacciones locales arrojando una tasa de reacciones sistémicas del 0,85% por lo que concluyen que los ajustes de dosis en reacciones sistémicas son innecesarios.

En este posicionamiento internacional fruto de un metaanálisis, estableció los siguientes puntos:

* Las reacciones locales son frecuentemente comunicadas afectando al 82% de los pacientes que reciben este tipo de inmunoterapia

* Las reacciones locales fueron considerados por el 80% de los pacientes como poco o nada molestas pero un 4% de los pacientes manifestaron que dejarían la inmunoterapia por este motivo.

* Las reacciones locales no son productivas de siguientes reacciones sistémicas independientemente de la ruta de administración. Refiere que ningún estudio del metaanálisis encuentra un incremento del riesgo de reacciones sistémicas en pacientes con reacciones locales.

* La incidencia de reacciones locales depende de la pauta, horario de introducción, grado de sensibilización en la mayoría de los estudio se sitúa 0,1%-0,2% de las inyecciones y del 2%-5% de los pacientes.

3.3.12 Unidades de Inmunoterapia

La Unidad de Inmunoterapia especializada: Es el espacio en el que se administran pautas de inicio rápidas o agrupadas y se resuelve cualquier incidente relacionado con la administración, como las reacciones adversas, retrasos de dosis o ajustes de dosis. Se puede definir como un hospital de día donde la inmunoterapia se administra, por un personal de enfermería entrenado y dirigida por un alergólogo con experiencia en este tipo de tratamientos y en solventar las reacciones adversas que puedan presentarse. La metodología de trabajo se basa en los protocolos de actuación aceptados.

Previamente a la administración debe evaluarse el estado clínico del paciente confirmando que no presenta ningún proceso infeccioso que afecte a vías respiratorias, o reagudización de sus síntomas alérgicos, para ello el pico de flujo constituye una herramienta eficaz, considerando que valores por encima del 80% de su PEF basal permiten la administración de la dosis.

Las unidades de inmunoterapia precisan de unos recursos que garanticen su funcionamiento, dese todo el material necesario para el tratamiento de

reacciones graves hasta recursos humanos para la administración y monitorización.

Las unidades de inmunoterapia cumplen una función de formación del personal sanitario e igualmente importante es su labor de investigación trabajando en el desarrollo de nuevas pautas de administración, ensayos clínicos de tolerancia y eficacia o búsqueda de la dosis óptima.

Cada paciente tratado en una unidad de inmunoterapia debe disponer de una historia de sus administraciones donde figure el tipo de extracto, tiempo de administración total de inmunoterapia y reacciones que haya podido sufrir.

El equipo recomendado en una unidad de inmunoterapia para el tratamiento de reacciones graves sistémicas (106)

- Adrenalina 1mg/ml para inyectar e inhalar
- Antihistamínicos vía oral y parenteral.
- Corticoides vía oral y parenteral
- Aparato de aerosolterapia con beta2 agonistas
- Fármacos Vasopresores
- Sueroterapia intravenosa

- Materia para asegurar una vía periférica.
- Guedel junto con equipo de ventilación manual.
- DEA (desfibrilador externo automático)

Para el desarrollo de todo el estudio, las administraciones se realizaron en la Unidad de Inmunoterapia de Clínica Dermatología y Alergia.



Con los correspondientes equipo de monitorización y de emergencias.



3.3.13. Futuro de la inmunoterapia

Urticaria

Hay algunos estudios abiertos, no controlados y casos clínicos sobre el uso de inmunoterapia para ácaros del polvo doméstico, aunque la relación causal no ha sido establecida. Son necesarios ensayos doble ciego controlados con placebo.

Alergia a alimentos

Dos ensayos controlados con ITSC en alergia a cacete han mostrado un aumento significativo del umbral para reacciones reducción de la reactividad cutánea aunque con una tasa elevada de reacciones sistémicas de hasta el 39% en las dosis de mantenimiento. En este la ruta de la administración sublingual se muestra de mayor seguridad y con mayor experiencia extrapolada de los estudios de inducción de tolerancia con leche y huevo.

Dermatitis atópica

Siete estudios observacionales y cinco ensayos controlados donde se implica inmunoterapia sublingual y subcutánea muestran una mejoría significativa en la dermatitis atópica.

También se abren nuevos horizontes en las vías de administración, como la del ensayo abierto con 165 paciente usando la vía intralinfática con una eficacia en la reducción del consumo de medicación similar a la vía subcutánea con un mejor cumplimiento y menor tiempo de tratamiento.(107)

Un ensayo clínico doble ciego controlado con placebo usando la vía epicutánea en 37 pacientes con rinoconjuntivitis por polen de gramíneas informó de la disminución en las puntuaciones de provocación nasal (108)

También se muestra un futuro prometedor, el desarrollo de nuevos alérgenos para tratamiento como los recombinantes hipoalergénicos con la ventaja de poder fabricar en forma de moléculas definidas en función de la sensibilización obtenida en el diagnóstico molecular, sin provocar efectos adversos mediados por IgE y por tanto con la posibilidad de administrar dosis más altas.(109)

4. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

En un escenario de polisensibilización como el que ocupa a Extremadura, la administración de inmunoterapia, y especialmente de pautas rápidas constituye una dificultad añadida manteniendo la seguridad para el paciente.

Por otro lado, en nuestra responsabilidad como médicos y estamos obligados como parte del engranaje del control de seguridad de los tratamientos a comunicar con celeridad a los órganos competentes en materia de farmacovigilancia de cada Comunidad Autónoma las sospechas de reacciones adversas de las que tenga conocimiento y que pudieran haber sido causadas por medicamentos, todo esto en cumplimiento del art 53 y art54 del Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio sobre garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios.

Nuestra experiencia en la Unidad de Inmunoterapia, durante más seis años y centrada en este estudio con pacientes polisensibilizados y clínica compatible con asma bronquial a los que se les administran diferentes pautas agrupadas, constituye un cúmulo de información, que puede ser de provecho para otros autores, y susceptible de ser analizada por las administraciones competentes para otras unidades de inmunoterapia.

El estudio, pretende mostrar la seguridad de las pautas agrupadas en pacientes polisensibilizados, cuando son administradas en unidades de inmunoterapia, recogiendo datos de reacciones locales y sistémicas en sus diferentes grados y un posterior análisis descriptivo de las mismas.

No disponemos, hasta el momento, en nuestra comunidad autónoma de estudios similares que informen sobre los datos estadísticos de reacciones adversas de inmunoterapia, en pautas rápidas en los pacientes asmáticos polisensibilizados, ni con la descripción de las mismas. Esta información es de utilidad, para el desarrollo de nuevas pautas de inmunoterapia.

Esta tesis pretende de forma objetiva, analizar algunos factores de riesgo asociados a la administración de vacunas con una descripción de las pautas, número de dosis y potencia de los extractos.

El presente trabajo se basa en la recogida de variables de seguridad de dosis de inmunoterapia administrada en la Unidad de Inmunoterapia de Clínica Dermatología y Alergia.

5 FUNDAMENTOS TEÓRICOS

La inmunoterapia específica con alérgenos constituye el único tratamiento capaz de modificar el curso natural de la enfermedad alérgica según reconoce el Organización Mundial de la Salud. Es el único tratamiento que trata la causa de la patología alérgica a diferencia del resto de tratamientos meramente sintomáticos. Su eficacia está plenamente demostrada en ensayos clínicos y metaanálisis.

El comité de inmunoterapia de la EAACI ya en el 2006 con el Dr. Alvarez-Cuesta a la cabeza cita la polisensibilización y las pautas cluster como factores de riesgo para que se produzcan reacciones sistémicas con la práctica clínica de la inmunoterapia. Así mismo, la condición de asmático por parte del paciente también supone otro factor de riesgo para las susodichas reacciones.

Por otra parte, son numerosas las publicaciones que avalan la seguridad de las pautas agrupadas de inmunoterapia, aunque en no pocas ocasiones, la heterogeneidad de la población, perfiles de sensibilización, la composición de la inmunoterapia o las diferencias en los extractos y pautas, dificultan la interpretación de los resultados.

Los estudios dirigidos a identificar factores demográficos o factores clínicos asociados a la administración de pautas agrupadas proporcionan

elementos objetivos útiles para elaborar nuevos protocolos o procesos de actuación.

Todas las dosis han sido administradas siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC) y la Guía de Práctica Clínica del Subcomité de Inmunoterapia de la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica (EAACI) (110).

6. HIPÓTESIS

Los pacientes con asma y polisensibilizados son más susceptibles de presentar reacciones adversas en los inicios de pautas cluster.

El registro sistematizado en las cartillas de seguimiento de las variables del extracto, PEF del paciente, dosis administrada y reacciones adversas presentadas, constituyen una herramienta eficaz para conocer la incidencia e identificar otros factores asociados a las reacciones adversas.

La modificación de las variables que configuran los factores de riesgo, repercuten directamente en la seguridad de los pacientes a los que se le administra inmunoterapia y en la calidad asistencial y percibida.

Las pautas de inicio agrupadas son una alternativa segura para el inicio de inmunoterapia siempre que se realicen en Unidades de Inmunoterapia con el debido control del especialista.

7. OBJETIVOS

Objetivos principales

- Analizar las reacciones adversas locales que acontecen en el transcurso de una pauta agrupada con diferentes extractos de pólenes.
- Conocer la incidencia y gravedad de las reacciones adversas, especialmente sistémicas, producidas por la inmunoterapia subcutánea con extracto de pólenes.
- Mostrar las características poblacionales de los pacientes incluidos.

Objetivos secundarios

- Demostrar la utilidad de las cartillas de seguimiento en las Unidades de Inmunoterapia
- Analizar las reacciones adversas tanto locales como sistémicas, que acontecen durante las fases de inicio de las pautas agrupadas subcutáneas, administradas a niños y adultos en los que se ha objetivado una polisensibilización en test cutáneos.
- Evaluar las pautas rápidas administradas en nuestra Unidad
- Analizar las reacciones sistémicas en la fase de inicio de inmunoterapia en pauta agrupada en adultos y niños polisensibilizados con clínica compatible con asma bronquial.
- Evaluar la relación existente entre las diferentes pautas agrupadas con las reacciones locales o sistémicas
- Estudio estadístico de los resultados obtenidos con las distintas pautas y tipos de extractos.

Objetivos exploratorios

- ¿Pueden los cluster reducir costes de administración y mejorar adherencia al tratamiento?
- Modificar procedimientos para aumentar la seguridad

8. MATERIAL Y MÉTODOS

8.1. Organización de tareas, tiempos y medios.

Los pacientes son derivados a la Unidad de Inmunoterapia desde la consulta de alergología general para inicio de pautas agrupadas. El primer día el paciente es recepcionado por la enfermera de la unidad para verificar un breve cuestionario sobre síntomas padecidos en las últimas 72 horas

¿Ha tenido fiebre?

¿Ha tenido síntomas oculonasales?

¿Ha presentado tos, “pitidos en el pecho” o sensación de falta de aire?

¿Alguna enfermedad no referida previamente?

¿Modificación o nuevo tratamiento respecto a lo declarado en la consulta?

A todos los pacientes se le instruye en el uso del pico de flujo y se les hace una demostración.

8.2. Material

Todas las administraciones se realizaron en nuestra Unidad de Inmunoterapia bajo supervisión médica personal y en colaboración con la enfermería. Todos los pacientes mostraron su consentimiento a la administración de inmunoterapia a través de la firma del consentimiento informado correspondiente. Todas las dosis, fechas e incidencias se anotan de forma manual en una cartilla de seguimiento de inmunoterapia y de forma informatizada.

Nuestra Unidad de Inmunoterapia consta de la siguiente infraestructura:

Dos sillones abatibles para tratamiento.

Camilla

PC Toshiba Satélite S50-B para el soporte informático.

Tablet Samsung Galaxy TAB 3

Picos de Flujo control de alto y bajo flujo LETI S.A. Peak-Flow de Laboratorios LETI con medición de los flujos entre 0 y 900 L/min (0 a 15 L/s), dando lecturas dentro del 10% o de 10 L/min del verdadero valor medido mediante espirómetros.



Frigorífico Liebherr para conservación de los extractos

Material para administración de las dosis: agujas, jeringuillas, algodón, alcohol.

Material para canalización de vía periférica.

Cinta métrica flexible con divisiones de centímetros y milímetros para la medición de las reacciones locales.

Monitor de constantes vitales con medición de tensión arterial, electrocardiograma, SpO₂ y temperatura.

Desfibrilador Samaritan pad 300 para adultos y niños.

Estetoscopio.

Equipo de administración de oxígeno.

Equipo de resucitación con ambú, laringoscopio y tubos de Guedel.

Adrenalina acuosa 1/100, antihistamínicos y corticoides por vía parenteral y oral.

Broncodilatadores con cámaras de inhalación y nebulizadores.

Fármacos vasopresores.

Fármacos antihistamínicos en comprimidos y solución para v.o y viales para tratamiento i.m



Para el diagnóstico mediante SPT (skin prick test) de los paciente se usaron lancetas desechables embaladas individualmente, esterilizadas con radiación gamma Co60 y libres de níquel de laboratorios Alk-Abelló con punta de 1mm y conservadas entre 15°C-30°C

Los SPT o (Skin Prick Test) contienen alérgenos de calidad estandarizada diluidos en glicerina al 50% y con fenol al 0,5% y conservados entre 2°C-8°C.

Se realizan las administraciones por encima del codo por vía subcutánea a una distancia del ancho de la mano en la parte dorsal del brazo. Previamente hay que invertir el vial de la suspensión 180° entre 10-20 veces.

8.3. Descripción de los extractos

Se usaron diferentes extractos según los alérgenos que deseábamos probar en función de nuestra experiencia seleccionamos diferentes proveedores para la realización de test cutáneos. Todos los extractos contienen alérgenos de calidad estandarizada y diluidos en glicerina al 50% y fenol al 0,5% y se conservaron entre 2°C-8°C.

Control positivo y negativo de ALK-Abelló S.A. Madrid España con dihidrocloruro de histamina 10 mg/ml y suero salino fisiológico respectivamente.

Para diagnóstico de alergia a *cupressaceas* usamos *Juniperus ashei* de Merck-Serono de 50.000 UB/ml

Ácaros de ALK-Abelló S.A. Madrid España (se indican las concentraciones expresadas en unidades biológicas UB y contenido de alérgenos mayoritarios expresados en µg/ml)

D.Pteronyssinus (100 UB, 30 µg de Der p 1/ml y 20 µg de Der p 2/ml).

D.Farinae (100 UB/ml, 40 µg de Der f 1/ml y 20 µg de Der f 2/ml).

L. Destructor (100 UB/ml, 30 µg de Lep d 2/ml)

Tyrophagus de LETI a 1mg/ml.

Glyciphagus a 10 HEP

Artemisia 50.000 UBE/ml

Epitelio de perro 1mg/ml

Epitelio de gato 1mg/ml

Epitelio de caballo 1mg/ml

Los análisis de IgE específica y componentes alergénicos se realizó con ImmunoCAP- Es una cuantificación precisa para completar el valor clínico que ayudan a explicar la evolución de la alergia. La rentabilidad media de la prueba es muy alta con una sensibilidad que oscila entre el 84%-95% y especificidad entre el 85%-94%.

Los sueros fueron analizados por sistema ImmunoCAP capaz de identificar niveles muy bajos de IgE específica desde 0 hasta 100 KU/L en laboratorios de referencia. Este sistema de análisis se usó para el diagnóstico por componentes moleculares.

8.4. Estandarización de las vacunas usadas en el estudio.

Depigoid: Extractos estandarizados biológicamente en unidades HEPL/ml equivalente a DPP/ml* se define que la actividad de un extracto alérgico es 10 HEP por ml cuando produce una reacción cutánea del mismo tamaño que la que produce una solución positiva de referencia, constituida por histamina 54,3 mmol/l (Dihidroclorhidrato de histamina a 10mg/ml) cuando ambas soluciones se administran usándola misma técnica de prick test en un mínimo de 20 individuos clínicamente alérgicos frente al extracto alérgico correspondiente. El grupo gramíneas de 1000 DPP/ml de concentración con 35 mcg/ml del grupo 5.

Depigoid DUO: Extractos estandarizados biológicamente en unidades HEPL/ml equivalente a DPP/ml* se define que la actividad de un extracto alérgico es 10 HEP por ml cuando produce una reacción cutánea del mismo tamaño que la que produce una solución positiva de referencia, constituida por histamina 54,3 mmol/l (Dihidroclorhidrato de histamina a 10mg/ml) cuando ambas soluciones se administran usándola misma técnica de prick test en un mínimo de 20 individuos clínicamente alérgicos frente al extracto alérgico correspondiente. El grupo gramíneas de 2000 DPP/ml de concentración.

Avanz: Estandarización en unidades SQ que garantiza una idéntica cantidad de alérgenos mayoritarios y la misma potencia biológica, mediante el procedimiento RIE que permite expresar la cantidad de alérgenos en función relativa a la referencia interna.

Concentración de 30.000 SQ+/ml de vial B con 6 mcg/ml del grupo 5 y concentración de 8.000 SQ+/ml del vial B con 1,6 mcg/ml del grupo 5. En el caso de lea europea se cuantificar para la concentración de 30.000SQ+/ml Ole e 1 (15 mcg/ml), Ole e 7 (0,5 mcg/ml) y Ole e 9 (0,5 mcg/ml).

Alustal: Extracto estandarizado biológicamente en unidades IR/ml. Se asigna de forma arbitraria un Índice de Reactividad de 100 IR/ml a aquella concentración que en el prick test provoca en 30 pacientes sensibilizados al alérgeno una pápula de un diámetro medio de 7mm. Con el vial 3 de concentración 10 IR/ml con 7 mcg/ml del grupo 5.

Allergovit: Estandarización basada en un análisis del perfil proteico mediante SDS-PAGE, el perfil alergénico en inmunotransferencia y la actividad alergénica por RAST de inhibición. La actividad alergénicas de los extractos se expresa en UT (Unidades Terapéuticas) en comparación con las referencias internas calibradas mediante pruebas cutáneas en pacientes alérgicos.

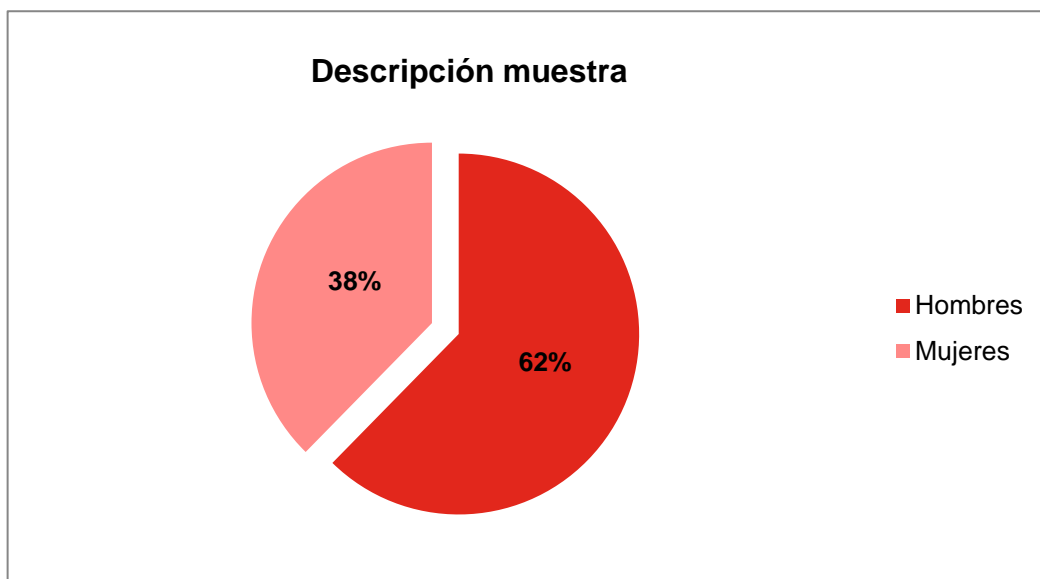
Con vial B de 10.000 UT/ml de concentración se cuantifica 25 mcg/ml del grupo 5 de gramíneas.

8.5. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio retrospectivo en el que se realiza una evaluación de la seguridad de las pautas agrupadas iniciadas en pacientes polisensibilizados a pólenes, con diagnóstico de rinoconjuntivitis y clínica de asma bronquial alérgica en nuestra unidad de inmunoterapia. Para ello se realizará una revisión de las reacciones recogidas y tratadas tanto locales como sistémicas en niños y adultos. Se recogen los datos desde 1 de enero de 2013 a 31 de julio de 2015. Dividimos la muestra entre niños, considerando la edad entre los 4-12 años, adolescentes de 12-18 años y adultos, todos aquellos de más de 18 años.

8.5.1. Plan de muestreo

Pacientes con criterios de inmunoterapia por sus características clínicas derivados desde la Unidad de Alergología de Clínica Dermatología y Alergia con edades entre 4 años – 62 años. Pacientes en los que se ha demostrado su polisensibilización frente a pólenes habituales, ácaros, epitelios y/o hongos.de la zona mediante la realización de test cutáneos y/o IgE específica. En total se incluyen en el estudio 77 pacientes con una distribución de 48 hombres y 29 mujeres.



8.5.2. Recogida de información

Los datos que se completan en las cartillas de seguimiento que son trasladados a bases de datos informatizadas donde se estratifica la información para su posterior análisis.

8.5.3. Procesamiento informático de los datos

El contenido de las bases de datos en formato Excel fue transferido a ficheros de datos (*datasets*) de SAS para su análisis estadístico. Todos los análisis estadísticos han sido realizados usando el programa estadístico SAS en su versión 9.3.

8.5.4. Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo inicialmente de los datos sociodemográficos de edad y sexo de todos los pacientes, así como de los datos clínicos, sobre el tratamiento con inmunoterapia y de sus reacciones adversas.

Las variables continuas se resumen mediante las medidas de tendencia central y dispersión: media, desviación estándar, mediana, los percentiles del 25% y el 75% (Q1 y Q3) y valores extremos (mínimo y máximo).

Las variables categóricas se resumieron mediante frecuencias y porcentajes.

Se ha evaluado la relación entre la presencia de reacciones adversas y el tratamiento recibido presentando tablas de contingencia y valorando su asociación mediante la prueba de Chi cuadrado presentando el p-valor resultante.

8.5.5. Sistema de recogida de información

Todos los datos relativos a la administración de las dosis se anotan en una hoja de cálculo en nuestro sistema informático y en las cartillas de seguimiento del paciente.

8.5.6. Consideraciones éticas

Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado para la administración de inmunoterapia. Los datos recogidos son de pacientes con criterios de tratamiento con IT. Ningún paciente ha sido sometido a IT con la finalidad expresa de recoger datos para este estudio.

8.6. PACIENTES

8.6.1. Ámbito y selección de la población

Pacientes que han acudido a la Clínica Dermatología y Alergia para inicio de inmunoterapia, en pauta agrupada en la Unidad de Inmunoterapia con seguimiento durante todas las semanas en las que recibe las dosis del inicio y al menos durante tres mantenimientos.

Todos los pacientes proceden de zonas urbanas y rurales de Extremadura. Se consideró como zona urbana, aquellas poblaciones mayores de 10.000 habitantes y zonas rurales las de población menor. Los pacientes debían haber residido durante al menos tres años en la misma zona.

8.6.2 Tamaño y descripción de la muestra

En total se incluyen en el estudio 77 pacientes con una distribución de 29 mujeres (37.7%) y 48 hombres (62.3%) con una edad media de 26.9 años y una desviación estándar de (10.0).

La obtención de datos se realiza de las cartillas de seguimiento de inmunoterapia que monitorizan el tratamiento del paciente y las dosis administradas

8.6.3. Criterios de inclusión

Pacientes con clínica de rinoconjuntivitis alérgica persistente o intermitente moderada/grave y asma bronquial demostrado mediante datos espirométricos compatibles con obstrucción bronquial como $FEV_1/FVC < 70\%$ o prueba broncodilatadora que mejora en 200ml y 12% la espirometría basal tras 400mcg de salbutamol y espera de 20 minutos siguiendo criterios de la European Respiratory Society (ERS). Pacientes con una clínica compatible de disnea, sibilantes y tos coincidente con los periodos de polinización para los que poseen pricks positivos. Además, son pacientes que presentan afectación clínica prolongada durante la estación polínica en dos o más estaciones polínicas consecutivas.

Pacientes que muestra una polisensibilización en la realización de prick test de > 2 alérgenos dentro de los pólenes o en combinación con cualquier otro aeroalérgeno.

Pacientes que han dado su consentimiento informado para administración inmunoterapia y participar en la recogida de datos.

Pacientes de ambos sexos que inician pauta agrupada con cualquiera de los extractos usados en nuestra unidad de forma aleatoria.

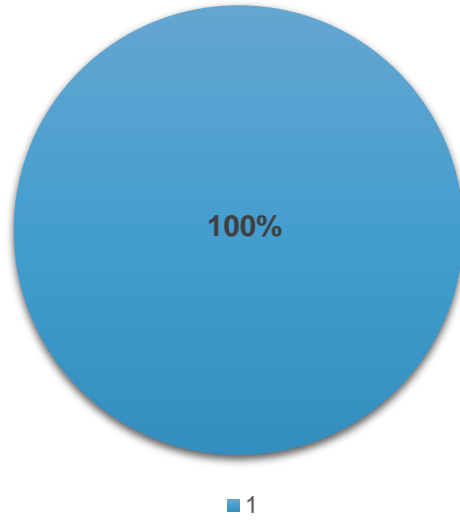
La edad mínima de inclusión son 5 años que es la edad generalmente aceptada para inicio de inmunoterapia.

Pacientes con una prueba cutánea de SPT y/o IgE específica positiva frente a algunos de los extractos alérgicos siguientes: grupo gramíneas, olivo, phleum, artemisia, epitelios, Alternaria, ácaros, ciprés.

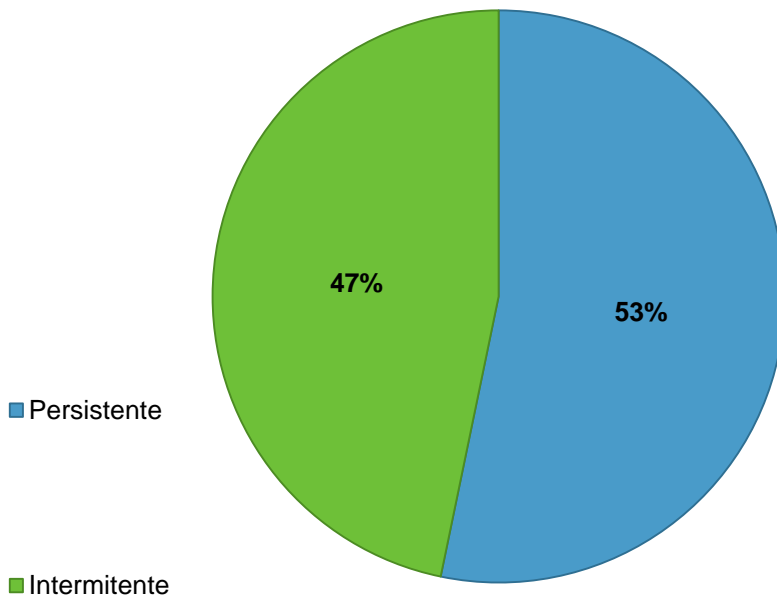
Pacientes que han firmado el consentimiento informado para la administración de inmunoterapia.

En todos los pacientes el tratamiento médico de antihistamínicos más esteroides tópicos nasales se mostraba insuficiente para el control de la enfermedad y precisaban al menos de forma intermitente asociaciones de broncodilatador más corticoide inhalados para los síntomas bronquiales.

Descripción del diagnóstico. Rinoconjuntivitis



Descripción del diagnóstico. Asma



8.6.4. Criterios de exclusión

Pacientes que no han finalizado la pauta agrupada en nuestra unidad por no acudir a las citas programadas.

Pacientes que han recibido alguna de las dosis programadas de la pauta, fuera de nuestra unidad de inmunoterapia y por tanto sin observación directa.

Pacientes con clínica compatible con asma bronquial pero sin relación causal evidente con la exposición a pólenes para los que se tenía intención de vacunar.

Pacientes con inicio en pautas convencionales de inmunoterapia.

Pacientes que han iniciado pautas agrupadas con extractos diferentes a los seleccionados o que no fueron prescritos en nuestra Clínica.

8.6.5. Pérdida de pacientes

Dos pacientes no continuaron la pauta agrupada tras presentar en un caso una reacción local grave en la segunda semana y en otra paciente una reacción sistémica grado II en la primera semana y declinar un nuevo intento de administración en nuestra Unidad.

8.6.6. Procedimiento de confidencialidad

Con la finalidad de garantizar la confidencialidad de la identidad y de la información de los pacientes así como de los datos de sensibilización que se han usado en este estudio, de acuerdo con el Real Decreto 1720/2007 de 21 de diciembre por el que se aprueba el desarrollo de la Ley Orgánica de 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de datos de carácter personal, se utilizó un sistema de codificación para cada paciente. El médico es el único conocedor de dicha codificación.

8.7. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EMPLEADAS EN EL DIAGNÓSTICO DE PACIENTES

8.7.1. Pruebas cutáneas

La técnica para el diagnóstico se realizó conforme a las directrices de la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica con la colocación de gotas de los diferentes extractos alérgicos sobre la piel del antebrazo del paciente previamente desinfectado con alcohol y posteriormente puncionarla con lancetas ALK-Abelló permitiendo que una mínima cantidad de éstos alérgenos penetre en las capas superficiales de la piel (se estima que penetran unos 3.3×10^{-6} ml).

En el caso de que el paciente esté sensibilizado a alguno de los extractos probados se desencadena en el lugar de la punción una liberación de histamina de los mastocitos cutáneos que formará una pápula con eritema y prurito que podremos medir. La lectura se realizará entre los 15-20 minutos.

Se han considerado positivos aquellas pruebas con diámetro de pápula ≥ 3 mm que le control negativo.

8.7.2. IgE específica frente a componentes moleculares

El descubrimiento a finales de la década de los 60 de la IgE específica (111) y el aumento del conocimiento de su protagonismo en las reacciones de hipersensibilidad inmediata fue un punto clave en el conocimiento de estas patologías, convirtiéndose en una herramienta eficaz en el diagnóstico etiológico. Desde ese momento, se desarrollaron diferentes métodos para la determinación de la IgE específica frente a los diferentes alérgenos. Surgieron las técnicas de radioinmunoensayo como el RAST, que emplea como marcadores isótopos radioactivos (112). También se introdujeron otras técnicas como ELISA donde se utilizan marcadores enzimáticos para la cuantificación de la IgE específica en suero (113). Desde los métodos más artesanos se ha progresado a las determinaciones automatizadas con algunas modificaciones del material inmunoabsorbente con el objetivo de aumentar la capacidad de fijación de los anticuerpos específicos, como ocurre en las técnicas de ImmunoCAP™ y el sistema Advia-Centaur™

El imparable auge de la biología molecular ha tenido una gran influencia en la Alergología, dotándonos de nuevas herramientas diagnósticas y avanzar en el campo diagnóstico de los agentes etiológicos de las enfermedades alérgicas (114). Los componentes moleculares pueden ser obtenidos de las

propias fuentes alérgicas naturales o mediante técnicas de ingeniería genética con el uso de los sistemas de expresión heteróloga con *Escherichia coli* obteniendo así los alérgenos recombinantes. La evolución de estas técnicas subsanan la limitación de disponibilidad de alérgenos naturales, especialmente en el caso de los pólenes, que suponía gran dificultad y coste económico para la comercialización.

El diagnóstico molecular nos permite distinguir entre sensibilizaciones genuinas o primarias y las que corresponden por reactividad cruzada diferenciándose a nivel molecular unos alérgenos específicos que se usan como marcadores de sensibilización real y otros que son identificadores de reactividad cruzada o sensibilización a panalérgenos de diferentes especies.

La posibilidad de modificar la secuencia genética y la estructura molecular de un determinado alérgeno permite pensar en profundizar en el estudio de las enfermedades alérgicas en un futuro próximo.

El conocimiento de los perfiles de sensibilización a nivel molecular nos ayuda a conocer las interacciones del individuo con la exposición ambiental y establecer un factor pronóstico de sensibilización.

El diagnóstico por componentes moleculares aumenta la precisión diagnóstica y por tanto contribuye a mejorar el tratamiento etiológico haciéndolo más preciso y mejorando la concordancia entre sensibilización real y prescripción de la inmunoterapia en cada paciente. El estudio clínico

nacional MAPAMOL que comparaba el diagnóstico con la indicación de inmunoterapia antes y después de someter a los pacientes sensibilizados a pólenes a un diagnóstico molecular, puso de manifiesto que al 64% de los pacientes se les cambiaría la indicación de inmunoterapia(115). Por esta circunstancia, cada vez se integra con mayor frecuencia en la rutina diagnóstica de la práctica diaria (116)

Para la IgE sérica el valor umbral del positivo lo asumimos habitualmente en ≥ 0.35 KU/L, aunque se han establecido de manera arbitraria y se aplican globalmente a todos los extractos independientemente de la población y niveles de exposición ambiental.

La limitación en el uso de recombinantes estriba en las posibles alteraciones de la estructura tridimensional del epítipo alergénico que desencadena la respuesta alérgica. En el momento actual existen bases de datos muy completas con toda la información sobre las familias de proteínas, como la base de datos oficial de la nomenclatura de alérgenos, International Union of Immunological Societies (<http://www.allergen.org>) u otras basadas en las publicaciones sobre alérgenos (<http://www.alergome.org>)

9. RESULTADOS

9.1 Descripción del diagnóstico

Todos los pacientes reclutados estaban diagnosticados mediante test cutáneos y/o espirometría basal con prueba broncodilatadora. Todos mostraban clínica de rinoconjuntivitis alérgica independientemente de su clasificación según la guía ARIA. También todos los pacientes estaban diagnosticados de asma bronquial con criterios espirométricos o clínica compatible con asma bronquial con una distribución según la GINA de 41 pacientes (53.2%) con clínica intermitente y 36 pacientes (46.8%) con clínica persistente.

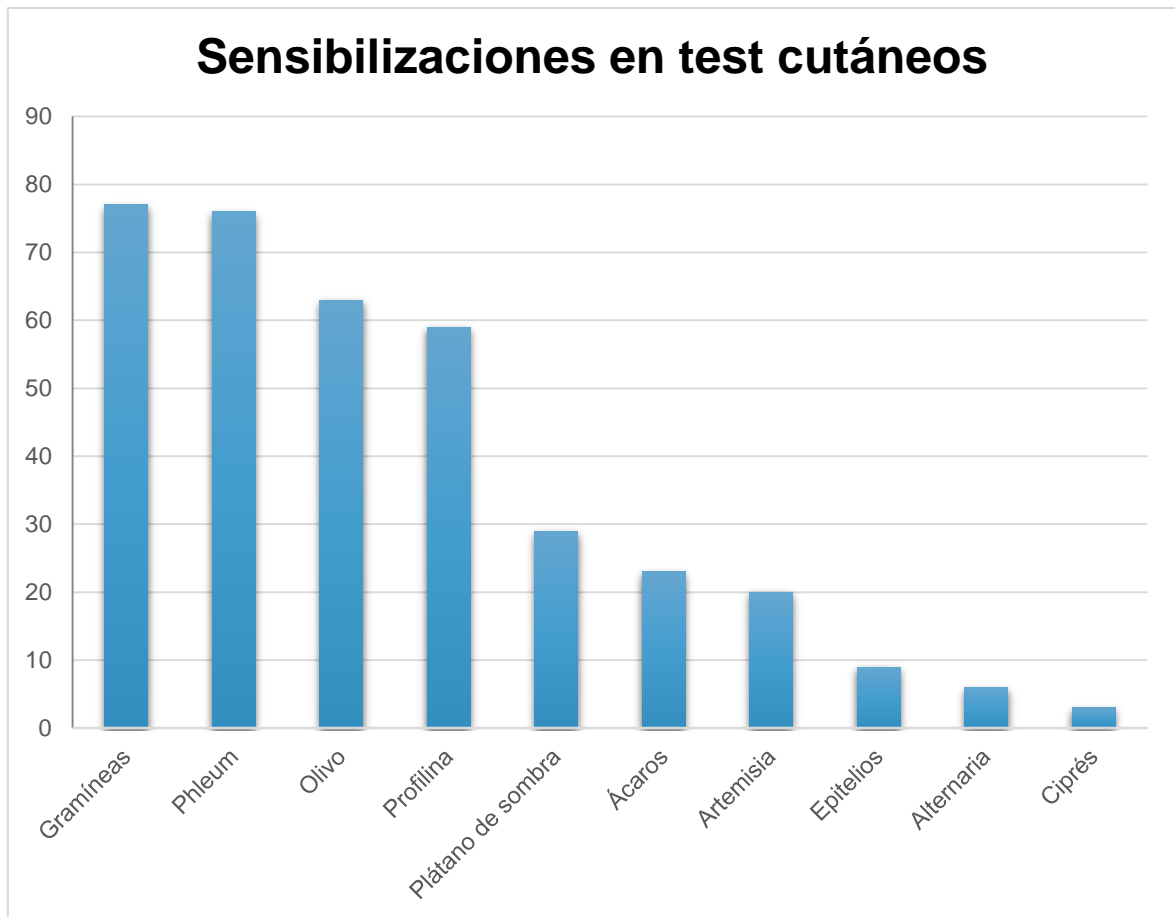
En cuanto a la descripción del diagnóstico alergológico todos los pacientes mostraban sensibilización al grupo gramíneas y un 98,7% también mostraron positividad a *Phleum pratense* en el prick. El polen de olivo supone la segunda causa de alergia más frecuente con un 81.8% de los pacientes con prick positivo y solamente un 18.2% con prick negativo. Frente al panalérgeno de profilina del total de pacientes 59 de ellos (76.6%) mostraron sensibilización positiva y solo 18 de ellos (23.4%) tuvieron prick test negativos.

En cuanto a la sensibilización a plátano de sombra 48 pacientes (62.3%) no tenían sensibilidad en test cutáneos frente a 29 pacientes (37.7%) que sí la tuvieron. La sensibilización a *Artemisia vulgaris* fue del 26% de la muestra con un 62.3% con negatividad para este prick.

En cuanto a la sensibilización concomitante frente a ácaros se demostró en 23 pacientes (29.9%) con un 70.1% de negativos.

Baja sensibilización a *Alternaria alternata* con un 7.8% de pacientes con pruebas positivas frente al 92.2% que tuvieron prick negativos. También existen una baja sensibilización a *Juniperus* (como marcador de alergia a *cupressaceas*) con tan solo el 3.9% de sensibilización dentro de nuestra muestra.

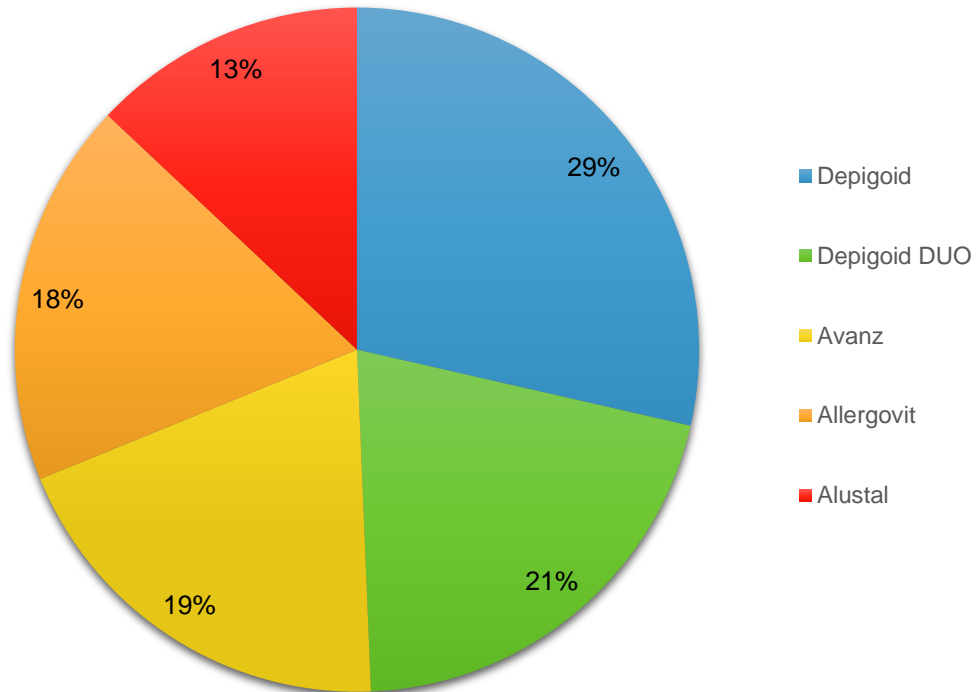
En el caso de los epitelios en el que no se discriminó entre los diferentes animales, la sensibilización total fue del 11.7% de los pacientes de la muestra.



9.2. Descripción de los tratamientos con inmunoterapia

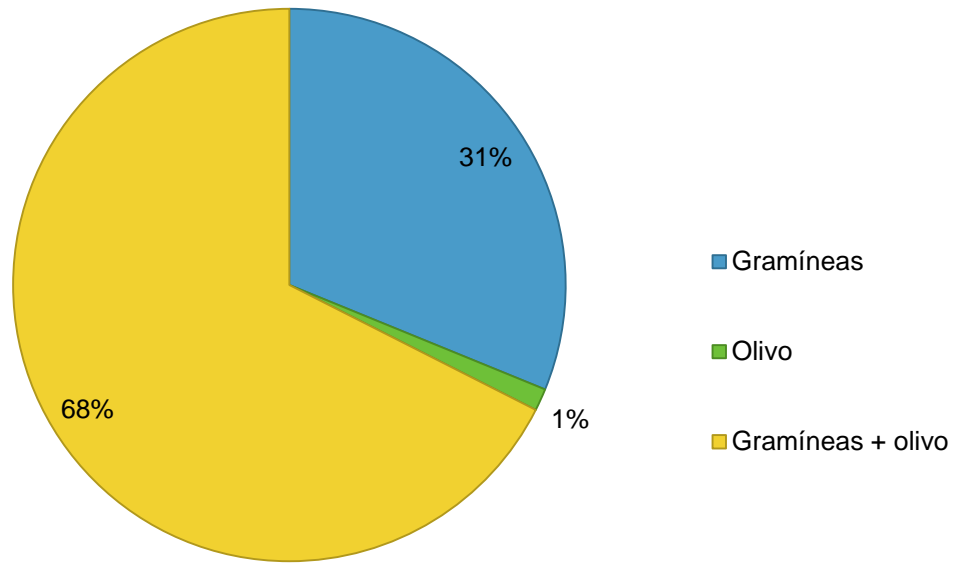
La distribución de las diferentes inmunoterapias fue la siguiente: Depigoid con 22 pacientes (28.6%), Depigoid DUO con 16 pacientes (20.8%), Avanz en 15 pacientes (19.5%), Allergovit administrado en 14 pacientes (18.2%) y por último Alustal con 10 pacientes (13%).

Descripción del tratamiento en inmunoterapia

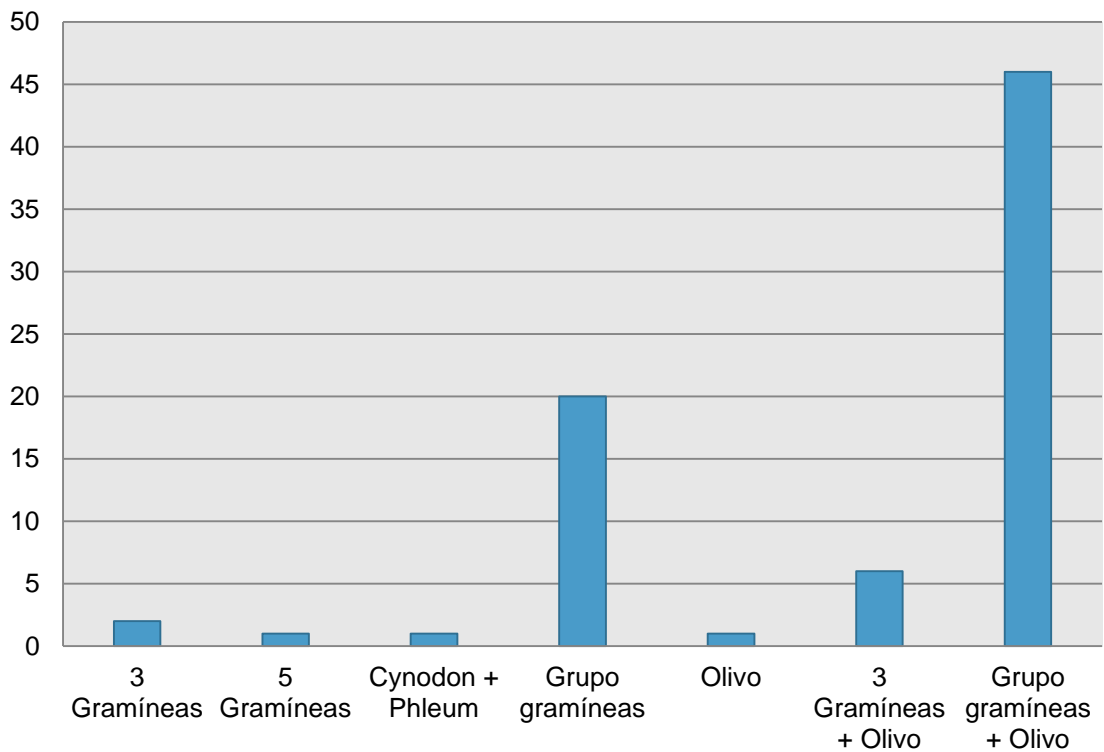


En cuanto a la distribución por las diferentes composiciones y dado que el estudio se centra en extractos de pólenes podemos dividirlos en tres grupos: Inmunoterapia con extractos de gramíneas: 24 pacientes (31.16%), Inmunoterapia con mezcla de extractos de gramíneas/olivo: 52 pacientes (67.53%) y pacientes con Inmunoterapia exclusiva de extracto de olivo: 1 sólo paciente (1,29%)

Descripción de las composiciones

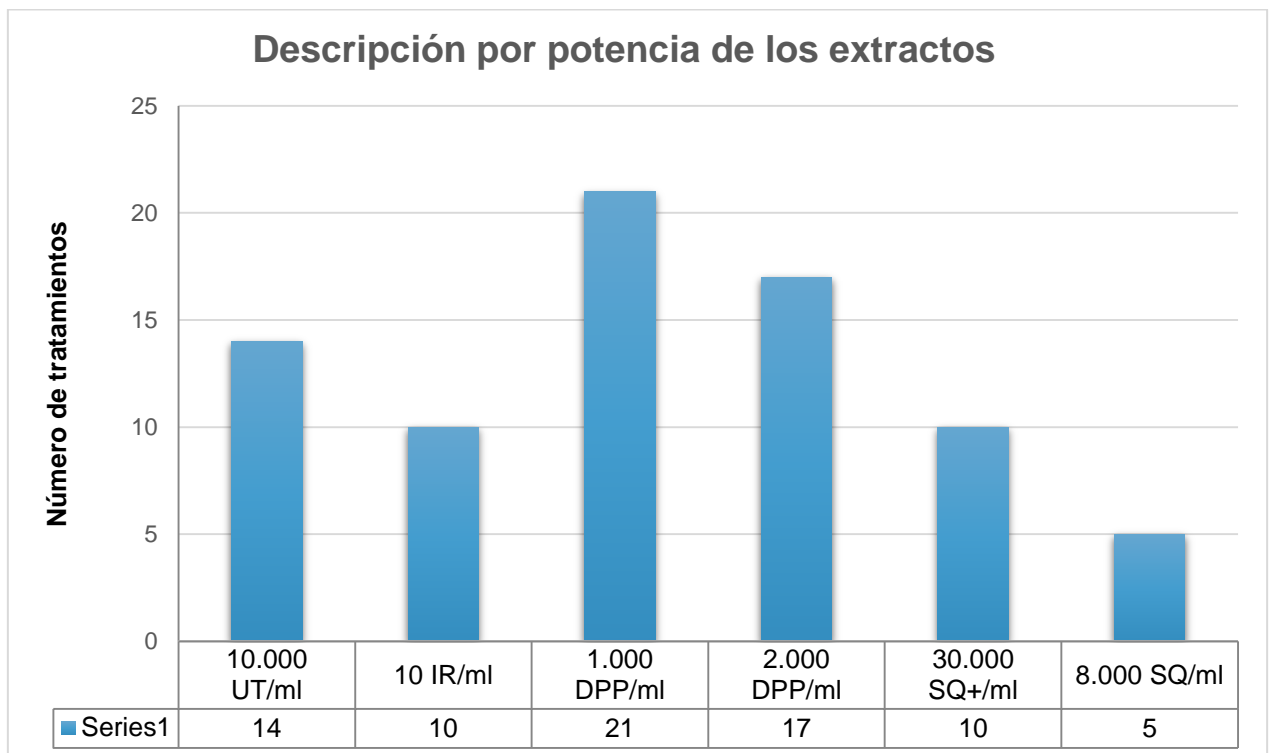


Composición de los extractos



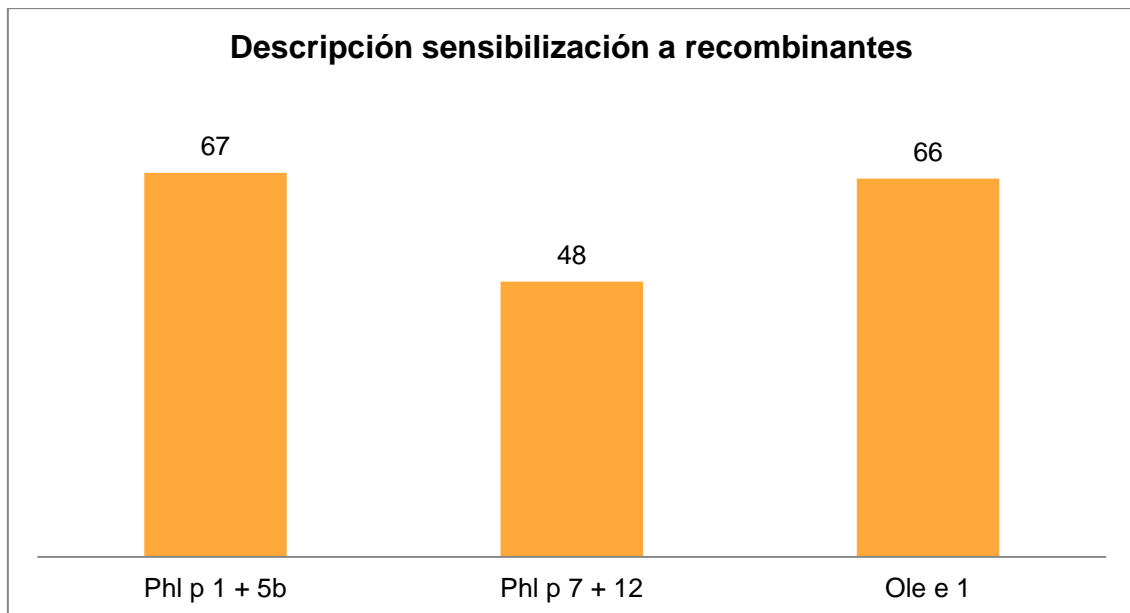
En cuanto a la potencia de los extractos se sigue la siguiente distribución:

Extractos con 10.000 UT/ml un total de 14 tratamientos (18.2%), extractos con 10 IR/ml en 10 tratamientos (13.0%), en lo referente a los extractos estandarizados en DPP en sus dos presentaciones disponemos de 21 tratamientos (27.3%) en 1.000 DPP/ml y 17 pacientes (22.1%) con 2.000 DPP/ml. Para finalizar constan 10 tratamientos (13.0%) de extractos con 30.000 SQ+/ml y 5 pacientes con la presentación de 8.000 SQ+/ml lo que supone el 6.5%.



9.3. Distribución de sensibilizaciones en recombinantes

En lo referente a como se distribuye la muestra en las diferentes sensibilizaciones, observamos que con sensibilización a *Phl p 1+5b* encontramos a 67 pacientes, con sensibilización a *Phl p 7+12* se muestran 48 pacientes. Para el caso de la sensibilización a *Ole e 1* se presenta en 66 pacientes.

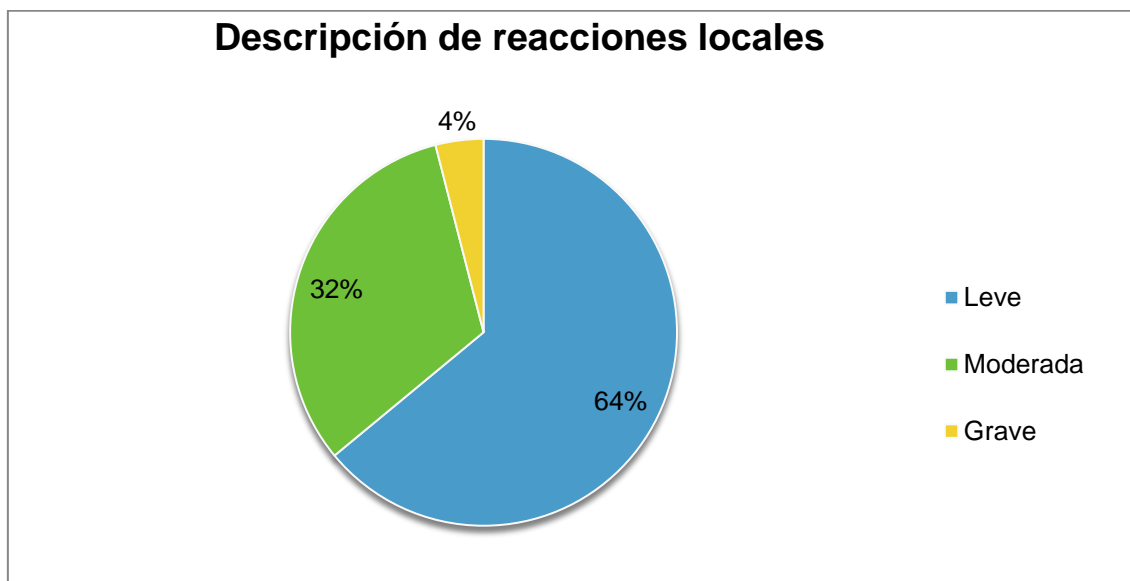


9.4. Distribución de las reacciones adversas por inmunoterapia

De los 77 pacientes incluidos en la muestra, presentaron algún tipo de reacción local y/o sistémica en cualquiera de sus grados, un total de 27 pacientes lo que supone un porcentaje del 35.1% de los pacientes que iniciaron las pautas agrupadas. A continuación se realizó un análisis dividiendo entre las reacciones locales y las sistémicas para conocer una mejor descripción de los datos.

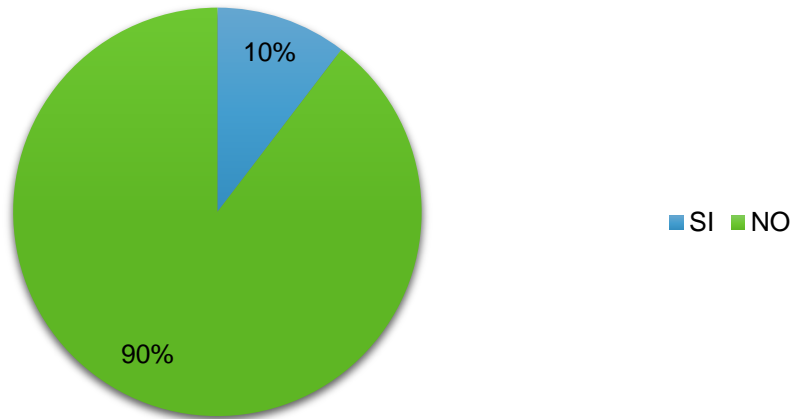


Centrándonos en las reacciones locales, acontecieron en 25 pacientes (32.5%) de las cuales fueron catalogadas como leves en 16 ocasiones (64.0%), como moderadas en 8 pacientes (32%) y graves en 1 paciente (4.0%)



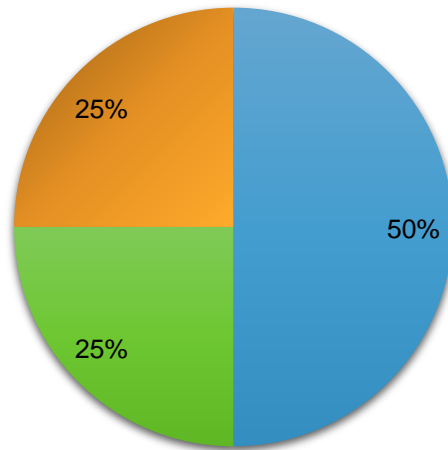
En lo referido a las reacciones sistémicas, ocurrieron en 8 pacientes (10.4%) con una distribución que se describe en: Grado I en cuatro pacientes (50%), Grado II en dos pacientes (25%) y Grado III en otros dos pacientes (25%).

Reacción sistémica

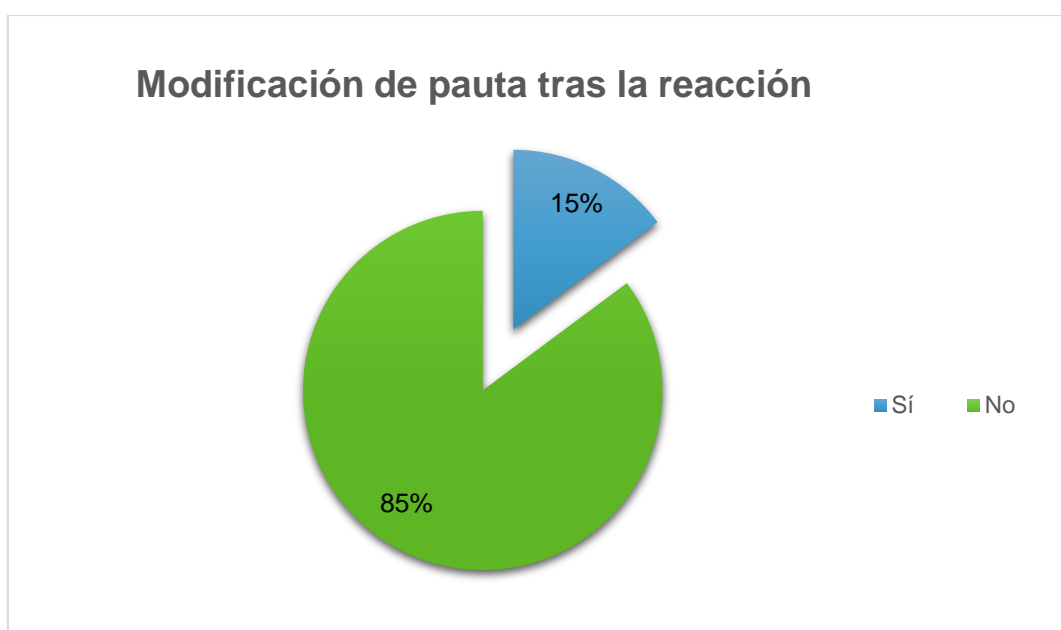


Descripción de las reacciones sistémicas

■ Grado I ■ Grado II ■ Grado III



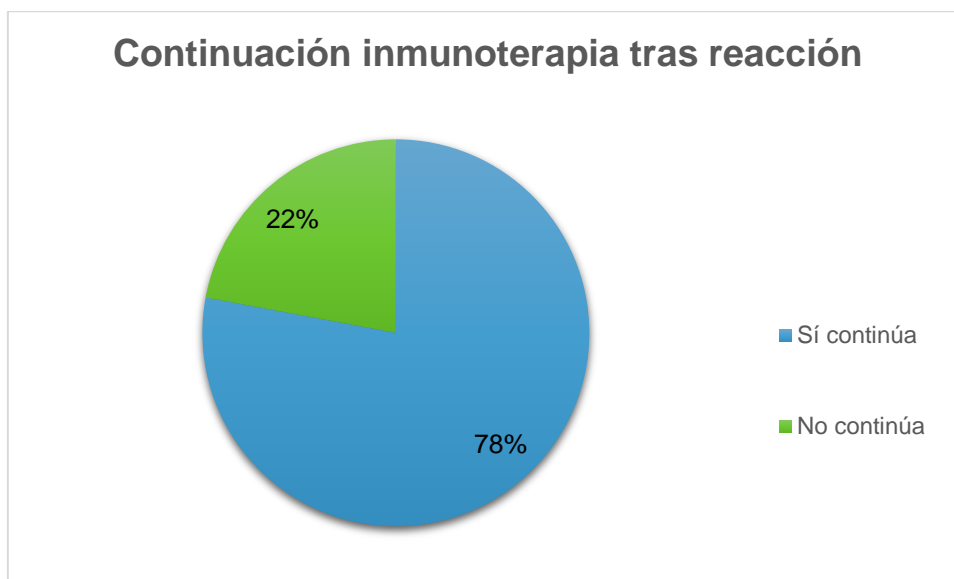
Tras el análisis de los datos de las reacciones adversas en inmunoterapia nos planteamos, cuál sería el impacto de las mismas, sobre los pacientes en cuanto a su voluntad de continuar con el tratamiento. Sobre este asunto en concreto, el 77.9% de los pacientes mantuvo su voluntad de continuar con inmunoterapia, y profundizando más sobre las condiciones de la continuación analizamos que 23 pacientes (85.2%) de los pacientes continuaron con la pauta sin modificación con respecto a la que había provocado la reacción, frente a 4 pacientes (14.8%) que si fue modificada la pauta en seguimiento de las recomendaciones de la EAACI.



El potencial riesgo y trascendencia de las reacciones locales y sistémicas no es semejante desde un punto de vista clínico, pero se quería analizar si la percepción es la misma por parte del paciente, y por eso se analizó de aquellos que continúan con inmunoterapia, cuáles habían presentado reacciones locales y cuáles sistémicas.

En este caso, tras una reacción local continúa con la inmunoterapia un 76% de los pacientes frente a 6 pacientes (24%) que abandonan el tratamiento o se cambia de extracto por este motivo.

Las reacciones sistémicas motivaron el abandono de dos pacientes (25%) frente a cuatro pacientes (75%) que a pesar de la reacción sistémica decidieron continuar con el tratamiento.

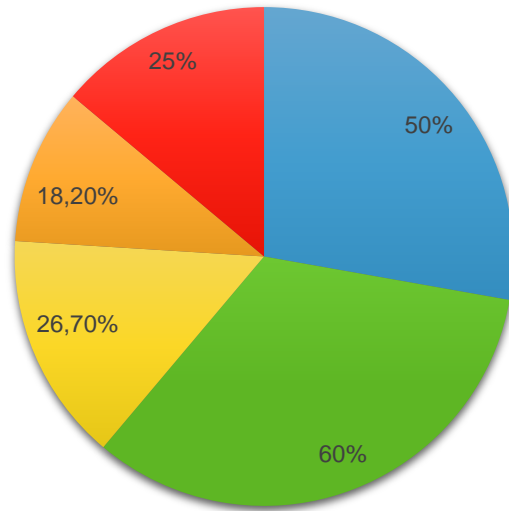


9.5. Reacciones locales según tratamiento

Del total de reacciones locales analizamos cuál es la distribución por los diferentes extractos. Con Allergovit 10.000 UT/ml se produjeron 7 reacciones locales del total de los 14 tratamientos lo que supone un 50% de los pacientes. Con Alustal 10IR/ml se produjeron 6 reacciones de un total de 10 tratamientos (60%). Con Avanz (30.0000 SQ+/ml y/o 8.000 SQ+/ml) en conjunto se registraron 4 reacciones locales de 15 tratamientos (26.7%) y en cuanto a los extractos polimerizados y despigmentados de Depigoid 1.000 DPP/ml provocaron 4 reacciones locales (18.2%) de un total de 22 pacientes, y con respecto a Depigoid DUO con 2.000 DPP/ml también se documentaron 4 reacciones locales pero en este caso en un total de 16 pacientes (25%).

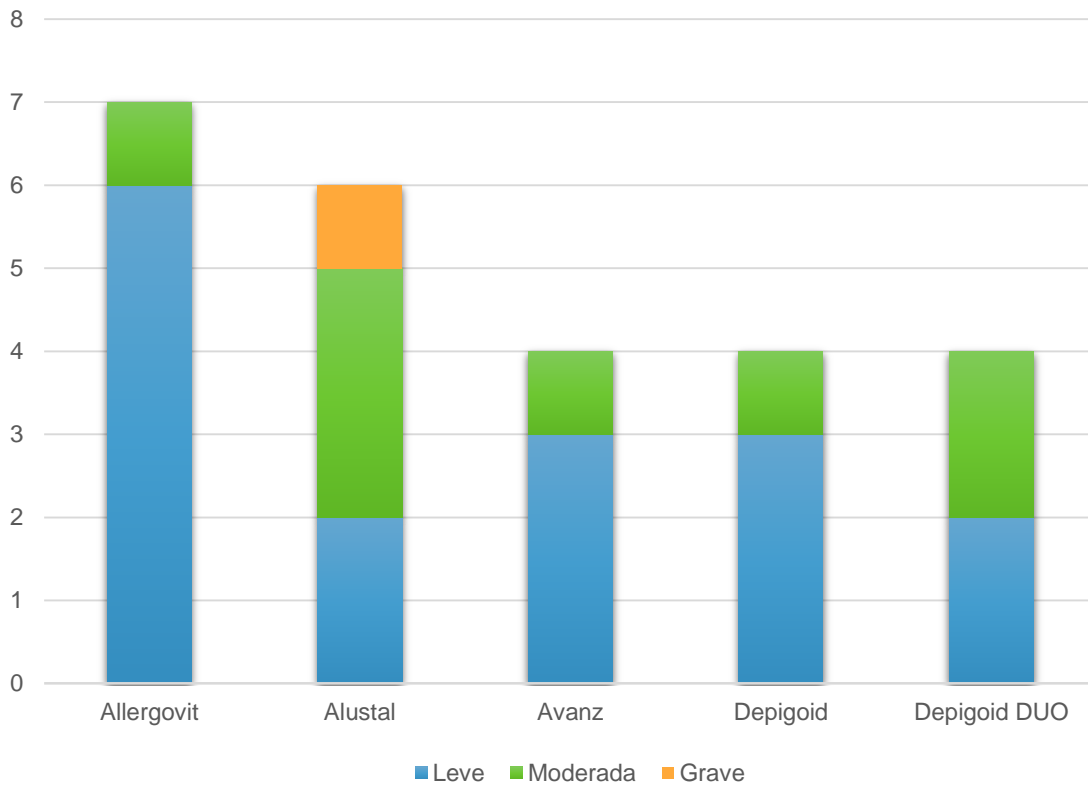
Pormenorizando en la gravedad de las reacciones locales con Allergovit el 85.7% fueron leves el 14.3% moderadas. Con Alustal las reacciones locales se distribuyeron en graves (16.7%), moderadas (50%) y leves (33.3%). Con los extractos de Avanz las reacciones leves fueron el 75% del total y el 25% se clasificaron como moderadas. Con Depigoid se observaron un 75% de reacciones leves y un 25% de moderadas y por último con Depigoid DUO se repartieron un 50% entre reacciones locales leves y moderadas.

Reacciones locales por tratamientos



■ Allergovit ■ Alustal ■ Avanz ■ Depigoid ■ Depigoid DUO

Clasificación reacciones locales por tratamientos



■ Leve ■ Moderada ■ Grave

9.6. Reacciones sistémicas según tratamiento

De las reacciones sistémicas recogidas, se distribuyeron en función de su grado y con qué extracto se produjeron, de esta forma los datos son los siguientes: Allergovit con 4 reacciones sistémicas, Grado I (25%), Grado II (25%) y grado III (50%) de las mismas.

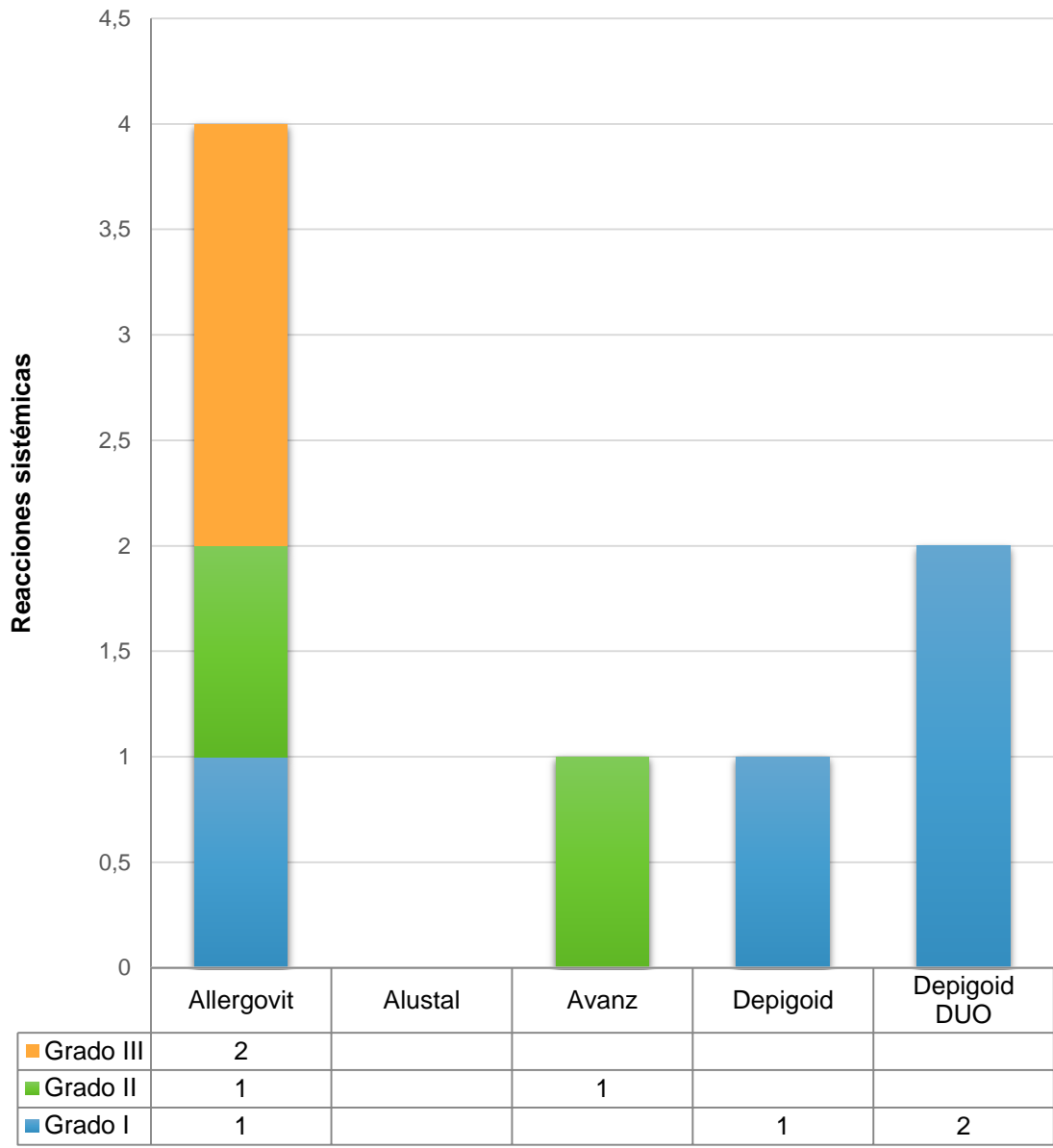
Con los extractos de Alustal no se recogió ninguna reacción sistémica.

Con los extractos de Avanz se documentó una reacción sistémica Grado II.

En el caso de Depigoid 1 caso de Grado I.

Con Depigoid DUO dos reacciones también ambas de Grado I.

Clasificación reacciones sistémicas



10. DISCUSIÓN

Desde la introducción de las pautas cluster cada vez más unidades de inmunoterapia las han incorporado a su quehacer diario, por lo que el análisis de los resultados suponen una plataforma de información para mejorar la práctica diaria.

Un 46.8% de los pacientes incluidos en el estudio tenía una clínica compatible con asma bronquial persistente aunque la mayoría presentaban sensibilización a gramíneas/olivo o solamente gramíneas, cuya exposición es estacional. La sensibilización concomitante a alérgenos perennes como epitelios, ácaros y hongos por sí mismo no son los únicos factores de persistencia de la clínica respiratoria, que en nuestra opinión también ocurre porque la alta exposición a pólenes en los meses de primavera que provoca una inflamación bronquial que predispone a exacerbaciones por infecciones respiratorias fuera de la estación polínica.

A pesar de que la sensibilización a *cupressaceas* se encuentra al alza en diferentes regiones de España en nuestro estudio solamente estaba presente en el 3.9% de los pacientes.

En el caso de la sensibilización a *Artemisa vulgaris* y *platanus acerifolia* destaca su presencia en el 26% y 37.7% respectivamente de los pacientes que pueden acontecer por reactividad cruzada por profilina.

El extracto de Alustal 10IR/ml es el que más reacciones locales provocó (60%) y de mayor intensidad con una de ellas catalogada como grave que relacionamos con los extractos depot adsorbidos en hidróxido de aluminio pero no recogimos ninguna reacción sistémica con este tipo de extracto, en el caso de Allergovit aunque se recogen reacciones locales en el 50% de los pacientes el 85% de ellas fueron leves. El extracto de menor número de reacciones locales fue con los polimerizados despigmentados de Depigoid con 18.2% de los casos.

Si apreciamos una diferencia, en los dos extractos despigmentados Depigoid 1.000 DPP/ml y Depigoid DUO 2.000 DPP/ml en cuanto a produciendo un número similar de reacciones locales en el caso del extracto de mayor potencia, éstas fueron de mayor intensidad.

Con los extractos de Allergovit de 10.000 UT/ml se produjeron el mayor porcentaje de reacciones sistémicas con un 28.6% y de ellas dos de grado III. El porcentaje más bajo de reacciones sistémicas también se produce con los extractos polimerizados despigmentados de Depigoid.

En cuanto a las modificaciones de pautas tras reacciones adversas en el caso de Depigoid no se realizó ninguna modificación de pauta para continuar con el tratamiento. Aunque en general con otros extractos se mantuvieron las pautas sin modificación salvo con Allergovit donde el 25%

de las pautas se modificaron para continuar con el tratamiento de inmunoterapia.

Con los datos presentados en nuestro estudio la presencia de reacciones locales con los extractos depot no se muestran como un factor de riesgo para tener reacciones sistémicas.

En el caso de los extracto modificados de Allergovit si parece mostrarse una relación entre las reacciones locales y las sistémicas aunque sería necesario un mayor número de pacientes para analizar estas tendencias.

En el análisis de las reacciones adversas, con respecto a los abandonos, del tratamiento con inmunoterapia observamos que las reacciones locales tienen el mismo porcentaje de culpabilidad de abandono, que las reacciones sistémicas, que a priori debían provocar una mayor percepción de gravedad a los pacientes para abandonar el tratamiento con un 25% de abandonos.

Todos los pacientes adultos se premedicaron con loratadina 10mg inmediatamente antes de la administración de la primera dosis de la pauta cluster y en la población pediátrica la premedicación se realizó con desloratadina en solución oral ajustada a peso.

Las principales guías europeas y americanas señalan el asma como factor de riesgo. En nuestro estudio reclutamos pacientes con clínica compatible con asma bronquial sin que esta circunstancia haya aumentado el número de reacciones sistémicas frente a estudio previos, probablemente porque el hecho de que todas las administraciones se realicen en nuestra Unidad de Inmunoterapia hace que de forma regular se pueda ajustar dosis de tratamiento de sus inhaladores de base o atender precozmente las reagudizaciones manteniendo un mejor control del asma bronquial.

Este estudio proporciona datos suficientes para señalar la seguridad de las pautas agrupadas en pacientes polisensibilizados que en muchas ocasiones son rechazados para inmunoterapia. Esta seguridad la avala la administración en unidades de inmunoterapia bajo supervisión directa de un especialista en alergología con la capacidad de identificar y tratar reacciones adversas.

Es una recomendación habitual, no iniciar el tratamiento de inducción de IT durante la temporada de exposición más alta a alérgenos salvo extractos polimerizados despigmentados Depigoid. En nuestro estudio se realizaron los inicios de forma aleatoria en cuanto al tipo de extracto, sin evitar las estaciones de polinización.

En varias publicaciones se hace referencia a que tener reacciones inmediatas sistémicas aumenta el riesgo de nuevas reacciones sistémicas, pero en nuestro estudio en el que disponemos también de los datos de las dosis de mantenimiento aunque no era objeto de esta tesis, si que hemos comprobado que solo un paciente de los que habían tenido reacciones sistémicas en la pauta agrupada ha mantenido en tres ocasiones más clínica de reacción sistémica tardía con broncoespasmo con el extracto de 10.000 UT/ml.

El uso de antihistamínicos como pretratamiento, durante la fase de inicio, reduce la frecuencia y gravedad de los efectos secundarios sistémicos (117) (Categoría de evidencia Ib), aunque se requieren estudios adicionales que aporten mayor peso a esta afirmación.

Un problema potencial es que el uso de pretratamiento antihistamínico puede enmascarar una reacción, que de otro modo daría lugar a una modificación de la dosis (118)

En los casos de las reacciones sistémicas más graves de grado II y grado III la reanudación de la pauta se realizó tras medicación de los pacientes con loratadina 10mg como realiza de forma habitual y se decidió añadir deflazacort 30mg antes de la administración.

En nuestro estudio se recogieron un total de 25 reacciones locales lo que supone un 32.5% de los pacientes aunque la mayoría de estas reacciones, un 64% se catalogaron como leves, un 32% como moderadas y sólo un 4% de graves. Es posible que el porcentaje alto de reacciones leves locales con el extracto depot pueda deber la administración de las dosis divididas en ambos brazos en el caso de los extractos depot que tradicionalmente asocian una mayor intensidad de las reacciones locales.

La búsqueda de palabras clave llevadas a cabo en internet relacionadas con las reacciones de las vacunas por la población general nos indica la preocupación que existe a los efectos adversos.

El hecho conocido de que cada vacuna tenga un método de estandarización diferente con sus propias unidades de medida dificulta el análisis comparativo entre ellas.

La medida del flujo respiratorio máximo mediante los medidores portátiles, constituye una de las herramientas más útiles y accesibles para valorar la función pulmonar. El flujo respiratorio máximo se alcanza en una maniobra de espiración forzada. Se consigue al haber espirado el 75%-80% de la capacidad pulmonar total dentro de los primeros 100ms de espiración forzada, expresada en litros/segundo o como porcentaje del valor de referencia.

Refleja el estado de la vías de gran calibre (119) y es un índice aceptado como medida independiente de la función pulmonar (120). Se tratan de aparatos, generalmente tubos, que en su interior tiene un pistón-muelle o de aspa que se mueve al aplicar un flujo de aire. En nuestro estudio las mediciones antes y después de cada administración se realizaron con Pico de Flujo control adulto LETI S.A. (CN 175927) y Pico de Flujo control LETI S.A. (CN 175919). En el caso de los adultos con mediciones entre 0-800 l/min y para los niños los de bajo flujo de 0-400 l/min, la precisión está dentro del 10% sobre el verdadero valor. Dentro de los estándares de uso, debe prestarse atención a la repetibilidad donde la diferencia entre dos maniobras no debe superar el 3% o 10 l/min y la reproducibilidad, asegurando que la variabilidad entre dos aparatos debe ser menor del 5% o 20 l/min.

Dado que no existen datos sobre la vida útil o sobre su calibración y no hay consenso sobre cuando debe ser sustituido un PF, una vez al año se realiza una validación de la exactitud frente a una espirometría y se realizó siempre que surgían dudas (121)

Las mediciones se realizaron siempre de pie con el indicador a cero mientras se sujeta el medidor en posición horizontal para realizar una inspiración máxima y cerrando los labios alrededor de la boquilla se realiza una espiración forzada de forma explosiva y lo más fuerte y rápido posible,

con cuidado de no bloquear el paso de aire con la lengua. Esta maniobra se realizaba tres veces anotando la mejor medida de las tres.

La medición de los PF de forma sistematizada en todas las dosis de cada paciente antes y después de cada administración supone un importante consumo de recursos no sólo en cuanto al tiempo del personal de enfermería sino también en términos de aumento de costes al proceso asistencial. En nuestro caso, la realización de PF no sirvió para predecir reacciones sistémicas pero si fue útil la monitorización de la respuesta a tratamiento. También mostró su utilidad para detectar inicialmente a los pacientes que a los que no se les debe poner la primera dosis, por tener una pérdida mayor del 20% de los valores de PF basales realizados previamente.

Limitaciones que encontramos en el uso del peak-flow podemos resumirlas en:

- No sustituye a una espirometría en la evaluación del paciente asmático.
- En algunos trabajos se detectan sobrelecturas de hasta 80 l/min en rangos medios (entre 300-400 l/min) e infralecturas en los rangos más altos (600-800 l/min).
- No es útil en los pacientes con EPOC y que realicen tratamiento con inmunoterapia.
- No mide alteraciones en las vías de pequeño calibre.
- Muy dependiente de la técnica por tanto a veces se muestra complicada de realizar en niños y ancianos que requieren más tiempo de entrenamiento.

La propia técnica de administración merece algún comentario, ya que depende de esta técnica, en parte un número importante de reacciones locales cuando no se cumple estrictamente la localización de la administración de la dosis en el tejido subcutáneo del brazo a unos 5-8 centímetros por encima del codo en la línea media de la cara posterior del brazo con un ángulo de 45° y bisel hacia arriba evitando el frotado o rascado de la zona. Tras la administración el paciente debe aguardar a la

espera 30 minutos en reposo y bajo observación, para posteriormente, pasado este tiempo ser evaluado de nuevo por el especialista comprobando de nuevo su pico de flujo máximo y reconociendo la zona de punción en búsqueda de posibles reacciones locales.

11. CONCLUSIONES

Usar extractos alérgicos controlados y estandarizados reduce el número y gravedad las reacciones adversas.

Las reacciones adversas son causa habitual de abandono de inmunoterapia, por lo que tanto las locales como sistémicas deben ser adecuadamente tratadas y prevenidas.

Además de los peak-flow sería recomendable disponer de espirómetros portátiles que complementen el estudio de la función respiratoria cuando existen limitaciones en el uso de los peak-flow.

Realizar de forma constante PF en la segunda dosis de los inicios de las pautas cluster no ha sido de utilidad para prevenir reacciones sistémicas con clínica bronquial porque algunas reacciones simétricas ocurrieron fuera del periodo de observación establecido de 30 min tras cada dosis administrada. Se necesitan directrices y procedimientos adecuados para el control de uso de premedicación

Es necesario adaptar la pauta de la inmunoterapia al alérgeno/alérgenos que la componen y a las características individuales de los pacientes como son los niveles de sensibilización o cantidad y/o tiempo de exposición ambiental.

El mayor número de reacciones locales registradas frente a otros estudios es porque todas las administraciones se realizan bajo nuestro control y cualquier incidencia es notificada y documentada. También influye que todas las pautas agrupadas se iniciaron con los viales de mayor potencia desde la primera dosis.

La recogida sistemática de los parámetros de seguridad de los extractos y variables del paciente permite conocer la incidencia y factores de riesgo implicados en las reacciones sistémicas.

Actuar sobre los parámetros de seguridad constituye un hecho capital para reducir el riesgo de reacción adversa por inmunoterapia.

Las pautas cluster son seguras en unidades de IT donde un alergólogo supervisa el proceso e identifica las reacciones potencialmente graves para su tratamiento precoz y ajusta la pauta a la situación clínica del paciente.

La unidad de IT es una herramienta útil para el profundo conocimiento de los factores de riesgo de reacciones adversas que permite reducir en la incidencia de reacciones y generar recomendaciones para otras unidades y centros de atención primaria en proyectos de calidad y continuidad asistencial.

Ninguna de las reacciones amenazó al vida del paciente y la IT puede considerarse un tratamiento seguro siguiendo los procedimientos de seguridad.

Las pautas cluster en pacientes de riesgo debe realizarse en UIT con un especialista entrenado. Los pacientes con cofactores de riesgo deben tener una vigilancia muy estrecha en la UIT.

La administración de los inicios debe realizarse en UIT ya que las reacciones que ocurren fuera de las mismas no son notificadas, ni controladas y suponen un riesgo potencial para el paciente.

Los resultados de este estudio arrojan datos para discutir la frecuencia de las reacciones locales en función del tipo de extracto y de las reacciones sistémicas.

Es bien conocido que las reacciones adversas son motivo de abandono de inmunoterapia.

Un conocimiento adecuado de las reacciones locales y/o sistémicas permitirán implementar nuevos protocolos para intentar disminuir la frecuencia de las mismas.

12. BIBLIOGRAFÍA

Para revisión de la literatura se ha consultado la base de datos de Medline ofrecida en internet por PubMed (National Library of Medicine, EEUU). Se realizó búsqueda mediante el sistema Thesaurus. También se han consultado bases de datos de Current Contents y Science Citation Index – Embase y la base de datos de Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC) y en los tratados de referencia en Alergología. También se han realizado búsquedas accesorias de las reseñas bibliográficas de los trabajos seleccionados. Se obtuvieron las revisiones sistemáticas sobre inmunoterapia de la fundación Cochrane.

1. Naclerio RM. Allergic rhinitis. *N Engl J Med* 1991;325:860-9
2. Rimpela AH, Savonius B, Rimpela MK, Haatela T. Asthma and allergic rhinitis among Finish adolescent in 1977-1991. *Scand J Soc Med*; 1995;23:60-5.
3. Ruby Pawankar, Stephen T, Holgate, G. Walter Canonica, Richard F. Lockey Michael S. Blaiss. *White Book on Allergy*. 2013 Update.
4. Oscar Barceló. Staliaformación. Madrid. 2014.

5. Didier A, Malling HJ, Worm M, Horak F, Sussman GL. Prolonged efficacy of the 300IR 5-grass pollen tablet up to 2 years after treatment cessation, as measured by a recommended daily combined score. *Clin Transl Allergy*. 2015 May 22;5:12.
6. Zidarn M, Košnik M, Šilar M, Bajrović N, Korošec P. Sustained effect of grass pollen subcutaneous immunotherapy on suppression of allergen-specific basophil response; a real-life, nonrandomized controlled study. *Allergy*. 2015 May;70(5):547-55.
7. Baatenburg de Jong A, Dikkeschei LD, Brand PL. Sensitization patterns to food and inhalant allergens in childhood: a comparison of non-sensitized, monosensitized, and polysensitized children. *Pediatr Allergy Immunol* . 2011;22:166–171.
8. Simoens S. The cost-effectiveness of immunotherapy for respiratory allergy: a review. *Allergy* 2012; 67: 1087–1105.
9. Cox L. Allergy immunotherapy in reducing healthcare cost. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015 Jun;23(3):247-54.
10. Carnés J, Iraola V, Fernández-Caldas E. Alérgenos. Módulo 3, Capítulo 8. En “Rinitis. Patología alérgica nasal”. Soler R, Til G. Editorial Luzán 2002. ISBN: 84-7989-133-5.
11. Subiza J, Jerez M, Jimenez JA, Narganes MJ, Cabrera M, Varela S et al. Allergenic pollen and pollinosis in Madrid. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;96:15-23.

12. Pauli G. Evolution in the understanding of cross-reactivities of respiratory allergens: The role of recombinant allergens. *Int Arch Allergy Immunol.* 2000;123: 183-95
13. Calderón M, Cardona V, Demoly P. on behalf of the EAACI 100 Years of Immunotherapy Experts Panel. One hundred years of allergen immunotherapy European Academy of Allergy and Clinical Immunology celebration: review of unanswered questions. *Allergy.* 2012; 67: 462–476.
14. Subiza J *et al.* Allergenic polleén and pollinos in Madrid. *J Allergy Clin Immunol.* 1995;96:15-23.
15. Davies RR, Smith IP. Forecasting the start and severity of the hay fever season. *Clin Allergy.* 1973;3:263-7.
16. Florido JF, González P, Sáenz de San Pedro B, Quiralte J, Arias JM, Peralta V, Ruiz L. High levels of Olea europea polleén and relación with clinical findings. *Int Arch Allergy Immunol.* 1999;119:133-7.
17. Connell JT. Quantitativa intranasal polleén challenge. Efect of daily polleén challenge, enviromental polleén exposure, and placebo challenge on the nasal membrane. *J Allergy.* 1968; 41:123-39.
18. Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken 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;109:251-6.

19. Purello-D´Ambrosio F, Gangemi S, Merendino RA, Isola S, Puccinelli P, Parmiani S, et al. Prevention of new sensitizations in monosensitized subjects submitted to specific immunotherapy or not. A retrospective study. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1295-302
20. Pajno GB, Barberio G, De LF, Morabito L, Parmiani S. Prevention of new sensitization in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1392-7
21. Ciprandi G, Incorvaia C, Frati F. Management of polysensitized patient: from molecular diagnostics to biomolecular immunotherapy. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015 Sep;11(9):973-6. 2015.
22. D.Barber, F de la Torre, F.Feo, F. Florido, P. Guardia, C.Moreno, J.Quiralte, M.Lombardero, M.Villalba, G.Salcedo, R.Rodriguez. Understanding patient sensitization profiles in complex pillen áreas: a molecular epidemiológica study. *Allergy* 2008;63:1550-1558.
23. Guía rápida para residentes Alergología. Tomás Chivato Pérez y Carlos Colás Sanz. Ed.Luzan S.A. 2009. ISBN: 978-84-7989-559-4. A.Burgos Montero, C.Segura Sánchez, I. Sánchez Ramos. Pag 69.
24. Valenta R. Lidholm J, NiederberV, Hayek B, Kraft D, Gro H. The recombinant allergen-based concept of component-resolved diagnostics and immunotherapy (CRD and CRIT). *Clin Exp allergy*. 1999; 29(7): 896-904.

25. Subiza J et al. *Rev. Esp. Alergol Inmunol Clin.* 1998; 13:45-48.
26. Luque Piñana V. *Estudio Observacional, Prospectivo y Transversal para Valoración de la Relevancia Clínica del Panalérgeno Profilina en pacientes polínicos polisensibilizados.* Universidad de Sevilla. 2011.
27. Morjaria JB, Caruso M, Rosalia E, Russo C, Polosa R. Preventing progression of allergic rhinitis to asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014 Feb;14(2):412.
28. F.Caballero Martínez. *Alergológica* 2005. Methodological Aspects and Sample Characteristics of her Study. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2009, Vol 19, suple:2-6.
29. Bostock J. Case of periodical affection of the eyes and chest. *Med Chir Trans* 1819;10:161.
30. Curtis HH. The immunizingeure of hay fever. *Med News* 1900;77:16.
31. Lowenstein et al. *Current Allergy and Asthma Reports.* 2001.
32. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Alerten immunotherapy: apartase parapete second update. *J Allergy Clin Immunol.* 2007 Sep;120(3suppl).Review
33. Durham SR, Till SJ. Immunologic changes associated with allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:157-64

34. Norman PS. Immunotherapy: 1999-2004. *J allergy Clin Immunol* 2004; 113:1013-23.
35. Moingeon P, Batard T, Fadel R, Frati F, Sieber J, Van Ol. Immune mechanism of allergen-specific sublingual immunotherapy. *Allergy*. 2006;61:151-65.
36. Till SJ, Francis JN, Nouri-Aria K, Durham SR. Mechanisms of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113:1025-34
37. Mothes N, Heinzkill M, Drachemberg KJ, Sperr WR, Krauth MT, Majlesi Y et al. Allergen-specific immunotherapy with a monophosphoryl lipid A-adjuvanted vaccine: reduced seasonally boosted immunoglobulin E production and inhibition of basophil histamine release by therapy-induced blocking antibodies. *Clin Exp Allergy*. 2003. 33:1198-208.
38. Hakansson L, Heinrich C, Rak S, Venge P. Activation of B-lymphocytes during pollen season. Effect immunotherapy. *Clin Exp Allergy*.1998;28:791-8.
39. Daron M, Malbec O, Latour S, Arock M, Fridman WH. Regulation of high-affinity IgE receptor-mediated mast cell activation by murine low-affinity IgG receptors. *J Clin Invest*. 1995;95:577-85.
40. Gardner LM, Thien FC, Douglass JA, Rolland JM, O'Hehir RE. Induction of T "regulatory" cells by standardized house dust mite immunotherapy: an increase in CD4+ CD25+ interleukin-10+ T cells

- expressing peripheral tissue trafficking markers. *Clin Exp Allergy*. 2004;34:1209-19.
41. Blaser K, Akdis CA. Interleukin-10, T regulatory cells and specific allergy treatment. *Clin Exp Allergy*. 2004;34:328-31.
42. Zidarn M, Kosnik M, Silar M, Bajrovic N, Korosec P. Sustained effect of grass pollen subcutaneous immunotherapy on suppression of allergen-specific basophil response; a real-life, nonrandomized controlled study. *Allergy*. 2015; 70: 547–555.
43. LB.Bacharier, A.Boner, KH.Carlsen, PA.Eigenmann, T.Frischer, M.Götz, PJ.Helms *et al*. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: Practall consensus report. Review article. *Allergy*. 2008;63:5-34.
44. C. Pitsios, P. Demoly, M. B. Bilò, R. Gerth van Wijk, O. Pfaar, G. J. Sturm, P. Rodriguez del Rio, M. Tsoumani, R. Gawlik, G. Paraskevopoulos, F. Ruëff, E. Valovirta, N. G. Papadopoulos and M. A. Calderón. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy*. Volume 70, Issue 8, August 2015, Pages: 897–909.
45. Durham. Extracts with a single-allergen in monosensitized patients. *New England Journal of Medicine*. 1999; 341:468.
46. Adkinson. Extracts with multiple allergens in polysensitized patients . *New England Journal of Medicine*. 1997;336:324.

47. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. Moises A Calderon, Bernadette Alves, Mikila Jacobson, Brian Hurwitz, Aziz Sheikh, Stephen Durham. 2007. the Cochrane Library.
48. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy*. 2007;62:943–948.
49. Durham SR, Emminger W, Kapp A, Colombo G, de Monchy JG, Rak S et al. Long-term clinical efficacy in grass pollen induced rhinoconjunctivitis after treatment with SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:131–138
50. Didier A, Worm M, Horak F, Sussman G, de Beaumont O, Le Gall M et al. Sustained 3-year efficacy of pre- and coseasonal 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in patients with grass pollen-induced rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:559–566.
51. Didier A, Horak F, Worm M, Melac M, de Beaumont O, Montagut A et al. Long-term clinical efficacy of a 5-grass pollen sublingual immunotherapy tablet in adults with grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis. Presented at the 30th Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Istanbul, Turkey 11–15 June 2011.

52. Lockey RF, Benedict LM, Turkeltaub PC, Bukantz SC. Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST). *J Allergy Clin Immunol*. 1987 Apr;79(4):660-77.
53. Epstein TG, Liss GM, Murphy-Berendts DI. AAAAI/ACAAI surveillance study of subcutaneous immunotherapy, years 2008-2012: an update on fatal and nonfatal systemic allergy reactions. *J Allergy Immunol Pract*. 2014 Mar-Apr;2(2):161-7.
54. Moreno C, Cuesta-Herranz J, Fernández-Tavora L, Álvarez-Cuesta E. Immunotherapy Committee. Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. Immunotherapy safety: a prospective multicentric monitoring study of biologically standardized therapeutic vaccines for allergic diseases. *Clin Exp Allergy*. 2004 Apr;34(4):527-31
55. Hejjaoui A, Ferrando R, Dhivert H, Michel FB, Bousquet J. Systemic reactions occurring during immunotherapy with standardized pollen extracts. *J Allergy Clin Immunol*. 1992 May;89(5):925-33
56. Moreno C, Fernández-Távora L, Vidal C, Justicia JL, Guerra F. A prospective study of the safety of cluster immunotherapy with aqueous pollen extracts. *Allergol Immunol Clin*. 2001; 16: 95-101.
57. C Moreno *et al*. Assistential profile of a cluster immunotherapy Schedule with aluminium hydroxide-adsorbed pollen extracts. *Alergol Immunol Clin*. 2001;16:282-290.

58. Sánchez C, Fernández-Tavora L, Serrano P, Guerra F, Justicia JL.
Safety of three regimens for the build-upphase of subcutáneos
immunotherapy in allergic patients receiving a standardized extract of
grass and olive pollen adsorbed on aluminium hydroxide. *Allergy
Medical departament of Stallergenes*. 2008.
59. S.Echechipía, BE.García, MT Aldunate, B.Gómez, E.Lasa, AI Tabar.
Immunotherapy with grouped doses. *Anales Sis San Navarra*. v26
supl2. 2003.
60. Fernández-Távora L, García D. Immunoterapia cluster con extractos de
pólenes: estudios de tolerancia, cambios inmunológicos y eficacia
clínica. *Rev Esp Alergol Immunol Clin*. 1991; 6:68-74.
61. Cox L, James T.Li, Harold Nelson, Richard Lockey. Allergen
immunotherapy: A practice parameter second update..*J Allergy Clin
Immunol*. Sep 2007; Vol120.3;25-85
62. P Guardia, C Moreno, JL Justicia, J Conde, M Cimarra, F Guerra, C
Martínez-Cócera, MA Gonzalo-Garijo, R Pérez Calderón, T González-
Quevedo, M Sánchez-Cano, J Vigaray, S Acero, R Blanco, S Martín, F
de la Torre. *Allergol Immunopathol*. 2004;32:271-7.
63. Justicia JL, Barasona MJ, Serrano P, Moreno C, Guerra F. Predicting
patients at high-risk of systemic reactions to cluster alerten
immunotherapy: a pilot prospective observational study. *J Investig
Allergol Clin Immunol*. 2007;17(6):386-92.

64. L. Winther, J. Arnved, HJ.Malling, H,Nolte, H. Mosbach. Side-effects of allergen-specific immunotherapy. A prospectiva muto-centre study. March 2006. *Clin Exp Allergy*. Volume 36, Issue 3 254–260.
65. M. Casanovas, Martín R, Jiménez C, Caballero R, E. Fernández-Caldas. Safety of an Ultra-rush Immunotherapy build-up schedule with therapeutics vaccines containing depigmented and polymerized allergen extracts. *Int Arch Allergy Immunol* 2006: 139: 153-158.
66. M. Casanovas, R Martín, C.Jiménez, R.Caballero, E. Fernández-Caldas. Safety of immunotherapy with therapeutics vaccines containing depigmented and polymerized allergen extracts. *Clinical and Experimental Allergy*. 2007, 37 434-440.
67. C.Moreno, Blanca Saenz de San Pedro, C. Millán, C.Panizo, S.Marin. Study explorador of tolerability and immunological effect of a short up-dosing immunotherapy phase with a standardised allergen extract deiderived from polen of *Olea Europaea*. *Clim and transnacional Allergy*. 2015 5:27.
68. M-Casanovas, J.Sastre, M.Fernández-Nmieto, M.Lluch, J.Carnés, E.Fernández-Caldas. Double-blind study of tolerability and antibody production of unmodified and chemically modified allergen vaccines of *Phleum pratense*. *Clinical and Experimental Allergy*. Vol 35;(10):1377-1383.

69. Borchers AT, Keen CL, Gershwin ME. Fatalities following allergen immunotherapy. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2004;27:147-58.
70. Iglesias-Cadarso A, Hernandez-Weigand P, Reano M, Herrera I, Sánchez-Morillas L, Pérez-Pimiento A. A prospective safety study of allergen immunotherapy in daily clinical practice. *Allergol Immunopathol.* 2004;32:278-83.
71. Kartal O, Gulec M, Caliskaner Z, Musabak U, Sener O. Safety of subcutaneous immunotherapy with inhalant allergen extracts: a single-center 30-year experience from Turkey. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2015 Jun;37(3):280-6.
72. L.Cox, Larenas-Lindemann D, Lockey RF, Passalacqua G. Speaking the same language: The World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System. *J Allergy Clin Immunol.* 2010. Mar;125(3): 569-74.
73. Pfaar O, Sager A, Robinson DS. Safety and effect on reported symptoms of depigmented polymerized allergen immunotherapy: a retrospective study of 2927 paediatric patients. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015 May;26(3):280-6.
74. Reid MJ, Lockey Rf, Turkeltaub PC, Platts-Mills TA. Survey fatalities from skin testing and immunotherapy 1985-1989. *J Allergy Clin Immunol.* 1993;92:6-15.

75. Tabar AI, Garcia BE, Rodriguez A, Olaguibel JM, Muro MD, Quirce S.
A prospective safety-monitoring study of immunotherapy with
biologically standardized extracts. *Allergy*. 1993;48:4850-3.
76. Moreno C, Cuesta-Herranz J, Fernández-Tavora L, Álvarez-Cuesta E.
Immunotherapy safety: a prospective multi-centric monitoring study of
biologically standardized therapeutic vaccines for allergic diseases. *Clin
Exp Allergy*. 2004;34:527-31.
77. Tabar AI, Garcia BE, Rodriguez A, Olaguibel JM, Muro MD, Quirce S.
A prospective safety-monitoring study of immunotherapy with
biologically standardized extracts. *Allergy*. 1993;48:4850-3
78. Jensen-Jarolim E. Aluminium in Allergies and Allergen
immunotherapy. *World Allergy Organ J*. 2015 Feb 28;8(1):7
79. Stewart GE, Lockey RF. Systemic reactions from allergen
immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 1992;90:567-78.
80. Llonart R, García-Patos V, Cerdá M, Alomar A, Olivé A, Cistero-
Bahima A. Sensibilización a aluminio en pacientes con inmunoterapia.
Rev Esp Alergol Inmunol Clin. 1990;5:93-95.
81. Hindsen M. Contact allergy to aluminium in patients hyposensitized
with aluminium-containing hyposensitizing extracts. *Contact
Dermatitis*. 2005;53:301-2.

82. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;102:558-62.
83. Committee of safety of Medicines. Desensitizing vaccines. *Br Med J.* 1986;293:948.
84. Lockey RF, Benedict LM, Turkeltaub Pc, Bukantz SC. Fatalities from immunotherapy and skin testing. *J Allergy Clin Immunol.* 1987;79:660-77.
85. Reid MJ, Lockey Rf, Turkeltaub PC, Platts-Mills TA. Survey fatalities from skin testing and immunotherapy 1985-1989. *J Allergy Clin Immunol.* 1993;92:6-15.
86. Umetsu, Hahn JS, Pérez-Atayde AR, Geha RS. Serum sickness triggered by anaphylaxis: a complication of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1985;76:713-8.
87. Phanuphak P, Kohler PF. Onset of polyarteritis nodosa during allergy hyposensitization treatment. *Am J Med.* 1980;68:479-485.
88. Quirce S, Fernández RM, Losada E, de la HB, Fraj J, Álvarez CE. Recurrent pericarditis: a rare complication of allergen immunotherapy. *Allergy.* 1992;47:343-5.
89. Karakaya G, Sahin S, Fuat KA. Erythema multiforme: As a complication of allergen-specific immunotherapy. *Allergol Immunophol* 2001;29:276-8.

90. Levinson AI, Summers RJ, Lawley TJ, Evans R, Frank MM. Evaluation of the adverse effects of long-term hyposensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1978;62:109-14.
91. Emilio Álvarez-Cuesta, Jean Bousquet, Walter Canonica, Stephen Durham, Hans-Jorgen Malling, Erkka Valovirta. EAACI Immunotherapy Task Force. *Allergy*. 2006; 61 (suppl.82): 1-20
92. I.Sánchez Ramos, A. de la Calle Toral, M.Pacheco Jiménez, J.Sánchez Carvajal, José Conde Hernández. Inmunoterapia. Bases y manejo práctico. Ed. Laboratorios LETI. Capítulo 6. Seguridad de la inmunoterapia. 1ª Edición. Dic 2009. ISBN: 978-84-691-9182-8.
93. Hejjaoui A, Ferrando R, Dhivert H, Michel FB, Bousquet J. systemic reactions occurring during immunotherapy with standardized pollen extracts. *J Allergy Clin Immunol*. 1992;89:925-33.
94. Berchtold E, Maibach R, Muller U. Reduction of side effects from rush-immunotherapy with honey bee venom by pretreatment with terfenadine. *Clin Exp Allergy*. 1992;22:59-65.
95. Arseneau AM, Nesselroad TD, Dietrich JJ, Moore LM, Nguyen S, Hagan LL, Tankersley MS. A 1-day imported fire ant rush immunotherapy schedule with and without premedication. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013 Dec;111(6):562-6
96. Nielsen L, Johnsen CR, Mosbech H, Poulsen LK, -mailling HJ. Antihistamine premedication in specific cluster immunotherapy: a

- double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 1996: 1207-13.
97. Alfredo Iglesias Cadarso. Estudio sobre la incidencia y factores de riesgo de reacciones sistémicas por inmunoterapia subcutánea alérgeno-específica. Universidad Autónoma de Madrid. Facultad de Medicina. 2008. Inmunoterapia - Factores de riesgo - Tesis doctorales
98. Calabria CW(1), Stolfi A, Tankersley MS. The REPEAT study: recognizing and evaluating periodic local reactions in allergen immunotherapy and associated systemic reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011 Jan;106(1):49-53.
99. Coop CA. Local reactions from subcutaneous allergen immunotherapy. *Immunotherapy*. 2013 Dec;5(12):1339-45.
- 100.** Werfel T, Asero R, Ballmer-Weber BK, Beyer K, Enrique E, Knulst, AC, Mari A, Muraro A, Ollert M, Poulsen LK, Vieths S, Worm, M, Hoffmann-Sommergruber K. Position paper of the EAACI: food allergy due to immunological cross-reactions with common inhalant allergens. *Allergy*. 2015 Sep;70(9):1079-90.
101. Tankersley MS. How should allergists deal with local reactions to allergen immunotherapy?. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011 Apr;11(2):115-21.

102. Calabria CW, Coop CA, Tankersley MS. The LOCAL Study: Local reactions do not predict local reactions in allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Oct;124(4):739-44.
103. Roy SR, Sigmon JR, Olivier J, Moffitt JE, Brown DA, Marshall GD. Increased frequency of large local reactions among systemic reactors during subcutaneous allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007 Jul;99(1):82-6.
104. Kelso JM. The rate of systemic reactions to immunotherapy injections is the same whether or not the dose is reduced after a local reaction. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004 Feb;92(2):225-7.
- 105.** Marek Jutel, Ioana Agache, Sergio Bonini, A, Wesley Burks, Moises Claderon, Walter Canonica, Linda Cox et al. Position paper. International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. Sep 2015. vol116(3);556-568.
106. I. Sánchez Ramos, A. de la Calle Toral, M. Pacheco Jiménez, J Sánchez Carvajal, José Conde Hernández. Inmunoterapia Bases y manejo práctico. 1ª ed 2009. Capítulo 6 Seguridad de la inmunoterapia. ISBN 978-84-691-9182-8
107. Senti G, Johansen P, Kundig TM. Intra- lymphatic immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009;9:537–543.

108. Senti G, Graf N, Haug S, Ruedi N, von Moos S, Sonderegger T et al. Epicutaneous allergen administration as a novel method of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:997–1002.
109. Valenta R, Niespodziana K, Focke-Tejkl M, Marth K, Huber H, Neubauer A et al. Recombinant allergens: what does the future hold?. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:860–864.
110. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens: some concerns. Sekerel BE, Sahiner UM, Bousquet J, Demoly P, Zuberbier T, Carlsen KH, Wickman M. *Allergy.* 2012 Mar;67(3):442.
111. Ishizaka K, Ishizaka T. Identification of gamma-E-antibodies as a carrier of reaginic activity. *J Immunol.* 1967;99:1187-1198.
112. Johansson SG, Bennich H, Foucard T. Quantification of IgE antibodies and allergens by the radioallergosorbent test, RAST. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1973;45:55-56.
113. Hoffman Dr. Estimation of serum IgE by an enzyme-linked immunoabsorbent assay (ELISA). *J Allergy Clin Immunol.* 1973;51:303-307.
114. Valenta R, Kraft D. From allergen structure to new forms of allergen-specific immunotherapy. *Curr Opin Immunol.* 2002; 14:718-27.
115. Moreno C, Martinez de Quesada J, Lombardero M. ¿Mejora la indicación de inmunoterapia el diagnóstico por componentes? *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011; 21 (supl 4):134.

116. Orovitg A, Guardia P, Barber D, de la Torre F, Rodriguez R, Villalba M, Salcedo G, Monteseirin J, Conde J. Enhanced Diagnosis of Pollen Allergy Using Specific Immunoglobulin E. Determination to Detect Major Allergens and Panallergens. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011; 21:253-259.
117. Malling H-J. Minimising the risks of allergen-specific injection immunotherapy. *Drug Saf* 2000;23:323–332.
118. Nielsen L, Johnsen ER, Mosbech H, Poulsen LK, Malling H-J. Antihistamine premedication in specific cluster immunotherapy: a double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:1207–1213.
119. López Guillén A, Marqués Amat L. Uso de los medidores del flujo espiratorio máximo (FEM) en el asma. *Arch Bronconeumol*. 1994.
120. National Heart, Lung and Blood Institute. National Asthma Education Program: expert panel report: guidelines for diagnosis and management of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1991; 88:425-534.
121. Miller MR, Dickinson SA, Hitchings DJ. The accuracy of portable expiratory meters. *Thorax*. 1992; 47: 904-9.

13. ANEXOS

13.1. Cuaderno de recogida de datos

Cartillas de registro aseguran la recogida de datos sobre las dosis administradas, registros de picos-flujo y acontecimientos adversos en el contexto de la administración de las dosis, así mismo, constituyen una adecuada herramienta de comunicación entre el alergólogo y resto de especialistas. Desde el punto de vista legal supone una evidencia escrita de la actuación médica que seguimos en el paciente.



| Vial | DOSIS* | Fecha dd/mm/aa | Brazo der/izq | PEF | | Reacción Local | | Reacción Sistémica | Incidencias |
|------|--------|-------------------|------------------|-------|---------|----------------|--------|--------------------|-------------|
| | | | | antes | después | Precoz | Tardía | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |

13.2. Consentimiento informado administración de inmunoterapia

| | |
|---|---|
| NOMBRE: _____ _____ TIPO DE VACUNA: _____ _____ COMPOSICIÓN: _____ _____ | <p style="text-align: center;">UNIDAD DE ALERGOLOGÍA E INMUNOTERAPIA</p> <p style="text-align: center;">INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE, (O RESPONSABLE DE ÉSTE), EN TRATAMIENTO CON VACUNAS ALERGÉNICAS.</p> <p>1. Las vacunas alérgicas son el único tratamiento específico capaz de modificar el curso natural de algunas enfermedades alérgicas. El tratamiento con vacunas consta de dos fases:</p> <ul style="list-style-type: none">- Fase de inicio: Se aplicarán dosis crecientes hasta alcanzar las dosis óptima terapéutica.- Fase de mantenimiento: Dosis mensuales durante 3 o 5 años aproximadamente en función de la evolución de la enfermedad. <p>2. La administración de extractos alérgicos no está totalmente exenta de riesgos, como ocurre con otros medicamentos. Puede producir reacciones locales alrededor de la zona de la inyección y más raramente reacciones generales.</p> <p>3. Siempre deben aplicarse en un centro médico; Nunca en el domicilio del paciente.</p> <p>4. Para la aplicación de la dosis el paciente debe estar en situación estable, no debe presentar ninguna de las siguientes situaciones la semana previa a la aplicación de la misma:</p> <ul style="list-style-type: none">- Síntomas bronquiales: tos intensa, "pitos" en el pecho o sensación de ahogo; infección de vías respiratorias (catarro). Necesidad de medicación de "rescate" (broncodilatadores): Ventolin®, Terbasmin®, Serevent®, Oxis®,....- Fiebre, afección cutánea severa. Hepatitis, tuberculosis activa u otro proceso infeccioso similar.- Haber recibido vacuna con virus vivos. |
|---|---|

13.3. Limitaciones del estudio

Este estudio presenta varias limitaciones. Inicialmente la población estudiada tiene unas características determinadas a pesar de que se ha intentado que sea lo más representativa de los perfiles de sensibilización polínica de nuestra zona.

Inherente a la práctica médica se produce un sesgo de selección en la prescripción de inmunoterapia en algunos perfiles de sensibilización o en niños.

En la actualidad nuestro reto cotidiano es mejorar en los diagnósticos para poder practicar una inmunoterapia más eficaz y segura sobre nuestros pacientes.

Cuando el paciente se vacuna se revisa al paciente y se ajusta su tratamiento en caso necesario lo que influye en la buena evolución clínica del paciente y por ende en la seguridad de las próximas dosis, esta apreciación refuerza nuestra idea de que el seguimiento de los pacientes, al menos con clínica compatible con asma bronquial se debe realizar en unidades de inmunoterapia.

Algunos de los pacientes polisensibilizados prick test que fueron sometidos a diagnóstico molecular fueron definidos como sensibilizaciones genuinas de dos alérgenos.

15. ÍNDICE DE TABLAS

Descripción de la muestra

| | | Total pacientes (n=77) |
|------------------|------------------------|-----------------------------------|
| <hr/> | | |
| Sexo | | |
| Total no-missing | n | 77 |
| Mujer | n (%) | 29 (37.7%) |
| Varón | n (%) | 48 (62.3%) |
| Missing | n | 0 |
| | | |
| Edad (años) | | |
| | n | 77 |
| | Media (Desv. estándar) | 26.9 (10.0) |
| | Mediana (Q1, Q3) | 25.0 (21.0, 35.0) |
| | Min, Max | 7, 47 |
| | Missing | 0 |

Descripción del diagnóstico clínico

| | | Total pacientes (n=77) |
|-------------------|-------|-----------------------------------|
| Asma | | |
| Total no-missing | n | 77 |
| Intermitente | n (%) | 41 (53.2%) |
| Persistente | n (%) | 36 (46.8%) |
| Missing | n | 0 |
| Rinoconjuntivitis | | |
| Total no-missing | n | 77 |
| Sí | n (%) | 77 (100.0%) |
| Missing | n | 0 |

Potencia de la inmunoterapia administrada

| | | Total pacientes (n=77) |
|------------------|-------|-----------------------------------|
| Dosis-potencia | | |
| Total no-missing | n | 77 |
| 10.000UT/ml | n (%) | 14 (18.2%) |
| 10IR/ml | n (%) | 10 (13.0%) |
| 1.000DPP/ml | n (%) | 21 (27.3%) |
| 2.000DPP/ml | n (%) | 17 (22.1%) |
| 30.000SQ+/ml | n (%) | 10 (13.0%) |
| 8,000SQ/ml | n (%) | 5 (6.5%) |
| Missing | n | 0 |

Descripción del diagnóstico alergológico

| | | Total pacientes (n=77) |
|------------------|----------|---------------------------|
| <hr/> | | |
| Gramíneas | | |
| Total no-missing | n | 77 |
| Sí | n (%) | 77 (100.0%) |
| Missing | n | 0 |
| Olivo | | |
| Total no-missing | n | 77 |
| No | n (%) | 14 (18.2%) |
| Sí | n (%) | 63 (81.8%) |
| Missing | n | 0 |

Total pacientes
(n=77)

Phleum

| | | |
|------------------|----------|------------|
| Total no-missing | n | 77 |
| No | n (%) | 1 (1.3%) |
| Sí | n (%) | 76 (98.7%) |
| Missing | n | 0 |

Profilina

| | | |
|------------------|----------|------------|
| Total no-missing | n | 77 |
| No | n (%) | 18 (23.4%) |
| Sí | n (%) | 59 (76.6%) |
| Missing | n | 0 |

Total pacientes
(n=77)

Plátano sombra

| | | |
|------------------|----------|------------|
| Total no-missing | n | 77 |
| No | n (%) | 48 (62.3%) |
| Sí | n (%) | 29 (37.7%) |
| Missing | n | 0 |

Artemisia

| | | |
|------------------|----------|------------|
| Total no-missing | n | 77 |
| No | n (%) | 57 (74.0%) |
| Sí | n (%) | 20 (26.0%) |
| Missing | n | 0 |

**Total pacientes
(n=77)**

Ácaros

| | | |
|------------------|----------|------------|
| Total no-missing | n | 77 |
| No | n (%) | 54 (70.1%) |
| Sí | n (%) | 23 (29.9%) |
| Missing | n | 0 |

Alternaria

| | | |
|------------------|----------|------------|
| Total no-missing | n | 77 |
| No | n (%) | 71 (92.2%) |
| Sí | n (%) | 6 (7.8%) |
| Missing | n | 0 |

| | | Total pacientes |
|------------------|----------|------------------------|
| | | (n=77) |
| Ciprés | | |
| Total no-missing | n | 77 |
| No | n (%) | 74 (96.1%) |
| Sí | n (%) | 3 (3.9%) |
| Missing | n | 0 |
| Epitelios | | |
| Total no-missing | n | 77 |
| No | n (%) | 68 (88.3%) |
| Sí | n (%) | 9 (11.7%) |
| Missing | n | 0 |

Tratamientos con inmunoterapia

| | | Total pacientes (n=77) |
|------------------|-------|---------------------------|
| Tratamiento | con | |
| inmunoterapia | | |
| Total no-missing | n | 77 |
| Allergovit | n (%) | 14 (18.2%) |
| Alustal | n (%) | 10 (13.0%) |
| Avanz | n (%) | 15 (19.5%) |
| Depigoid | n (%) | 22 (28.6%) |
| Depigoid DUO | n (%) | 16 (20.8%) |
| Missing | n | 0 |

Total pacientes
(n=77)

Composición

| | | |
|--------------------------|-------|------------|
| Total no-missing | n | 77 |
| 3 Gramíneas | n (%) | 2 (2.6%) |
| 3 Gramíneas/olivo | n (%) | 5 (6.5%) |
| alustal 3Gramíneas/olivo | n (%) | 1 (1.3%) |
| alustal 5 gramíneas | n (%) | 1 (1.3%) |
| cynodon-phleum | n (%) | 1 (1.3%) |
| gramíneas | n (%) | 20 (26.0%) |
| gramíneas/olivo | n (%) | 46 (59.7%) |
| olivo | n (%) | 1 (1.3%) |
| Missing | n | 0 |

| | | Total pacientes |
|------------------------------|------------------------|------------------------|
| | | (n=77) |
| Tiempo | en | 77 |
| inmunoterapia (meses) | | |
| | Media (Desv. estándar) | 19.7 (12.8) |
| | Mediana (Q1, Q3) | 17.0 (10.0, 24.0) |
| | Min, Max | 0, 61 |
| | Missing | 0 |

Presenta reacción local

y/o sistémica

| | | |
|------------------|-----|------------|
| Total no-missing | n | 77 |
| No | n | 50 (64.9%) |
| | (%) | |
| Sí | n | 27 (35.1%) |
| | (%) | |
| Missing | n | 0 |

Presenta reacción local

| | | |
|------------------|-----|------------|
| Total no-missing | n | 77 |
| No | n | 52 (67.5%) |
| | (%) | |
| Sí | n | 25 (32.5%) |
| | (%) | |
| Missing | n | 0 |

Presenta reacción sistémica

| | | |
|------------------|----------|------------|
| Total no-missing | n | 77 |
| No | n (%) | 69 (89.6%) |
| Sí | n (%) | 8 (10.4%) |
| Missing | n | 0 |

Reacción local

| | | |
|------------------|----------|------------|
| Total no-missing | n | 25 |
| Grave | n (%) | 1 (4.0%) |
| Leve | n (%) | 16 (64.0%) |
| Moderada | n (%) | 8 (32.0%) |
| Missing | n | 52 |

Reacción sistémica

| | | |
|------------------|-----|-----------|
| Total no-missing | n | 8 |
| Grado I | n | 4 (50.0%) |
| | (%) | |
| Grado II | n | 2 (25.0%) |
| | (%) | |
| Grado III | n | 2 (25.0%) |
| | (%) | |
| Missing | n | 69 |

**Continúa con la
inmunoterapia**

| | | |
|--|-------|------------|
| Total no-missing | n | 77 |
| Continúa con inmunoterapia | n (%) | 60 (77.9%) |
| No continúa con inmunoterapia | n (%) | 17 (22.1%) |
| Missing | n | 0 |

¿Se modifica la pauta?

| | | |
|------------------|-------|-------------|
| Total no-missing | n | 27 |
| No | n (%) | 23 (85.2%) |
| Sí | n (%) | 4 (14.8%) |
| Missing | n | 50 |

Reacciones locales y sistémicas

| | | No | Sí |
|--|-------|------------|------------|
| Continua con la inmunoterapia según presenta reacción local y/o sistémica | | | |
| Total no-missing | n | 50 | 27 |
| Continua con inmunoterapia | n (%) | 39 (78.0%) | 21 (77.8%) |
| No continua con inmunoterapia | n (%) | 11 (22.0%) | 6 (22.2%) |
| Missing | n | 0 | 0 |

| | | | |
|--|-------|------------|------------|
| Continua con la inmunoterapia según presenta reacción local | | | |
| Total no-missing | n | 52 | 25 |
| Continua con inmunoterapia | n (%) | 41 (78.8%) | 19 (76.0%) |
| No continua con inmunoterapia | n (%) | 11 (21.2%) | 6 (24.0%) |
| Missing | n | 0 | 0 |

| | | No | Sí |
|--------------------------------------|-------|------------|-----------|
| Continúa con la inmunoterapia | | | |
| según presenta reacción | | | |
| sistémica | | | |
| Total no-missing | n | 69 | 8 |
| Continúa con inmunoterapia | n (%) | 54 (78.3%) | 6 (75.0%) |
| No continúa con inmunoterapia | n (%) | 15 (21.7%) | 2 (25.0%) |
| Missing | n | 0 | 0 |

Reacciones locales y sistémicas según tratamiento.

| | | Allergovit | Alustal | Avanz | Depigo id | Depigoid_DU O |
|--|-------------|------------|------------|-------------|--------------|------------------|
| Presenta reacción local y/o sistémica | | | | | | |
| Total no-missing | n | 14 | 10 | 15 | 22 | 16 |
| No | n (%) | 6 (42.9%) | 4 (40%) | 11 73.3% | 18 81.8% | 11 (68.8%) |
| Si | n (%) | 8 (57.1%) | 6 60.0% | 4 26.7% | 4 18.2% | 5 (31.3%) |
| Missing | n | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | p- valor | 0.0599 | | | | |

| | | Allergovit | Alustal | Avanz | Depigo id | Depigoid_DU O |
|------------------------------------|---------|------------|----------------|---------------|---------------|------------------|
| Presenta reacción local | | | | | | |
| Total no-missing | n | 14 | 10 | 15 | 22 | 16 |
| No | n (%) | 7 (50.0%) | 4 (40.0%) | 11 (73.3%) | 18 81.8% | 12 (75.0%) |
| Si | n (%) | 7 (50.0%) | 6 (60.0%) | 4 (26.7%) | 4 (18.2%) | 4 (25.0%) |
| Missing | n | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | p-valor | 0.0885 | | | | |
| Presenta reacción sistémica | | | | | | |
| Total no-missing | n | 14 | 10 | 15 | 22 | 16 |
| No | n (%) | 10 (71.4%) | 10 (100.0%) | 14 (93.3%) | 21 (95.5%) | 14 (87.5%) |
| Si | n (%) | 4 (28.6%) | | 1 (6.7%) | 1 (4.5%) | 2 (12.5%) |
| Missing | n | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | p-valor | 0.1009 | | | | |

| | | Allergovit | Alustal | Avanz | Depigo id | Depigoid_DU O |
|-----------------------|-------------|------------|------------|------------|--------------|------------------|
| Reacción local | | | | | | |
| Total no-missing | n | 7 | 6 | 4 | 4 | 4 |
| Grave | n (%) | | 1 16.7% | | | |
| Leve | n (%) | 6 (85.7%) | 2 33.3% | 3 75.0% | 3 75.0% | 2 (50.0%) |
| Moderada | n (%) | 1 (14.3%) | 3 50.0% | 1 25.0% | 1 25.0%) | 2 (50.0%) |
| Missing | n | 7 | 4 | 11 | 18 | 12 |
| | p- valor | 0.6885 | | | | |

| | | Allergovit | Alustal | Avanz | Depigo id | Depigoid_DU O |
|---------------------------|-------------|------------|---------|-------------|--------------|------------------|
| Reacción sistémica | | | | | | |
| Total no-missing | n | 4 | 0 | 1 | 1 | 2 |
| Grado I | n (%) | 1 (25.0%) | | | 1 (100%) | 2 (100%) |
| Grado II | n (%) | 1 (25.0%) | | 1 (100%) | | |
| Grado III | n | 2 (50%) | | | | |
| Missing | n | 10 | 10 | 14 | 21 | 14 |
| | p- valor | 0.4857 | | | | |

| | | Allergovit | Alustal | Avanz | Depigo id | Depigoid_DU O |
|--------------------------------------|-------------|------------|------------|-------------|--------------|------------------|
| Continua con la inmunoterapia | | | | | | |
| Total no-missing | n | 14 | 10 | 15 | 22 | 16 |
| Continúa con inmunoterapia | n (%) | 12 (85.7%) | 4 40.0% | 13 86.7% | 17 77.3% | 14 (87.5%) |
| No continúa con inmunoterapia | n (%) | 2 (14.3%) | 6 60.0% | 2 13.3% | 5 22.7% | 2 (12.5%) |
| Missing | n | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | p- valor | 0.0321 | | | | |

| | | Allergovit | Alustal | Avanz | Depigo id | Depigoid_DU O |
|-------------------------------|-------------|------------|------------|------------|--------------|------------------|
| ¿Se modifica la pauta? | | | | | | |
| Total no-missing | n | 8 | 6 | 4 | 4 | 5 |
| No | n (%) | 6 (75.0%) | 5 83.3% | 3 75.0% | 4 100% | 5 (100.0%) |
| Sí | n (%) | 2 (25.0%) | 1 16.7% | 1 25.0% | | |
| Missing | n | 6 | 4 | 11 | 18 | 11 |
| | p- valor | 0.7352 | | | | |

Distribución sensibilizaciones según diagnóstico molecular.

| | | Total pacientes (n=77) |
|------------|---------------------------|-----------------------------------|
| Phl_p_7_12 | n | 48 |
| | Media(Desv. estándar) | 20.6 (32.0) |
| | Mediana(Q1, Q3) | 4.3 (0.4, 27.8) |
| | Min, Max | 0, 101 |
| | Missing | 29 |
| Phl_p_1_5b | n | 67 |
| | Media (Desv. estándar) | 45.1 (40.1) |
| | Mediana (Q1, Q3) | 28.4 (7.3, 96.6) |
| | Min, Max | 0, 101 |
| | Missing | 10 |

| | | Total pacientes |
|---------|------------------------|------------------------|
| | | (n=77) |
| Ole_e_1 | n | 66 |
| | Media (Desv. estándar) | 13.5 (25.4) |
| | Mediana (Q1, Q3) | 3.5 (0.7, 11.9) |
| | Min, Max | 0, 101 |
| | Missing | 11 |

RESUMEN

La inmunoterapia con alérgenos se basa en la administración de dosis crecientes de un extracto alérgico hasta alcanzar una dosis eficaz que se repite regularmente. La inmunoterapia con alérgenos está indicada en un paciente con rinoconjuntivitis alérgica y asma bronquial alérgica así como en paciente con alergia a veneno de himenópteros.

No existe un modelo único de inicio de inmunoterapia usándose desde pautas históricas de inicio en doce a veinte semanas, pasando por las actuales pautas convencionales de cinco a ocho semanas. Desde hace algunos años, las pautas agrupadas consisten en la administración rápida entre dos y cuatro semanas de dosis altas del extracto alérgico.

La polisensibilización desde un punto de vista clínico, supone un reto diagnóstico y en el tratamiento de nuestros pacientes, que se encuentran sensibilizados a varios pólenes diferentes o a panalérgenos responsables de reactividad cruzada. En este escenario, el diagnóstico por componentes moleculares es clave para un posterior tratamiento con inmunoterapia.

El objetivo de esta investigación es analizar y describir las reacciones adversas locales y sistémicas en la fase de inicio de las pautas cluster tanto

en adultos y en niños polisensibilizados a pólenes habituales de Extremadura, con clínica de rinoconjuntivitis y asma bronquial alérgica.

Palabras Clave: Seguridad Inmunoterapia Polisensibilizado

16. SUMMARY

Allergen immunotherapy based on the administration of increasing doses of an allergen extract until an effective dose is repeated regularly. Allergen immunotherapy is indicated for a patient with allergic rhinoconjunctivitis and allergic bronchial asthma and in patients with Hymenoptera venom allergy.

There is no single model used since the beginning of immunotherapy historical patterns start in twelve to twenty weeks through existing conventional patterns of five to eight weeks. In recent years, grouped patterns consist of rapid administration two to four weeks of high doses of allergen extract.

Polysensitization from a clinical standpoint, poses a challenge diagnosis and treatment of our patients that are sensitized to several different pollens or panallergens responsible for cross-reactivity. In this scenario, the diagnosis is key to molecular components subsequent treatment with immunotherapy.

The objective of this research is to analyze and describe local and systemic adverse reactions in the startup phase of cluster patterns in both adults and polysensitized to common pollens Extremadura, with clinical rhinoconjunctivitis and allergic bronchial asthma children.

Keywords: Immunotherapy Security Polisensibilized