

INMUNOTERAPIA CON ALÉRGENOS EN EL TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS

COMITÉ DE INMUNOTERAPIA

SEAIC

2010

EDITORES

DR. PEDRO GUARDIA MARTÍNEZ

Coordinador del Comité de Inmunoterapia de la SEAIC. 2007-10

Director de la UGC de Alergología. HU Virgen Macarena. Sevilla

DRA. CARMEN MORENO AGUILAR

Vocal del Comité de Inmunoterapia de la SEAIC. 2007-10

F.E.A de Alergología. HU Reina Sofía. Córdoba

DRA. ANA ISABEL TABAR PURROY

Vocal del Comité de Inmunoterapia de la SEAIC.2007-10

Jefa de Servicio de Alergología. HU Virgen del Camino. Pamplona

AUTORES

DRA. ALICIA ARMENTIA MEDINA

Vocal, no permanente, del Comité de Inmunoterapia de la SEAIC.2007-10

Médico Adjunto de Alergología. Hospital Universitario Pío del Rio Hortega. Valladolid

DR. JUAN M^a BEITIA MAZUECOS

Vocal del Comité de Inmunoterapia de la SEAIC. 2007-10

Médico Adjunto de la Sección de Alergología. H.U. de Guadalajara.

DRA. AMPARO CONDE ALCANIZ

Vocal del Comité de Inmunoterapia de la SEAIC. 2007-10

Médico Adjunto UGC de Alergología. HU Virgen Macarena. Sevilla

DRA. ÁNGELA GONZALO GARIJO

Vocal del Comité de Inmunoterapia de la SEAIC. 2007-10

Jefa de Sección de Alergología. Hospital Universitario Infanta Cristina. Badajoz

DR. PEDRO GUARDIA MARTÍNEZ

Coordinador del Comité de Inmunoterapia de la SEAIC. 2007-10

Director de la UGC de Alergología. HU Virgen Macarena. Sevilla

DRA. M.E LLAMAS HUERTA

Vocal del Comité de Inmunoterapia de la SEAIC. 2007-10

Médico Adjunto de la Unidad de Alergología. Hospital General de Granollers. Barcelona

VIRGINIA de LUQUE PIÑANA

Secretaria del Comité de Inmunoterapia de la SEAIC. 2007-10

Médico Adjunto UGC de Alergología. HU Virgen Macarena. Sevilla

DRA. CARMEN MORENO AGUILAR

Vocal del Comité de Inmunoterapia de la SEAIC. 2007-10

F.E.A de Alergología. HU Reina Sofía. Córdoba

FERNANDO RODRÍGUEZ FERNÁNDEZ

Vocal del Comité de Inmunoterapia de la SEAIC. 2007-10

Médico Adjunto Alergología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

INMACULADA SÁNCHEZ MACHÍN

Vocal del Comité de Inmunoterapia de la SEAIC. 2007-10

Médico Adjunto Alergología. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

LETICIA SANCHEZ MORILLAS

Miembro del Comité de Inmunoterapia de la SEAIC.

Hospital Central de la Cruz Roja. Madrid

DRA. ANA ISABEL TABAR PURROY

Vocal del Comité de Inmunoterapia de la SEAIC. 2007-10

Jefa de Servicio de Alergología. HU Virgen del Camino. Pamplona

DRA. CARMEN VIDAL PAN

Jefa de Servicio de Alergología. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago.

PROLOGO (T. CHIVATO)

JUSTIFICACIÓN DEL DOCUMENTO DEL COMITÉ DE INMUNOTERAPIA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ALEGOLOGÍA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA (SEAIC)

Las enfermedades alérgicas constituyen una de las principales patologías crónicas que el ser humano puede presentar a lo largo de toda su vida y según los expertos con una clara tendencia alcista en lo referente a incidencia, prevalencia y morbilidad. Afrontar el reto de reducir el coste socioeconómico de estas enfermedades y permitir que los sujetos que las sufren puedan desarrollar un día a día “normal” en su labor cotidiana, su ocio y tiempo libre, es una misión fundamental de alergólogos y de los profesionales de la salud centrados en la prevención, educación, diagnóstico y manejo terapéutico de las personas alérgicas.

En el manejo terapéutico de las enfermedades alérgicas la inmunoterapia o vacunación con alérgenos juega un importante papel, en pacientes correctamente seleccionados, con un extracto altamente caracterizado si se administra a dosis adecuadas y por tiempo apropiado. En las dos últimas décadas se han producido importantes hitos que están “zarandeando” la forma de utilizar la inmunoterapia y por ello los miembros del comité de inmunoterapia (CIT) de la SEAIC, del período 2007-2010, hemos considerado necesaria este documento, conjugando la evidencia científica disponible con los aspectos de práctica cotidiana de la inmunoterapia con alérgenos (ITA) en nuestro país.

El comité de inmunoterapia de la SEAIC elaboró en 1990 un primer posicionamiento, “Normativa sobre inmunoterapia en enfermedades alérgicas”¹. Desde entonces han transcurrido 20 años y grandes cambios en el conocimiento de distintos aspectos de la ITA y en como la empleamos los alergólogos de nuestro país, y es motivo más que suficiente para la elaboración del presente Documento Español de inmunoterapia, elaborado por los distintos integrantes del núcleo básico del CIT y con la colaboración de algunos miembros no permanentes del mismo y un no miembro. El objetivo básico del presente documento es el de aportar, como hemos indicado no solo evidencias científicas, sino abordar el manejo actual práctico en nuestro país y datos de qué indicamos, como indicamos y como administramos la inmunoterapia en nuestro país.

A lo largo del presente documento vamos a usar la nomenclatura propuesta recientemente por el comité de inmunoterapia de la EAACI, que denomina a la inmunoterapia como inmunoterapia con alérgenos (ITA).

No vamos a realizar una revisión bibliográfica sino revisión de los artículos que marcan tendencias, así como tampoco vamos a volver a hacer una relación de datos y situaciones altamente contrastadas y documentadas, como indicaciones y contraindicaciones, monitorización, etc., sino que presentaremos una visión de como se realiza, a día de hoy, la ITA en España.

Pedro Guardia Martínez. Coordinador del CIT de la SEAIC (2007-2010)

1. EVOLUCIÓN HISTÓRICA DEL EMPLEO CLÍNICO DE LA INMUNOTERAPIA ESPECÍFICA CON ALÉRGENOS

Carmen Moreno Aguilar, Ana I. Tabar Purroy, Pedro Guardia Martínez

La historia es un puente que nos sirve para saber como hemos llegado al día de hoy y el porqué hemos llegado de la manera en la que conocemos y practicamos algo. En el campo de la inmunoterapia con alérgenos (ITA), esta historia tiene 100 años y el uso clínico ha pasado por muchos avatares, estando a día de hoy claramente contrastado, según la medicina basada en las pruebas o evidencia (MBE), junto con la amplia experiencia clínica de su uso cotidiano, su eficacia y seguridad cuando se emplea en el paciente seleccionado, con un extracto de calidad, con dosis adecuadas y por un tiempo apropiado.

La ITA ha evolucionado de forma muy importante, en su siglo de uso clínico, en todos los aspectos. Los conocimientos actuales acerca de los mecanismos de la ITA nada tienen que ver con la hipótesis inicial que dio origen a los primeros ensayos clínicos. El desarrollo progresivo de técnicas inmunológicas específicas, bioquímicas y de biología molecular nos ha permitido llegar a diagnósticos causales por la identificación de alérgenos. Esto nos ha permitido en primer lugar, diagnósticos ajustados y después, el desarrollo de vacunas con una composición conocida, progresivamente mejor caracterizada y, en consecuencia, más eficaz. La realización de ensayos controlados ha permitido demostrar la eficacia de la ITA, identificar en lo posible las situaciones clínicas de riesgo para garantizar unas pautas de administración y actuación correctas y controlar los riesgos en lo posible. Por último, disponemos evidencias de su capacidad preventiva, lo que puede permitirnos modificar las indicaciones y los objetivos de la ITA. Sin embargo, quedan aún preguntas importantes sin responder de aspectos con importantes repercusiones clínica, como la duración óptima.

Clásicamente la ITA, según la definición propuesta por la OMS ² en 1993, consiste en la administración gradual de cantidades crecientes de una vacuna alérgénica a un sujeto alérgico, alcanzando una dosis que es eficaz mejorando los síntomas asociados con la exposición posterior al alérgeno causante. Para nosotros en la práctica cotidiana de la ITA, en España, consideramos como definición de la ITA ***“la administración repetida de una vacuna con alérgenos clínicamente relevantes a los que el sujeto es alérgico hasta alcanzar una dosis eficaz que controle los síntomas asociados a la exposición del alérgeno o los alérgenos causantes”***³.

Aunque la idea de Jenner de estimular el sistema inmune artificialmente es del siglo XIX, celebramos ahora un siglo de inmunoterapia porque en 1911 Noon publicó en Lancet⁴ la primera experiencia en tratamiento de un paciente con un extracto de pólenes. Desde entonces han ido cambiando los conocimientos sobre las vacunas alérgicas. Fue en la década de los 30 del siglo XX cuando se supo que los alérgenos

son proteínas no necesariamente tóxicas y la estandarización basada en el nitrógeno proteico sustituyó a la basada en el cociente peso/volumen, pero no sería hasta 40 años más tarde que nacería la cultura de la valoración de los extractos alérgicos en base a su actividad biológica⁵ que todavía sigue vigente, aunque mejorada desde 1996 con la cuantificación de los alérgenos individuales en unidades de masa⁶. La estandarización biológica y todo lo que se deriva de ella fue posible gracias a que previamente se había descubierto la IgE⁷. La posibilidad de aislar y cuantificar alérgenos individuales contenidos en extractos biológicos propició la aparición rápida de información sobre muchos ellos, debiendo actuar la Organización Mundial de la Salud como árbitro de su registro y nomenclatura a partir de 1996.

Mientras en USA los fabricantes de inmunoterapia han utilizado un único sistema de estandarización aprobado por la FDA, los europeos utilizan estándares propios, dando como resultado la coexistencia de numerosas unidades y extractos en dosis poco comprensibles y no comparables. El programa CREATE⁸ agrupa a fabricantes, clínicos y agencias sanitarias con el objetivo de aprobar técnicas de estandarización que puedan ser adoptadas en Europa. Aunque el CREATE nació a principios del 2000, en la actualidad no se ha introducido ningún cambio significativo en el mercado de inmunoterapia europeo como consecuencia de su existencia.

A pesar de todos estos avances, hasta el siglo XXI no se ha conseguido el primer registro farmacéutico para un producto de inmunoterapia⁹, al que rápidamente ha sucedido el segundo¹⁰. La situación administrativa actual hace esperar una reducción del número de productos a favor de una mayor calidad, que pasa por la mejor documentación clínica de las vacunas que aparecen en el mercado.

La tecnología proteómica aplicada a los alérgenos está permitiendo una mejor comprensión de su naturaleza¹¹ lo que mejora sustancialmente la selección del paciente candidato a inmunoterapia. A partir de 2002 se empiezan a publicar resultados del uso de inmunoterapia basada en alérgenos individuales^{12, 13}.

Desde los comienzos de la inmunoterapia la administración se ha realizado en dos fases, inicio y mantenimiento. Los regímenes de inicio rápidos o ultrarrápidos venían siendo utilizados con fines de investigación, y de forma mayoritaria en la práctica diaria se han utilizado fórmulas conservadoras de varias semanas. Corresponde a un fabricante y varios clínicos españoles la iniciativa de trasladar al día a día la administración subcutánea agrupada mediante la documentación de pautas que pasaron a prospecto de vacunas^{14, 15, 16}, así como la eliminación de la fase de inicio en sublingual¹⁷. Ambas prácticas se han instalado con éxito en las clínicas alergológicas españolas y en la actualidad son numerosos los fabricantes que adaptan sus productos a este tipo de administración.

RESUMEN: La historia de la ITA nos aporta datos suficientes que respaldan su actual empleo según las formas de uso clínico de esta herramienta para el tratamiento de determinadas enfermedades y enfermos alérgicos. Para ello es necesario una adecuada selección del paciente, basado en un correcto diagnóstico de la causa, con vacunas de calidad, que contenga el/los alérgenos responsables del cuadro clínico, con una dosis óptima y por un tiempo apropiado.

2. CARACTERIZACIÓN DE LOS EXTRACTOS PARA ITA

Pedro Guardia Martínez, Virginia de Luque Piñana, M^a Estrella Llamas Huerta, Carmen Moreno Aguilar, Amparo Conde Alcañiz

Desde la utilización de los primeros extractos alérgenos cuantificados en unidades Noon (cantidad de sustancia activa que se podía extraer a partir de un microgramo de polen fresco) para el tratamiento etiológico de las enfermedades alérgicas (por aquellos años denominada "fiebre del heno"), la fabricación de estos extractos ha experimentado una evolución muy importante en lo que respecta a los métodos de purificación, formas de presentación, excipientes y sobre todo en el campo de la estandarización biológica, proceso fundamental para conseguir extractos alérgenos reproducibles y consistentes en el tiempo y requisito legal, hoy en día, para el registro de productos de ITA en la Unión Europea (UE)^{1, 7, 18}.

El proceso de caracterización de un extracto para diagnóstico y tratamiento con alérgenos se basa en el esquema de la figura 2.1.

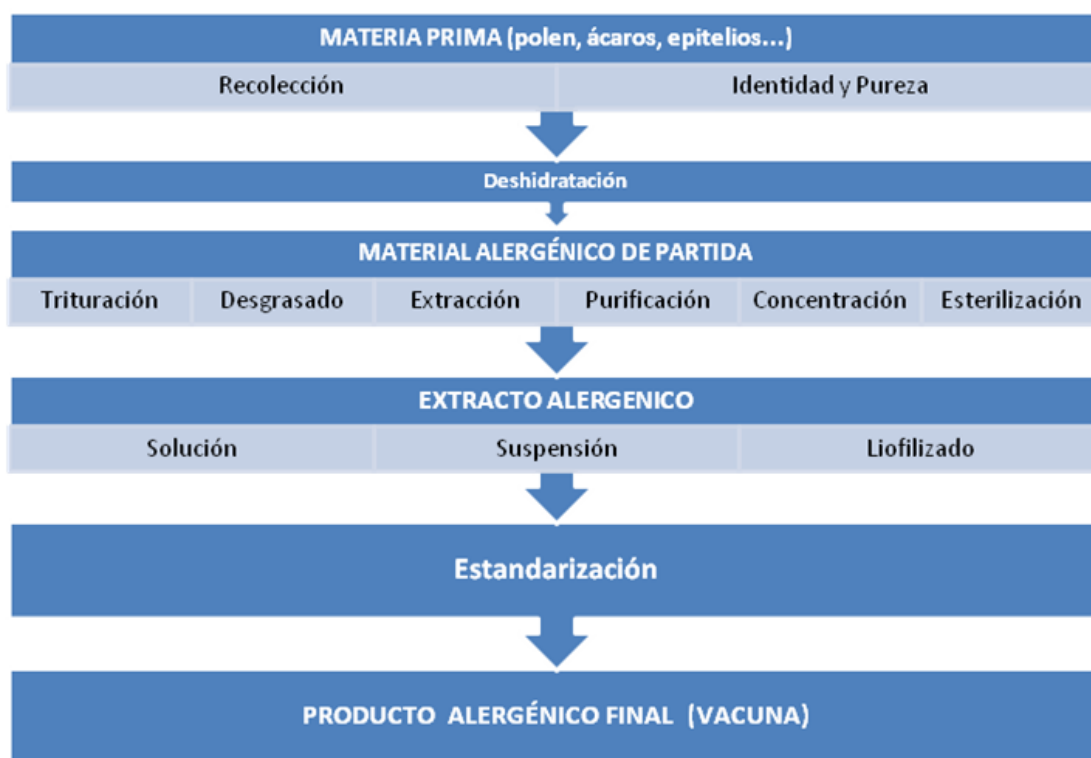


Figura 2.1: Pasos generales en la elaboración de un extracto alérgico.

Según la actual normativa y experiencia acumulada en la elaboración de alérgenos para diagnóstico y tratamiento queda claro que estos deben seguir unas normas claras y estrictas y

que no vamos a pormenorizar, pues en las referencias señaladas pueden ser consultadas. En el proceso de caracterización se emplean diferentes métodos, y con ella se ha de evaluar la:

- Potencia total del alérgeno
- Actividad biológica
- Cuantificación de alérgeno/s mayoritario/s

Para solventar los problemas derivados del uso de distintos procedimientos en Europa de estandarización y caracterización, surgió como hemos indicado anteriormente en el año 2002 el proyecto CREATE^{8, 19} cuyos objetivos establecen:

- Evaluar el uso de alérgenos recombinantes o naturales purificados y anticuerpos monoclonales para obtener materiales de referencia certificados.
- Validación de los ensayos ELISA para la cuantificación de los alérgenos mayoritarios, creando un modelo para desarrollar un panel de preparaciones de referencia internacionales que homogenicen la estandarización alérgica a nivel mundial.

Pese al CREATE no disponiendo, por el momento, de la suficiente cantidad de este material de referencia que posibilite la comparación de los productos estandarizados en unidades de masa de alérgeno mayor existentes en el mercado. En la actualidad se han certificado como materiales de referencia los siguientes alérgenos:

- Pólenes de gramíneas: rPhl p 5a, rPhl p 5b.
- Polen de olivo: rOle e 1
- Polen de abedul: rBet v 1
- Ácaros: rDer p 1, rDer p 2, rDer f 1, rDer f 2.

Los extractos alérgicos actuales estandarizados en unidades de masa de alérgeno mayoritario han de expresar, concomitantemente, la potencia biológica del mismo.

2.1 FORMULACIÓN DE VACUNAS ALERGÉNICAS EN ESPAÑA

En el mercado Español se encuentran disponibles diversas presentaciones/formulaciones para el uso de la ITA en nuestros pacientes. Al igual que en el apartado de caracterización, no vamos a llevar a cabo la elaboración de un listado de ellas, pues pueden ser consultadas en la guía farmacoterapéutica de inmunoterapia elaborada por el CIT de la SEAIC (www.vacunasalergia.es).

El alergólogo debe ser consciente de que la documentación que avala a un producto para la ITA es específica para él y que no puede ni debe ampliarse a cualquier otro extracto para ITA, aunque sea para el mismo alérgeno.

Las vacunas alérgicas para ITA se prescriben a pacientes con enfermedades alérgicas demostradas.

Cuando un paciente muestra múltiples sensibilidades a causa de alérgenos relacionados y no relacionados puede prescribirse una vacuna que contenga la mezcla de todos ellos, debiendo indicarse la cantidad relativa de cada componente. Estas mezclas pueden conllevar dos problemas: una dilución excesiva de múltiples alérgenos puede generar una dosis subóptima de cada alérgeno por separado y la potencia de cada uno de los alérgenos puede deteriorarse con mayor rapidez cuando se diluyen o cuando se mezclan con otros, ya que algunos alérgenos poseen una actividad enzimática de tipo proteasa que altera la composición de otros.

Los alérgenos relacionados pueden tener reactividad cruzada por la existencia de epítomos comunes, con lo cual, en la práctica, no habría diferencia al utilizar una vacuna con uno solo de estos alérgenos o al usar una mezcla de ellos.

La realización de un diagnóstico cuidadoso identificaría qué alérgenos sensibilizantes son los dominantes para ser utilizados en ITA y evitar los problemas potenciales que ocurren cuando se mezclan en algunas vacunas. A modo de guía se podrían utilizar las siguientes mezclas²⁰:

- *Mezclas de alérgenos relacionados con reactividad cruzada:*
 - Polen de gramíneas (*Phleum pratense*, *Lolium perenne*, *Poa pratensis*, *Secale cereale* y otros).
 - Polen de árboles caducifolios (*Alnus glutinosa*, *Betula verrucosa*, *Corylus avellana* y otros).
 - Ácaros relacionados (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*).
- *Mezclas de otros alérgenos no relacionados*, en caso de que pudiera disponerse de los datos de estabilidad y de eficacia clínica, indicando la cantidad relativa de cada uno de los componentes.

2.2 SITUACIÓN ACTUAL DEL EMPLEO DE INMUNOTERAPIA EN ESPAÑA.

Nuestro país presenta una característica en lo referente a la práctica alergológica en relación con otros países, como es el de tener reconocida la especialidad de alergología, con una adecuada formación de especialistas en esta materia, lo cual repercute de forma substancial en el uso de la IT.

Según HJ Malling²¹, en Europa, sobre el teórico del total de pacientes candidatos a recibir ITA, en nuestro país se prescribe este tratamiento en el 54% de los pacientes, frente al 69% en

Francia, el 59% en Alemania, situándose en el otro extremo Gran Bretaña (1%) o Suecia (3%). Si nos atenemos a la preferencia por la vía de administración, nuestro país elige fundamentalmente, en más del 68%, la vía subcutánea, de forma similar a Alemania, frente a países como Francia o Italia en los que la sublingual es la mayoritariamente escogida para tratar a sus pacientes. Otro de los datos que apunta Malling es el elevado número de empresas fabricantes/comercializadoras de vacunas de alérgenos en España, 19 en la actualidad, y que la previsión, con la entrada en vigor de la normativa europea se reduzca su número.

Según datos oficiales, proporcionados por las casas farmacéuticas incluidas en Farmaindustria (fuente: AIMFA), y referentes al pasado 2009, se han atendido, por indicación del especialista, un 32% de tratamientos en vía sublingual (**Figura 2.2**), frente al 68% por vía subcutánea, y dentro de este apartado el 65% lo han sido en extractos de tipo nativo, frente al 35% de tipo modificados.

En relación al tipo de aeroalérgeno empleado/prescrito existe una amplia variabilidad geográfica en España, pero haciendo una estimación global, los datos proporcionados por diversas empresas son lo que aparecen en la **Tabla 2.1**. En ella se aprecia como, por grupo de alérgeno, los pólenes ocupan la primera posición en prescripción, seguidos por los ácaros, hongos y epitelios. De todas formas, a día de hoy, siguen prescribiéndose un elevado porcentaje de formulaciones en mezclas, y algunas de ellas de “perfil bajo” (ácaros junto a pólenes, por ejemplo), aunque con una tendencia a su desaparición (4,07% del total de prescripción), en relación a hace varios años.

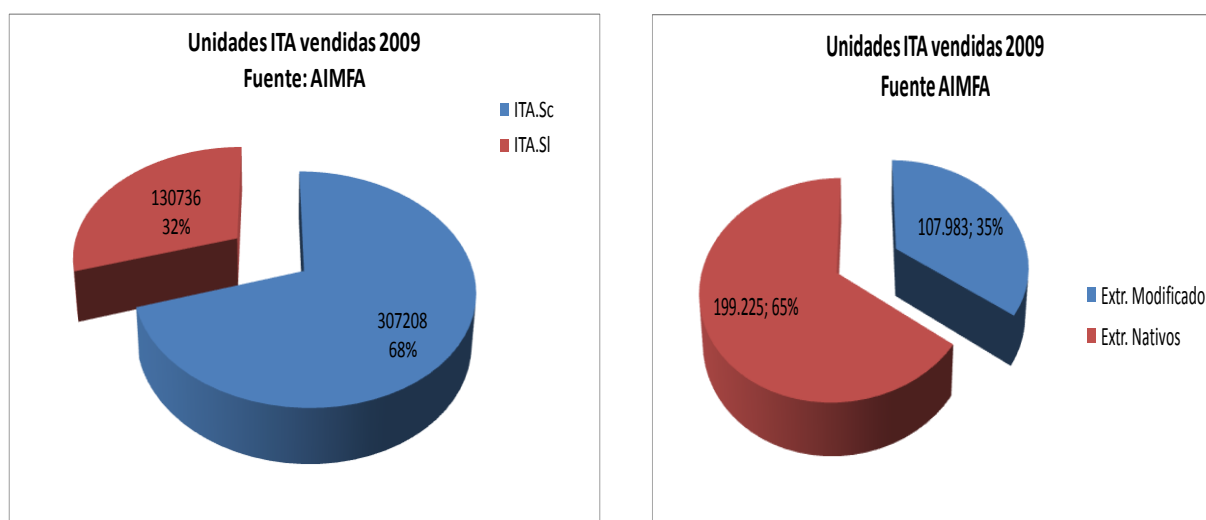


Figura 2.2

En la **Tabla 2.2** presentamos de forma resumida la situación de los diferentes tipos de extractos que se comercializan en España, junto con unos breves comentarios/observaciones sobre su actual uso.

RESUMEN de la caracterización: hoy día sin una óptima selección del alérgeno/alérgenos a incluir en la vacuna, y de la vacuna con la que tratar, la efectividad de la ITA no tendría uno de los tres pilares básicos que sustentan su eficacia.

TOTAL prescripción 2009	%
POLENES	55,06
ACAROS	38,86
HONGOS	4,37
EPITELIOS	1,71

Tabla 2.1

Vía de administración	Alérgenos	Formulación		Observaciones
V. Subcutáneas	Nativos	Acuosos	Aeroalérgenos	• En desuso • Tasa ↑ EE AA(*) • Dosis frecuentes requeridas
			Himenópteros	• También existe estudio con extractos depot
		Depot ²²		• Amplia documentación • Los más utilizados • Buena tolerancia
	Modificados	Depot ^{23, 24, 25, 26}		• Empleo creciente • Dosis inicio similar/la misma a mantenimiento • Optimo perfil de seguridad • Deberá aportar datos de cuantificación de alérgenos
V Sublinguales	Nativos	Líquida ²⁷		Documentada su eficacia y seguridad. Dosis requeridas superiores a la ITSc.
		Comprimidos ^{28, 29} .		El procedimiento seguido en el desarrollo clínico de esta inmunoterapia, idéntico al de cualquier fármaco “normal” antes de ser comercializado, ha marcado en el uso de extractos alérgicos para tratamiento de enfermedades alérgicas un antes y un después.

Tabla 2.2

(*): EE AA: efectos adversos

3. MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA ITA

Carmen Vidal Pan, Carmen Moreno Aguilar, Ana I Tabar Purroy, Juan M. Beitia Mazuecos.

Tras un siglo de uso inicialmente empírico de la ITA y de como se producía su efecto clínico, empezamos a acumular evidencias a favor de que la ITA ejerce su efecto principalmente a nivel de la inmunidad celular, induciendo una situación de tolerancia inmunológica que se mantiene a largo plazo y que esta acción está mediada por un subtipo de linfocitos T: los linfocitos T reguladores (Treg)³⁰.

La fisiopatología de la respuesta inmune alérgica es compleja y está influenciada por varios factores como la susceptibilidad genética, vía de exposición, la dosis y las características estructurales del alérgeno. El estudio de los mecanismos de acción de la inmunoterapia específica es, de la misma manera, complejo. De una forma simplificada podría decirse que la inmunoterapia induce cambios en tres niveles: anticuerpos, células efectoras y células T, niveles relacionados entre sí.

La inmunoterapia subcutánea (ITSC) aporta las mayores evidencias, actualmente disponibles sobre los mecanismos de acción de la ITA, existiendo menos evidencias de como funciona la inmunoterapia sublingual (ITSL) pero algunos estudios sugieren que existen paralelismos en ambos tipos de ITA, con la inducción de células reguladoras³¹. Respecto a este tipo de ITA se han realizado ensayos con alérgenos marcados con isótopos radioactivos cuyos resultados sugieren que los alérgenos son procesados por células dendríticas presentes en la mucosa oral³².

3.1 Cambios en los anticuerpos

A los 6 meses del inicio de la inmunoterapia específica se puede objetivar un descenso significativo de los niveles de IgE específica que se acompañan de una reducción en el tamaño de la pápula de la prueba cutánea (que equivaldría a una disminución de la sensibilización alérgica) y un aumento de anticuerpos de tipo IgG (especialmente a expensas de IgG4) e IgA. De todo ello, ha sido el aumento de la IgG4 al que se le ha dado una mayor relevancia.

La IgG4 específica actuaría como anticuerpo con función bloqueante sobre la IgE de dos posibles formas:

- Agregación de los receptores FcγRIIb (para la IgG) con los receptores FcεRI (para la IgE) que tendría como consecuencia su inhibición funcional.
- Inhibición de la presentación del antígeno facilitada por IgE³⁰.

Sin embargo, y en contra de lo que cabría esperar, el aumento de la IgG4 no va paralelo a la mejoría clínica. Esto podría ser debido, de un lado, a un problema de medición (la

IgG4 específica que se mide no va dirigida frente a las mismas moléculas que la IgE), o a un problema de funcionalismo (la IgG4 no es monoespecífica y sus cadenas ligeras y pesadas se pueden separar y combinar dando lugar a anticuerpos bifuncionales que pueden no estar dirigidos frente a los mismos epítomos que la IgE y por ello no ejercen efecto bloqueante) como se ilustra en la **figura 3.1**.

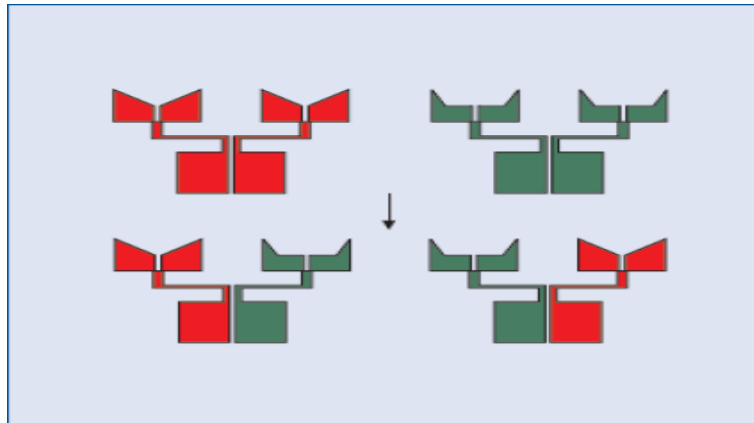


Fig. 3.1 Esquema que representa el intercambio de cadenas pesadas y ligeras que puede efectuar la IgG₄ cuando se encuentra frente a más de un antígeno al mismo tiempo (Tomada de Aalberse y Schuurman)

La teoría de los anticuerpos bloqueantes ha experimentado un claro resurgimiento cuando ha empezado a entenderse la enfermedad alérgica como una respuesta a proteínas individualizadas y no a materiales biológicos completos^{33, 34}.

En la ITSL se produce un incremento en los niveles de IgG4 frente al alérgeno comparado con placebo³⁵ con un muy limitado impacto sobre la respuesta IgE

3.2 Cambios en las células efectoras

La inmunoterapia actúa sobre las células efectoras tanto de la respuesta inmediata como tardía inhibiendo la liberación de mediadores y la respuesta inflamatoria aguda y crónica tras la exposición al alérgeno.

Respecto a la respuesta inmediata, es posible que la inmunoterapia induzca desde el principio un aumento del umbral para la liberación de mediadores por mastocitos y basófilos y, aunque desconocemos el modo en que ocurre, los receptores para estos mediadores en los órganos diana podrían sufrir cambios que los situara en estado parcialmente refractario, precisándose una mayor cantidad de mediadores para producir reacciones clínicas³⁶. La posibilidad de estudiar la activación de basófilos mediante

marcadores como CD63 y CD203 o CD-sens apoya el efecto de la inmunoterapia sobre este grupo celular³⁷.

Por su parte, y en relación a la respuesta tardía, se sabe que la inmunoterapia actúa sobre eosinófilos, neutrófilos, basófilos y células T activadas, responsables todos ellos de la respuesta inflamatoria persistente, tanto de forma directa, inhibiendo la migración celular al foco tras la exposición alérgica como indirectamente, a través de una inhibición de los mediadores proinflamatorios³⁸.

En lo que respecta a la ITSL se ha observado una reducción significativa de los neutrófilos, los eosinófilos y las moléculas de adhesión ICAM-1 tras el tratamiento, lo cual se pone de manifiesto tras pruebas de provocación específica de antígeno, y que demuestra una disminución en la respuesta inflamatoria dependiente del alérgeno por efecto de la ITSL³⁹.

3.3 Cambios en las células T

El conocimiento de las células T y sus comportamientos ha experimentado un crecimiento muy notable en el último tercio del siglo XX.

- Ha sido demostrado que el éxito de la inmunoterapia está relacionado con un cambio fenotípico Th2→Th1, estando en la intimidad de este fenómeno la apoptosis de células T CD4⁺⁴⁰. La principal consecuencia funcional de este fenómeno es la reducción en los niveles de productos Th2: IL-4, IL-13, IL-5 e IL-9 tanto a nivel periférico como en los órganos diana, y aumento de los niveles de IFN- γ como expresión de Th1.
- También se tiene evidencia de la importancia de los clones celulares Treg, caracterizados por la expresión fenotípica CD4⁺ CD25⁺ FOXP3⁺, capaces de ejercer un control sobre las funciones indeseadas de las células Th2 a través de múltiples acciones⁴¹. Los efectos de estas células son múltiples, destacando la aparición de IL-10 (favorece el cambio IgE→IgG₄) y de TGF- β (aumenta la producción de IgA) y la acción directa de las T reg sobre las Th2 suprimiendo su respuesta.
- En los últimos años se ha descrito el posible papel de nuevas poblaciones de células T como las células Th17 o las células Th9 pero el efecto de la inmunoterapia específica sobre ellas no está totalmente dilucidado^{42, 43}.

En lo concerniente a la ITSL durante la inmunoterapia se produce un incremento de estas células Treg con una producción de TGF- β , IL-10, citocinas que controlan la respuesta inflamatoria, produciéndose una hiporrespuesta antígeno-específica. Sólo muy

recientemente hemos comenzado a tener evidencia de como la ITSL es capaz de inducir la aparición de linfocitos TREG⁴⁴. Los mismos autores demostraron también la presencia en los nódulos linfáticos cervicales de Linfocitos T productores de IL-10.

La figura 3.2 nos presenta, según C Vidal, los cambios que se inducen por la ITA, centradas en la célula T reg.

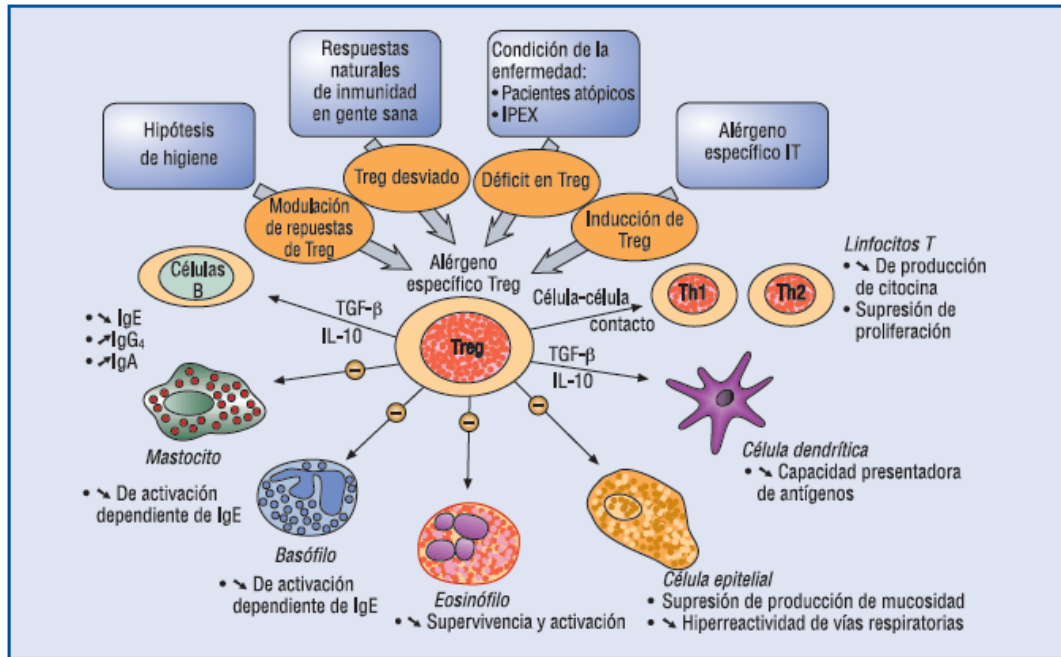


Figura 3.2

En la Tabla 3.1 se muestran los efectos clínicos e inmunológicos de la ITSC, y en lo que respecta a las modificaciones de anticuerpos y células inflamatorias observadas tras la ITSL³⁸ tenemos un número mucho menor número de estudios y los resultados se resumen en la tabla 3.2.

RESUMEN: la evidencia actual sugiere que tanto la vía subcutánea como la sublingual comparten un mecanismo de acción común, con inducción en ambos casos de cambios a nivel de los linfocitos T que se mantienen a largo plazo, siendo mayor la evidencia aportada por la ITSC.

Parámetros clínicos
Eficacia a largo plazo
Disminución de síntomas y necesidad de tratamiento farmacológico
Disminución de la respuesta en provocación con alérgeno
Disminución del tamaño y respuesta celular en la respuesta tardía
Mejoría de la calidad de vida
Mastocitos
Disminución de la infiltración tisular
Disminución de la liberación de inhibidores
Disminución de la producción de citocinas proinflamatorias
Basófilos
Disminución de la liberación de mediadores
Disminución de la liberación de citocinas proinflamatorias
Eosinófilos
Disminución de la infiltración tisular
Disminución en la liberación de mediadores
Linfocitos T
Disminución de la proliferación inducida por el alérgeno
Inducción de Linfocitos Treg
Aumento de la secreción de IL-10 y TGF β
Supresión de linfocitos Th2 y citocinas
Disminución del número de células T en la respuesta tardía
Linfocitos B
Elevación precoz y disminución tardía en la IgE sérica específica
Aumento de los niveles de IgG4 específicos
Aumento de los niveles de IgG1 específica (menor)
Aumento de los niveles de IgA específica
Supresión de la presentación antigénica facilitada por la IgE específica
Células dendríticas
Según el coadyuvante se afectan distintos subtipos
Supresión de la presentación facilitada por la IgE específica
Monocitos
Aumento de los niveles de IL-10

Tabla 3.1. Efectos clínicos e inmunológicos de la ITSC

Respuestas de anticuerpos alérgeno-específicos
(IgE, IgG1, IgG4, IgG1)
Aumento de IgEe e IgG4 específicos en algunos estudios SLIT
Respuestas en células inflamatorias y mediadores
Reducción de niveles de PMN y eosinófilos, algún estudio con mastocitos

Tabla 3.2. Modificaciones inducidas por la ITSL

4. EFICACIA CLÍNICA DE LA ITA

Alicia Armentia Medina, Ángela Gonzalo Garíjo, Carmen Moreno Aguilar, Ana I. Tabar, Juan M. Beitia Mazuecos, Pedro Guardia Martínez

El éxito de la ITA se asocia a factores como son **1)** una correcta selección del candidato a recibir esta herramienta terapéutica, basada en el mejor diagnóstico disponible, **2)** en la selección del extracto y **3)** en la correcta administración.

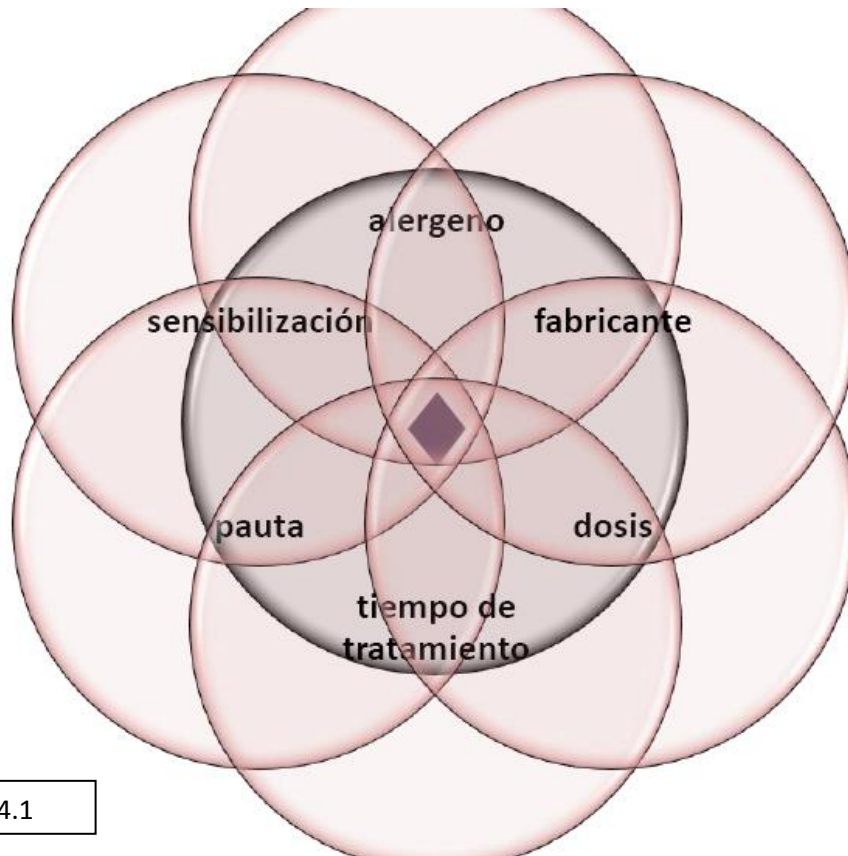
Existen guías internacionales que definen los criterios de indicación y contraindicación de inmunoterapia⁴⁵. Actualmente según estas guías, la ITA está indicada en el tratamiento de la alergia respiratoria y la alergia a veneno de himenópteros, según las indicaciones de la Tabla 4.1.

Algunos de ellos como el cuadro clínico (rinitis-asma-anafilaxia por picaduras) están avalados por evidencia clínica suficiente⁴⁶. Otros no tanto, como la edad del paciente o la concomitancia de otras patologías. En este documento no vamos a discutir ninguno de estos tópicos porque carecemos de nuevas evidencias que aportar. Sin embargo queremos referirnos a la visión española a principios del siglo XXI, en que las indicaciones de inmunoterapia se ven íntimamente asociadas a la demostración de eficacia, lo que significa incluir tres variables: un tipo singular de paciente, un extracto determinado y una forma de administración específica. Podríamos decir por lo tanto que las indicaciones genéricas de inmunoterapia pasan a ser matizadas.

Pensando en el trabajo clínico hay que responder al menos a dos preguntas:

- 1) ¿A quién se le indica la inmunoterapia?
- 2) ¿Qué inmunoterapia es la mejor?

Hoy día tenemos suficiente base de la MBE sobre la eficacia y la seguridad de la ITA, pero a la ITA hay que añadirle apellidos como son: se necesita especificar dosis, tiempos de tratamiento, pautas empleadas, perfil de sensibilización de los pacientes y metodología de investigación. Muchas de estas variables son irreconciliables entre publicaciones y se resisten a ser armonizadas y evaluadas en cualquier revisión sistemática. La figura 4.1 trata de ilustrar la visión de la eficacia de la inmunoterapia que los autores tratan de transmitir.



Desde El Comité de Inmunoterapia de la SEAIC se recomienda para homogeneizar los resultados a analizar, en lo referente a estudios sobre ITA, que se sigan para cada uno de los ítem los siguientes criterios:

- ***Selección de pacientes:*** Deberían armonizarse los grupos de inclusión con criterios clínicos y alergológicos:
 - Rinoconjuntivitis y asma clasificados según guía GEMA 2009⁴⁷.
 - Anafilaxia por picaduras clasificada según escala de Müller⁴⁸.
 - Perfil de sensibilización basado en componentes moleculares.
- ***Extractos de inmunoterapia:*** Deberán definirse expresamente los siguientes parámetros:
 - Dosis terapéutica, incluyendo actividad biológica global y contenido en microgramos de los alérgenos que se consideren relevantes para el estudio.

- Información suficiente sobre el origen del extracto: fabricante, método de estandarización, identificación del lote, y cuanto permita hacer un seguimiento de la vacuna empleada para el estudio, en situación de práctica clínica habitual.
- **Metodología de evaluación:** Los recuentos de síntomas y medicación de rescate ya han sido establecidos como necesarios para valorar la eficacia de un tratamiento mediante comparación de un grupo activo y otro placebo, o de grupos con diferentes tratamientos⁴⁹.

Se impone la necesidad de que los expertos en rinitis, asma, e inmunoterapia, validen una escala única de puntuación para investigación clínica. En ausencia de una escala validada, se puede utilizar la siguiente para síntomas (en base a GEMA)⁴⁷: Ausentes: 0; Leves: 1; Moderados: 2; Severos: 3.

Como ya se ha establecido, los cambios inmunológicos, los cambios en la respuesta del órgano diana o en la calidad de vida, son variables secundarias en los estudios de eficacia.

En el caso de estudios de inmunoterapia en anafilaxia por picadura de himenópteros la realización de estudios controlados con placebo debe ser cuidadosamente considerada por razones éticas. La eficacia de un tratamiento podría ser evaluada mediante, entre otros, el test de repicadura controlada⁵⁰.

La eficacia de la inmunoterapia en niños pequeños debe ser valorada en estudios específicos porque todas las medidas deben ser adaptadas.

En el análisis de los resultados debería discriminarse lo que es estadísticamente significativo y lo que es clínicamente relevante.

En lo sucesivo es muy probable que el desarrollo de productos para inmunoterapia en España se vea afectado por la normativa europea.

RESUMEN: La inmunoterapia como procedimiento está avalada a día de hoy. Sin embargo, no podemos decir lo mismo de todos y cada uno de los productos comerciales existentes en nuestro país.

4.1 DIAGNÓSTICO DEL PACIENTE PARA INMUNOTERAPIA

Hasta hace muy poco, el diagnóstico alergológico se basaba exclusivamente en la realización de pruebas cutáneas y determinaciones de IgE específica frente a extracto completo⁵¹. Ambas técnicas combinadas dan una idea de la sensibilización del paciente y cuando las manifestaciones clínicas estaban bien relacionadas con los resultados obtenidos de ellas, el diagnóstico se consideraba cerrado. En la actualidad siguen vigentes y tienen por delante un largo futuro, a pesar de que dependen de extractos alergénicos con serios problemas de estandarización, lo que en el caso de las pruebas cutáneas se agrava por la presencia de numerosos fabricantes con diferentes estándares y por su carácter cualitativo, que hace inviable en la práctica la realización de una curva dosis-respuesta. Ni la prueba cutánea ni la IgE frente a extracto completo discriminan entre el antígeno sensibilizante y el antígeno responsable, principalmente porque no utilizan antígenos individuales sino mezclas indeterminadas de varios de ellos.

1.	Anafilaxia por picadura de himenópteros en pacientes con prueba diagnóstica positiva (Prueba cutánea y/o IgE específica)
2.	Asma alérgica, en aquellos pacientes en que: - Ausencia de control de síntomas con tratamiento médico y medidas de desalergenización. - No desean tratamiento médico - El tratamiento médico induce efectos adversos - No presenten asma severo o mal controlado (FEV1 menor del 70% tras tratamiento farmacológico correcto)
3.	Rinitis alérgica en aquellos pacientes en que: - Ausencia de control de síntomas con tratamiento médico y medidas de desalergenización. - No desean tratamiento médico - El tratamiento médico induce efectos adversos

Tabla 4.1 . Indicaciones de ITA (Comité de Inmunoterapia de la SEAIC y de la EAACI)^{1, 45}

La posibilidad de testar proteínas alergénicas individuales purificadas o recombinantes, constituye un punto de inflexión para el diagnóstico alergológico necesario para la correcta indicación de inmunoterapia.

Entender que la enfermedad alérgica la producen alérgenos y no fuentes alergénicas era un concepto meramente teórico hace muy poco y sin embargo hoy podemos comprobarlo en casos reales y disponemos de fuentes de información suficientemente rigurosas⁵². No corresponde a este documento entrar en el estudio de las diferentes familias de proteínas alergénicas, pero corresponde señalar que como consecuencia de su irrupción en el panorama de la práctica clínica alergológica se producen dos interesantes novedades diagnósticas: 1) Muchas de las que creíamos multisensibilizaciones son falsas y podemos desenmascararlas testando separadamente alérgenos genuinos de especie y marcadores de reactividad cruzada y 2) Hay más de una forma de ser alérgico a una única especie en función del número de sus alérgenos que reconozca la IgE del paciente^{53, 54}. Ambos hechos tienen una gran importancia para la inmunoterapia y prescindir de ellos no parece razonable. Sin embargo la información disponible es limitada y se necesitan trabajos clínicos que definan perfiles locales de sensibilización y busquen las formas de tratamiento más convenientes. Es en esta dirección en la que nos acercamos a la verdadera “inmunoterapia individualizada”.

RESUMEN: La inmunoterapia está indicada en pacientes alérgicos cuando esté identificado el alérgeno responsable, desde el punto de vista global: clínico e inmunológico. Deben utilizarse todas las herramientas diagnósticas necesarias para definirlo.

4.2 SELECCIÓN DE LA MEJOR VACUNA

La variabilidad entre extractos para inmunoterapia es tan grande que no cabe hacer afirmaciones generales y los resultados de un estudio no son extrapolables a un extracto diferente. Esto resulta crítico cuando nos referimos al contenido en alérgenos individuales, que son el principio activo de los extractos^{55, 56, 57, 58, 59}.

La documentación clínica de los productos para inmunoterapia debería realizarse con anterioridad a su puesta en el mercado, pero lamentablemente no siempre es así. Todos los productos para inmunoterapia subcutánea presentes en el mercado español se comercializan como tratamientos para pacientes individualizados, esto es, carecen de registro sanitario. El resultado es que conviven vacunas de alta calidad con otras sin documentación que las acredite. El prescriptor, que finalmente asume la responsabilidad de conocer en profundidad lo que prescribe, tiene a su disposición los datos de estandarización, dosificación, ensayos clínicos y demás información relativa a los productos comercializados en España, recogida en la Guía Farmacoterapéutica de Inmunoterapia de la SEAIC¹⁸. Los autores de este posicionamiento recomiendan su

consulta sistemática y el ejercicio de comparación entre extractos antes de seleccionar uno determinado.

RESUMEN: La inmunoterapia está indicada cuando existe un producto de eficacia demostrada, a dosis documentadas y garantizadas. Debe entenderse que el principio activo es el alérgeno y no la fuente alergénica. La selección adecuada de un extracto pasa por la utilización del inventario de productos.

4.3 EFICACIA DE LA ITA EN RINITIS Y CONJUNTIVITIS ALÉRGICA, ASMA ALÉRGICO Y ALERGIA A ANTÍGENOS DE INSECTOS:

Muchos estudios doble-ciego controlados con placebo y randomizados han demostrado los efectos beneficiosos de la ITA^{60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67}. La ITA es efectiva para el tratamiento de la rinitis y conjuntivitis alérgica^{63, 68, 69}, asma alérgico^{60, 61, 63, 65, 66, 67, 70} y la hipersensibilidad a venenos de insectos^{61, 71}, y es eficaz tanto en adultos como en niños^{72, 73}. Su eficacia ha sido confirmada para el tratamiento de alergia por alérgenos inhalados⁴⁶: pólenes⁷⁴, hongos⁷⁵, alérgenos de animales^{76, 77}, ácaros⁷⁸, himenópteros⁶⁰ y cucarachas⁷⁹.

Numerosos estudios han demostrado una mejoría significativa en la calidad de vida mediante la utilización de cuestionarios estandarizados^{80, 81, 82, 83}.

La revisión de los estudios que no demuestran su eficacia se deben a una deficiencia sistemática (error tipo II)^{84, 85}.

Una revisión de 88 ensayos realizados sobre 3459 pacientes asmáticos encuentra una reducción significativa de los síntomas, una disminución de la toma de medicación y una mejoría en la hiperreactividad bronquial tras el tratamiento con ITA específica⁶⁷. Este meta-análisis demuestra claramente su eficacia.

La ITA específica en rinitis alérgica provoca mejoría persistente tras ser suspendida^{73, 74, 86} y puede reducir el futuro desarrollo de asma en pacientes con rinitis alérgica⁸², siendo igualmente apreciada para la vía SL⁸⁷. La ITA con alérgenos puede prevenir también el desarrollo de nuevas sensibilizaciones en pacientes monosensibilizados^{88, 89}. Una reciente investigación basada en la evidencia confirma que previene el empeoramiento de la enfermedad alérgica y el desarrollo del asma en niños con rinoconjuntivitis estacional⁹⁰.

En cuanto a la eficacia de las diferentes modalidades de tratamiento (ITA subcutánea, sublingual y nasal), solo la nasal sigue en evaluación por la FDA. La ITA subcutánea y sublingual ha demostrado su eficacia en rinitis y asma en meta-análisis^{67, 91} pero se requieren aún mas estudios comparando la eficacia de la ITA subcutánea y sublingual⁹². La evidencia acumulada, por razón de los años de su uso, es más notoria para la vía

subcutánea, aunque en los últimos años se está avanzando mucho en el conocimiento de diferentes aspectos de la ITSL, habiéndose publicado seis metanálisis, dos en 2005, dos en 2006, uno en 2008 y otro en 2009^{93, 94, 95, 96, 97, 98}, y del análisis de estos metanálisis publicados cabría destacar la gran heterogeneidad de los ensayos clínicos agregados. La validez de la ITSL no puede ser, a la luz de los conocimientos actuales y de los megaensayos realizados que han dado lugar al registro de Grazax® y Oralair®, pero en determinados ámbitos se cuestionan la metodología inapropiada de algunos de los metanálisis que validan la eficacia de la ITASL⁹⁹.

Resumen: La ITA específica es eficaz no solo como primera línea de tratamiento en rinoconjuntivitis, asma alérgico e hipersensibilidad a antígenos de insectos, sino también como un tratamiento preventivo para las enfermedades alérgicas respiratorias. Recomendación A.

4.4 ALERGIA A ALIMENTOS, URTICARIA Y DERMATITIS ATÓPICA

En el capítulo 8 se aborda en mayor profundidad la ITA con alimentos, pero como introducción notificar que se han comunicado estudios con extracto acuoso de cacahuete por vía subcutánea¹⁰⁰, otro con un extracto sublingual de avellana¹⁰¹, un tercero, realizado también en nuestro país con extracto con el alérgeno mayor del melocotón (Pru p 3)¹⁰², y otro realizado con huevo¹⁰³.

No hay evidencias que apoyen la eficacia de la ITA en pacientes con urticaria crónica, angioedema o ambos.

Existen pocos estudios que demuestren eficacia de la ITA específica en la dermatitis atópica, sólo si se asocia a sensibilización a aeroalérgenos^{104, 105, 106, 107}.

El potencial beneficio en síntomas de síndrome oral relacionado con alimentos que tienen reactividad cruzada con aeroalérgenos utilizados en ITA ha sido observado en algunos estudios y en otros no. Un estudio controlado demostró la disminución del síndrome oral tras ITA con polen de abedul¹⁰⁷, pero otro utilizando ITA sublingual no encuentra disminución de la hipersensibilidad a manzana a pesar de una disminución de los síntomas respiratorios¹⁰⁸.

Resumen: Los estudios realizados hasta la actualidad no apoyan el uso de ITA específica en el tratamiento de la hipersensibilidad a alimentos, urticaria crónica, angioedema o ambos. Recomendación D.

4.5 MONITORIZACION DE LA EFICACIA DE LA ITA ESPECÍFICA

Para saber si la ITA específica está siendo útil o no a un paciente dado se debe realizar una monitorización basada en parámetros objetivos y subjetivos⁴⁶.

Parámetros objetivos como el incremento de la IgG específica y la disminución de la reactividad cutánea por titulación a punto final son cambios generalmente asociados a la efectividad del tratamiento, a su acción sobre el sistema inmunológico, pero no son prácticos para el diagnóstico de rutina¹⁰⁹. Las pruebas cutáneas de rutina (con una sola dilución del extracto) o la medición de IgE específica tampoco son útiles pues no se ha demostrado una estrecha correlación con el estado clínico del paciente⁴⁶. Por ello, la mayoría de alergólogos se rigen por la respuesta clínica del paciente y su estado subjetivo. Sin embargo, lo más seguro es la realización de grados de mejoría de diferentes variables clínicas y de las variaciones en la toma de medicación requerida para el control de los síntomas. También es útil la aplicación secuencial de cuestionarios de calidad de vida.

Todas las incidencias que ocurran durante el tratamiento con ITA deben ser recogidas en una cartilla de seguimiento de su ITA.

Como recordatorio, para el seguimiento de la inmunoterapia en la práctica diaria, resultarían:

Herramientas útiles:

- La valoración subjetiva del paciente.
- La valoración subjetiva del médico.
- Escalas de control de síntomas/enfermedad validadas

Herramientas moderadamente útiles:

- El empleo de medicación de rescate.
- Test de función pulmonar.
- La IgG específica.

Herramientas no muy útiles:

- Los test cutáneos (no se correlacionan con los síntomas ni con la respuesta bronquial).
- La IgE específica.

Resumen: Los parámetros clínicos y la toma de medicación es lo más adecuado para el seguimiento de la ITA. La repetición de pruebas cutáneas no ha demostrado utilidad para valorar eficacia de la ITA. Se deben de recoger las incidencias en una cartilla de seguimiento. Recomendación A

4.6 SEGUIMIENTO DE LA MEJORIA

A día de hoy no existen parámetros analíticos que permitan evaluar la mejoría inducida por la ITA, a pesar de que como hemos indicado en el correspondiente apartado, mecanismos, sabemos cada día más de como actúa^{110, 111, 112}. Y en base a ello podríamos especular si estas modificaciones biológicas inducidas por la ITA perduran o, por el contrario, revierten rápidamente tras la suspensión del tratamiento.

La mejoría puede ser demostrada pronto, una vez que el paciente llega a la dosis de mantenimiento^{75, 80, 113, 114}. Esta mejoría podría no ser observada por diferentes razones: falta de evitación del alérgeno, exposición a elevados niveles de alérgeno, exposición continua a irritantes (tabaco, humos) o diagnóstico incompleto de las fuentes alérgicas. Si la mejoría no aparece tras 1 año de dosis de mantenimiento se debe evaluar esta falta de eficacia. Si no se encuentran causas claras, el tratamiento debe ser suspendido. Los pacientes deben ser evaluados al menos cada 6 a 12 meses para evaluar la eficacia de la ITA, ver si la forma de administración es la correcta y evaluar reacciones adversas, valorar el cumplimiento del tratamiento, ajustar la dosis y suspenderla si es ineficaz o si se ha llegado a la curación. Recientemente A. Nieto ha propuesto una lista de comprobación de la eficacia de la ITA¹¹⁵, que presentamos en la Tabla 4.2

Resumen La mejoría clínica puede ser evidente muy pronto, tras alcanzarse la dosis de mantenimiento. Un año es plazo suficiente para valorar eficacia y se aceptan los 3-5 años como plazo razonable para que la ITA alcance su eficacia. **Rango A.** Los pacientes deben ser evaluados al menos cada 6-12 meses. **Recomendación D.** No existen marcadores predictores de eficacia de la ITA. Hay datos que sugieren con claridad que la ITA puede resultar tanto más eficaz cuanto más precozmente sea aplicada, y va abiertamente en contra del muy extendido criterio de que esta forma de tratamiento debe ser utilizada cuando los pacientes no se controlan adecuadamente con un tratamiento farmacológico.

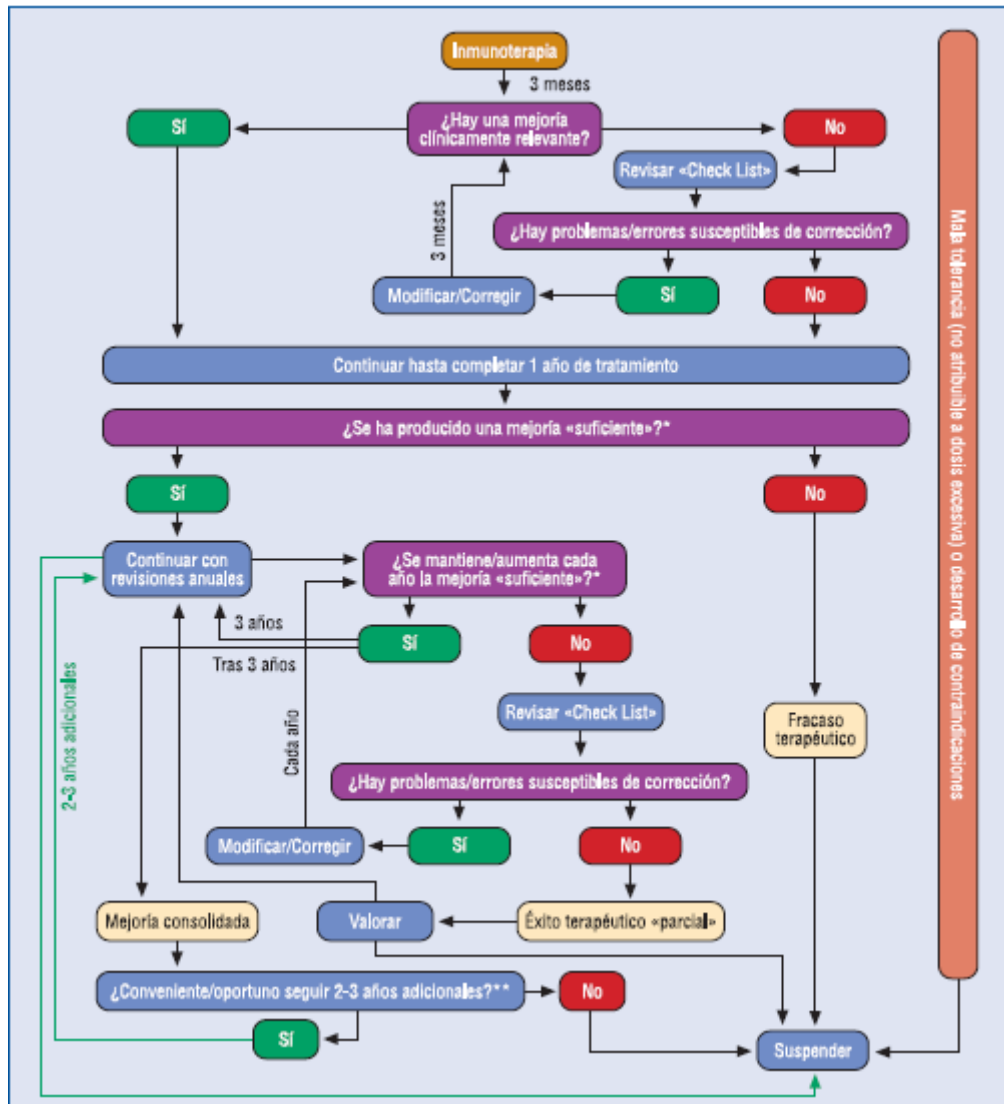


Tabla 4.2 Tomado de Nieto A “Inmunoterapia como herramienta clínica moderna. Módulo 4: El seguimiento”. www.cursoinmunoterapia.com

Figura 2. *Mejoría «suficiente» → Valorar si se ha producido una mejoría patente, fundamentalmente desde el punto de vista clínico (pero también funcional y biológico), que:

- Haya resultado coste-efectiva, con ahorro en el consumo de recursos sanitarios.
- Haya producido una mejoría en la calidad de vida del paciente.

****** Considerar la «conveniencia» en función de las preferencias del paciente, la sospecha de que sea posible adquirir beneficios adicionales a los obtenidos tras 3 años de tratamiento, el nivel de inconveniencia que puede suponer para el paciente seguir 2-3 años más, la gravedad inicial de la enfermedad alérgica tratada, el alérgeno utilizado, el riesgo potencial de recaída, etc. Así, no sería descabellado plantear una prolongación de la inmunoterapia 2-3 años adicionales a los primeros tres:

- Cuando el paciente tenga asma.
- En caso de una relativa mayor severidad inicial de la enfermedad.
- En pacientes sensibilizados a veneno de himenópteros y alérgenos perennes.
- En pacientes con un elevado nivel de sensibilización inicial.
- En pacientes con riesgo elevado de recaída (p. ej., pacientes que siguen sometidos a una elevada carga ambiental frente al alérgeno en cuestión).

5 MONITORIZACIÓN DE LA SEGURIDAD DE LA ITA

Angela Gonzalo Garijo, Alicia Armentia Médina, Ana I. Tabar, Juan M. Beítia Mazuecos, Carmen Moreno Aguilar, Pedro Guardia Martínez

Históricamente se había considerado que la inmunoterapia era menos segura cuanto más alta era la dosis y más rápida la administración. Los alergólogos españoles que administran inmunoterapia saben que este concepto es altamente impreciso. Las recomendaciones de la EAACI para el control de la administración¹¹⁶ consiguieron que a partir de finales de los 80 aparecieran en España las unidades clínicas de inmunoterapia y que la incidencia de efectos adversos preocupantes descendiera notablemente, junto a como anteriormente hemos mencionado el diagnóstico correcto del paciente y la selección de un extracto adecuado. Una lectura alternativa es que antes de las unidades de inmunoterapia, los alergólogos de nuestro país, mayoritariamente prescribíamos ITA que era administrada por los compañeros de atención primaria, y carecíamos de estadísticas rigurosas y los rumores, a veces incontrolados, circulaban libremente por el país. En la actualidad, al haber asumido, en la mayoría de los casos en las unidades de inmunoterapia, los inicios de la ITA y realizarse los mantenimientos en unidades periféricas en atención primaria, conocemos las tasas de reacciones por cada tipo de extracto y paciente, y podemos controlarlas y prevenirlas.

La seguridad de la inmunoterapia empieza a garantizarse con un diagnóstico correcto del paciente y la selección de un extracto adecuado y se completa con una administración controlada por el especialista.

5.1 IMPORTANCIA DEL DIAGNÓSTICO EN LA SEGURIDAD

La presencia de asma bronquial es un factor controvertido, considerándose en algunas publicaciones que los pacientes asmáticos sufren mayor número de reacciones sistémicas con inmunoterapia¹¹⁷ y en otras no¹¹⁸. La variabilidad en los criterios diagnósticos de los pacientes incluidos en los diferentes estudios podría ser causa de esta disparidad. En cualquier caso seguimos tratando con inmunoterapia a pacientes con asma leve-moderado que deben encontrarse en situación estable en el momento de cada inyección.

El diagnóstico etiológico es crítico para la seguridad de la inmunoterapia y de nuevo el perfil de sensibilización en base a componentes moleculares adquiere valor clínico. Un gradiente de exposición a polen de *Olea europea* en España condiciona la existencia de patrones de sensibilización diferentes, de manera que algunos de los considerados alérgenos minoritarios adquieren una alta prevalencia en determinadas regiones^{119, 120}. En estas poblaciones, la sensibilización a Ole e 7 se relaciona con una enfermedad más severa y una mayor incidencia de reacciones sistémicas con la inmunoterapia⁵³.

RESUMEN: Se necesita la máxima precisión en el diagnóstico antes de prescribir inmunoterapia y la comprobación de estabilidad clínica antes de administrarla.

5.2 IMPORTANCIA DEL EXTRACTO EN LA SEGURIDAD

Como se ha dicho, la farmacología de las vacunas alérgicas es crucial. La incidencia de reacciones sistémicas con extractos acuosos y a dosis elevadas ha sido admitida en diferentes publicaciones² y por eso no vamos a insistir en ello. Sin embargo sabemos que la variabilidad en la composición de un mismo extracto a lo largo del tiempo constituye un factor decisivo para explicar efectos adversos de consideración^{121, 59}, es decir que al conocer la dosis de un alérgeno mayoritario y ajustar la estandarización/potencia a él, se pueden producir modificaciones en la concentración/potencia de alérgenos no mayoritarios, en sucesivos lotes del mismo producto.

RESUMEN: Para una inmunoterapia segura los extractos deben tener una actividad biológica global y un contenido en alérgenos individuales, reproducibles de un lote a otro.

5.3 IMPORTANCIA DE LA ADMINISTRACIÓN EN LA SEGURIDAD

Ya hemos mencionado que la creación de unidades de inmunoterapia supervisadas por alergólogos ha sido determinante para mejorar la seguridad de la inmunoterapia subcutánea. Si las dos primeras variables del trinomio están controladas (paciente y extracto), alcanzar la dosis terapéutica con buena tolerancia debería garantizar la seguridad de todo el ciclo terapéutico. Es por ello que resulta esencial que al menos la fase de inicio se realice siempre bajo control estricto del alergólogo. En condiciones normales el paciente puede beneficiarse de una mejor accesibilidad si recibe el mantenimiento en su centro de salud. En un país como España, con recursos alergológicos escasos y centralizados y una magnífica red sanitaria pública de atención primaria, ésta podría ser una solución conveniente para todos.

El dispositivo asistencial, el protocolo de administración y el sistema de registro de reacciones adversas en una unidad de inmunoterapia han sido propuestos ya en guías de práctica clínica internacionales⁴⁵. Puesto que el presente documento se basa en la inmunoterapia que se realiza en España, destacamos la conveniencia de racionalizar ciertos comportamientos basados en la arbitrariedad, como que los tratamientos iniciados con dosis equivalentes a 1/1.000 ó 1/10.000 de la dosis terapéutica son más seguros⁴⁶. En el capítulo de pautas se analizan algunas de las experiencias de autores españoles al respecto, pero se debe mencionar aquí que en la actualidad sabemos que se

puede empezar por dosis mucho más altas sin aumentar la tasa de reacciones sistémicas^{122, 123, 124, 125, 126, 127, 128}.

RESUMEN: La administración controlada por el alergólogo mejora la seguridad de la inmunoterapia. La fase de inicio debe ser siempre supervisada en una unidad especializada. No es necesario emplear siempre pautas convencionales.

La ITSL, entre otros factores se ha desarrollado por la supuesta inseguridad de la ITSC, lo cual hemos visto que no es del todo cierta, y cuando se encuentra indicada, administrada y seguida por el alergólogo la seguridad es óptima. Con esta premisa errónea de partida, hay que destacar que quizá la mayor ventaja de la ITSL con respecto a la subcutánea sea su perfil de seguridad. Salvo con algún alérgeno, como el látex, las reacciones habitualmente son locales, fundamentalmente prurito bucal. Suelen aparecer durante la fase de iniciación de la inmunoterapia, no suelen requerir tratamiento y ceden espontáneamente conforme avanza la dosificación. Ocasionalmente se describen reacciones generales, casi siempre digestivas, de intensidad moderada y que ceden espontáneamente¹²⁹. No se han descrito reacciones fatales relacionadas con la ITSL; no obstante sí hay descritos casos de anafilaxia relacionadas con esta forma de administrar la inmunoterapia^{130, 131, 132, 133}.

En el capítulo de manejo práctico se analizará el tema de efectos adversos, su manejo y tratamiento.

6 MANEJO PRÁCTICO DE INMUNOTERAPIA

Virginia de Luque Piñana, Pedro Guardia Martínez, Carmen Moreno Aguilar

Una vez haya sido evaluada la indicación de ITA y se valore que el paciente haya entendido los riesgos-beneficios y costes, iniciaremos la inmunoterapia. Así mismo los profesionales de atención Primaria (AP) que serán los responsables de la administración en fase de mantenimiento de la ITA, deben también recibir información del procedimiento. Esta información se encuentra disponible en el área del Comité de Inmunoterapia (CIT) de la SEAIC, en www.SEAIC.org, pudiendo ser consultada, aunque pendiente de su actualización, a la realidad de hoy día en nuestro país. No obstante debemos reseñar como datos importantes:

- Un paciente en tratamiento con inmunoterapia debe tener siempre un documento completo, claro y detallado sobre su inmunoterapia, tipo de extracto, pauta, tolerancia y cumplimiento, de forma que lo pueda trasladar a otro médico (D).
- El paciente debe entender que se trata del único tratamiento específico actuando sobre la etiología de la enfermedad alérgica y no exclusivamente sobre los síntomas, y que forma parte del tratamiento de la enfermedad alérgica, junto con las medidas de desalergenización, el tratamiento farmacológico y las medidas de educación.
- La prescripción de la inmunoterapia debe ser realizada por un médico con conocimiento y manejo de la patología alérgica y en concreto de las vacunas con extractos alérgicos, siendo habitualmente, en nuestro país, por formación y capacitación profesional el médico especialista en Alergología el que reúne el perfil adecuado para ser el responsable de la indicación, prescripción, administración y control evolutivo de la inmunoterapia en pacientes alérgicos.
- La inmunoterapia debe administrarse en un centro sanitario, de salud, hospital o similar, en el que se pueda reconocer y tratar de forma precoz las posibles reacciones adversas, si se produjesen (C).
- Previa a la elección de la inmunoterapia con alérgenos como tratamiento, el médico debe informar al paciente sobre los beneficios y riesgos de la inmunoterapia, así como los métodos para minimizar el riesgo.
- El tratamiento con vacunas alérgicas se concibe como un tratamiento a largo plazo, considerando un plazo de 3 a 5 años como el necesario para inducir la respuesta inmunológica deseada⁴⁶.
- La inmunoterapia debe administrarse por personal de enfermería y/o médico cualificado y entrenado en el uso de este tratamiento y en el tratamiento de eventuales efectos adversos. Debe acudir periódicamente a la cita programada. No debe alterar la pauta (días y dosis) señalada por el alergólogo.
- Hoy día la ITA tiene un perfil de seguridad elevado^{118, 134, 135} en contra de lo que, sin base se han venido atribuyendo.

6.1 PAUTAS DE ADMINISTRACION:

La práctica diaria de administración de inmunoterapia en España es muy distinta de la de los vecinos europeos y también de los países americanos. La razón es que aquí se viene haciendo una revisión crítica de los modelos de administración convencionales desde hace más de 20 años. Las pautas de inicio agrupadas y simplificadas con inmunoterapia subcutánea tienen un alto grado de implementación en España debido a que su “promoción” fue iniciada por Fdez-Tavora¹²² desde un ámbito asistencial en el que ha permanecido hasta ahora, y en segundo lugar a que ALK-Abelló pronto documentó una pauta agrupada incluyéndola en el prospecto de algunas de sus vacunas^{14, 15, 16}. A partir de ahí se han introducido numerosas pautas de inicio, que tienen en común su simplificación respecto a las convencionales en términos de número de visitas y de inyecciones.

6.1.1 Pautas de inicio de la ITA

6.1.1.1 Muchas pautas diferentes: ¿Por qué?

Las pautas que tradicionalmente hemos estado denominando como “convencionales” tienen un enorme parecido entre sí: Duran de 12 a 16 semanas, el paciente recibe 1 inyección en cada visita y se inician con dosis 5.000 a 100.000 veces menores que la dosis de mantenimiento. Esto responde a un principio facilitador que pretende normalizar la administración: las dosis se expresan como alícuotas de los extractos comercializados (ej: 0,5 ml del vial “2”). Esta práctica repetida machaconamente durante años inscribe en el subconsciente del clínico un principio universal de dosificación que nos induce a asumir dos conceptos erróneos: 1): las dosis expresadas de esta manera son correctas y 2): este tipo de pauta sirve para todo.

Cuando el alergólogo se incorpora a la administración de inmunoterapia se da cuenta de que la fase de inicio puede ser mejor diseñada y lo hace empezando por documentar nuevas pautas, que dependen de la realidad clínica con todas sus variables: perfil de los pacientes, diferencias entre los extractos, carga asistencial, rendimiento en eficacia, satisfacción de los que intervienen, accesibilidad, costes sanitarios etc. El resultado es que todo ello no puede ser optimizado en una única ecuación y aparecen pautas diferentes que tienen sin embargo varias cosas en común: están más documentadas que las convencionales, mejoran uno o varios aspectos de la administración y no se sustentan en la arbitrariedad.

Entonces, la respuesta a la pregunta ¿por qué muchas pautas diferentes? resulta obvia: porque no hay una pauta ideal para todo, ya que cada producto es diferente al otro. Qué tal si cada producto definiera su pauta ideal y la registrara?

6.1.1.2 Los elementos de una pauta de inicio

Cualquier pauta racional debe partir de dos elementos básicos: un paciente bien diagnosticado y un extracto bien estandarizado. Solamente si sabemos cuál es el problema del paciente (antígeno responsable) y tenemos un medicamento capaz de tratar ese problema (dosis efectiva del principio activo) tiene sentido abordar la administración. A partir de este punto hay preguntas clínicas para las que a veces existen respuestas documentadas. En otros casos hay que recurrir al sentido común, teniendo en cuenta que la seguridad del paciente debe estar en presente en todo momento:

- **¿Por qué dosis empezar?** : Tan alta como sea posible.
- **¿Cuántas visitas?**: Cuantas menos, mejor.
- **Cuántas inyecciones por visita?**: Dos parece razonable
- **¿Qué período de observación?**: 60-90 minutos tras la última
- **En caso de reacción sistémica: ¿Qué hacer?** Repetir la dosis o retirar la inmunoterapia.

6.1.1.3 ¿Por qué dosis empezar?

Empezar por dosis muy bajas ha sido no solamente una costumbre, sino un referente de seguridad. Sin embargo no hay evidencia científica que lo apoye⁴⁶. La revisión de una serie de tres cohortes de pacientes tratados según sendas pautas agrupadas, con un mismo extracto de polen de *Olea europea* con la misma dosis de Ole e 1 ha revelado que la tasa de reacciones sistémicas no se relaciona estadísticamente con la dosis de inicio más baja; tampoco con la más alta: Parece existir una dosis crítica por debajo de la cual no tiene mucho sentido empezar¹³⁶. Una serie de Fdez-Távora¹²² que describía una alta tasa de reacciones, sin embargo comprobó que éstas no se producían en los primeros grupos de dosis. Los autores concluyeron con buen juicio que estas dosis eran innecesarias. En el caso de la inmunoterapia con venenos de himenópteros también ha sido descrito que empezar por dosis iguales o superiores a 1 µg es seguro^{128,137}, en contra de las recomendaciones históricas.

RESUMEN: La primera dosis debe ser la más próxima posible a la óptima de tratamiento, para el alérgeno en cuestión.

6.1.1.4 ¿Cuántas visitas?

El sentido común nos dice que cuantas menos mejor. Si se han eliminado las dosis innecesarias por abajo ya estamos acortando la pauta significativamente. Otras acciones que contribuyen a la reducción en el número de visitas son la administración de varias dosis en una misma visita y la ampliación de la diferencia entre dosis sucesivas. Un

análisis comparativo de tres cohortes de pacientes tratados con el mismo extracto de *Alternaria* demuestra que con un número corto de visitas (2-3) se puede alcanzar la dosis de mantenimiento con una tasa mínima de reacciones sistémicas^{125, 127}. En estos estudios el número de dosis por visita era el mismo, pero en otros casos se ha intentado una reducción en el número de visitas, agrupando muchas inyecciones en cada una de ellas (efecto “compresión de una pauta convencional”). El resultado no ha sido el mejor tanto por la acumulación de dosis que ha podido ser la causa de una tasa de reacciones inaceptable¹²².

El empleo de extractos polimerizados modificados está permitiendo que la dosis de inicio sea la misma que la de mantenimiento¹³⁸

RESUMEN: El número de visitas debe ser el mínimo que permita una administración segura.

6.1.1.5 ¿Cuántas dosis por visita? - ¿Qué período de observación?

Estas dos variables son interdependientes. Una visita de máxima comodidad tendría una única dosis, pero aumentaría el número de visitas necesarias como se ha dicho en el apartado anterior. El efecto “dosis acumulada” debe tenerse en cuenta antes de sobrecargar una visita de inicio de inmunoterapia con demasiadas dosis y no es el único problema. La aparición de reacciones retardadas debe considerarse a la vista de la experiencia que venimos acumulando en los últimos años^{139, 140}, y parece obvio que la permanencia de 30 minutos en la unidad de inmunoterapia es insuficiente. El análisis de los tiempos de latencia de la mayor parte de las reacciones sugiere que este período se establezca en 60-90 minutos tras la última inyección, manteniendo el de 30 minutos tras las restantes^{141, 142}.

Si queremos administrar más de una inyección y no alargar excesivamente la permanencia del paciente en la unidad de inmunoterapia, cuando se utilizan extractos adsorbidos en hidróxido de aluminio, dos inyecciones por visita es un objetivo que parece razonable desde un punto de vista asistencial y que ha sido documentado y utilizado suficientemente en España, con un rendimiento asistencial bueno^{143, 125, 126, 77, 139, 140, 142}.

RESUMEN: Una visita con dos inyecciones puede ser el modelo básico de una pauta de inicio adecuada. El período de observación final no debe ser inferior a una hora para extractos adsorbidos en hidróxido de aluminio.

6.1.1.6 En caso de reacción sistémica ¿Qué hacer?

La presencia de reacciones sistémicas ha marcado la “dosis individual terapéutica” con mucha frecuencia en los años previos, de manera que se iniciaba el mantenimiento con una dosis inmediatamente inferior a la que provocaba la reacción. Con esta práctica se aceptaban dos hechos que son erróneos: 1) la dosis terapéutica puede ser cualquiera, siempre que la tolere el paciente y 2) las reacciones sistémicas dependen de factores propios del paciente que no son manejables, por lo tanto no se pueden evitar.

En el siglo XXI se impone pensar de otra manera:

1) la dosis terapéutica se establece en un ensayo clínico de eficacia-seguridad en todos los fármacos; en la inmunoterapia también. Como en todos los fármacos, si el paciente tolera la dosis terapéutica se continúa con la administración y si no tolera debe suspenderse. La administración mantenida de dosis subterapéuticas es un principio rechazable en farmacología, y el sentido común nos induce a aceptar este principio.

2) la administración de inmunoterapia es una técnica en sí misma y la tolerancia de una dosis-objetivo puede inducirse con intervenciones adecuadas. La inmunoterapia con venenos de himenópteros constituye un modelo elocuente de esta afirmación.

La decisión a tomar tras una reacción sistémica con inmunoterapia depende en buena medida de la interpretación que se haga de la misma. Si descartamos factores puntuales como inestabilidad clínica, y farmacológicos como estandarización-dosificación imprecisa, una reacción sistémica durante la inducción puede traducir dos realidades: a) el paciente ha llegado a su techo de tolerancia y b) el paciente no tolera esta dosis en las circunstancias en que le ha sido administrada (considerando todas las variables de la pauta que venimos analizando). Optar por la segunda implica admitir que una dosis que ha producido una reacción adversa, tal vez ha producido al mismo tiempo un efecto terapéutico, aumentando el umbral de tolerancia al alérgeno. Administrar la misma dosis de nuevo parece ser la única forma, hoy por hoy, de salir de dudas. Se impone diseñar un modo de hacerlo con las máximas garantías para el paciente.

Las guías internacionales que seguimos en la actualidad⁴⁵ recomiendan explícitamente reducir la dosis en la visita siguiente a una reacción sistémica que no constituya amenaza vital. Esta recomendación se basa exclusivamente en recomendaciones emitidas con anterioridad en otras guías y tienen por tanto un nivel bajo de evidencia (D). No hemos encontrado publicaciones sólidas sobre reacciones sistémicas múltiples, pero en la comunicación de una serie de 3970 pacientes que habían recibido inicio de inmunoterapia mediante pauta agrupada, 296 sufrieron una reacción sistémica y 63 de estos, sufrieron una segunda, comprobándose que en 51 (81%) se había procedido a una ralentización de la pauta tras la primera reacción¹⁴².

En el caso de la inmunoterapia con venenos de himenópteros, la dosis terapéutica mínima está claramente identificada y es imperativo que no se realicen mantenimientos por debajo de ella. La incidencia de efectos adversos serios durante el inicio tiene gran relevancia sobre pacientes alérgicos individuales que necesitan ser tratados por un

elevado riesgo. En estos casos la premedicación puede constituir una ayuda. En general se utilizan paraguas farmacológicos de antihistamínicos^{144, 145} o montelukast¹⁴⁶. El omalizumab se ha utilizado en casos puntuales y con resultados desiguales^{147, 148}.

En inmunoterapia con aeroalérgenos una posible actuación ante una reacción sistémica no amenazante para la vida, podría ser la de administrar en la siguiente visita, la misma dosis desdoblada en dos hemidosis separadas con un intervalo de media hora. Constituye una práctica habitual en las unidades de inmunoterapia de diferentes centros de Alergología en nuestro país, y se obtienen resultados óptimos en la práctica habitual.

RESUMEN: Una reacción sistémica durante el inicio no debe equivaler a bajar la dosis de mantenimiento ineludiblemente.

6.1.1.7 Tipos de pautas de inicio de la ITA

Como hemos dicho la mejor pauta es la que se adapta al tipo de extracto, al paciente y a donde iniciemos la ITA, no obstante a modo orientativo reseñamos las usualmente llevadas a cabo en nuestro país.

Convencional: dosis semanales y posteriormente quincenales hasta alcanzar en unas 12-15 semanas, la dosis de mantenimiento mensual. Se inicia por viales con una concentración 1/1000, 1/100, 1/10 más diluidas de la concentración del vial final de mantenimiento. La frecuencia de reacciones sistémicas con las pautas convencionales según un estudio del comité de Inmunoterapia de la SEAIC con 488 pacientes fue del 3,7 % (0,3 % de las dosis administradas¹¹⁸).

Rápida (rush): en uno a tres días se alcanza la dosis de mantenimiento. Se utilizan extractos acuosos. Debido a la alta frecuencia de reacciones sistémicas y a que se alcanza la dosis de mantenimiento en un corto período de tiempo se usan principalmente en pacientes con anafilaxia por venenos de himenópteros y deben ser administradas siempre en un centro hospitalario (**A**). Pautas rápidas con venenos de himenópteros no han sido relacionadas con una incidencia mayor de reacciones sistémicas. (**A**). En los últimos años el empleo de extractos alergoides ha permitido utilizar este tipo de pauta con estos extractos, permitiendo que la dosis de inicio sea la misma que la dosis de mantenimiento¹⁴⁹

Agrupadas (cluster): se alcanza el mantenimiento en dos a cuatro semanas. Se suele empezar por el vial de máxima concentración o al menos con la dilución 1/10. Ha sido destacado el papel de grupos españoles en la búsqueda de nuevas pautas de administración, así la búsqueda de una mejor tolerancia, eficacia y cumplimiento que han llevado a investigar nuevas fórmulas de administración en cuanto a dosis de inicio, pautas y aumento de dosis o intervalos, con niveles de seguridad y eficacia. Incluso a día de hoy continúa siendo una línea de investigación la búsqueda no sólo de formas de

inicio sino también de mantenimiento. Este tipo de pautas deben ser administradas siempre supervisadas por un alergólogo y no podrán iniciarse en un centro de salud. La premedicación debe administrarse previa a la inmunoterapia con pauta cluster o rush con aeroalérgenos para reducir el riesgo de reacciones adversas. (A). No obstante existe escaso cuerpo de doctrina en la actualidad para esta afirmación, en el caso de aeroalérgenos.

RESUMEN GLOBAL PARA PAUTAS DE INICIO: La pauta de inicio se documentará para cada extracto, será tan sencilla como sea posible y finalizará cuando la dosis terapéutica (previamente determinada) sea tolerada.

6.1.2 Pautas de mantenimiento de la ITA

La concentración de mantenimiento debe ser formulada para alcanzar una dosis considerada como terapéuticamente efectiva para cada uno de los componentes que conforman el extracto. La dosis efectiva prevista es considerada como dosis de mantenimiento y está establecida para determinados alérgenos expresados en la Tabla 6.1. Algunos pacientes no llegarán a tolerar esta dosis y experimentará beneficios clínicos a dosis inferiores. (A). Aunque nosotros no estamos de acuerdo con esta evidencia, como hemos indicado en la sección 6.1.1.6 (La administración mantenida de dosis subterapéuticas es un principio rechazable en farmacología).

AUTOR	EXTRACTO	ALERGENO	DOSIS (microgr/ml)
Haugaard	D.pteronyssinus	Der p 1	7
Wahn	D.pteronyssinus	Der p 1	24
Olaguibel	D.pteronyssinus	Der p 1	4
Creticos	Gato	Fel d 1	15,1
Alvarez Cuesta	Gato	Fel d 1	13
Osterballe	Gramíneas	Phl p5/6	36/18
Van Metre	Amb .elator	Amb a 1	5/10
Müller/Hunt	Himenópteros	Total	100

TABLA 6.1: Dosis óptima de alérgeno

La estructura de la pauta de mantenimiento ha sido consagrada por el uso de una forma sencilla: una única dosis y un intervalo de 4 a 6 semanas. La duración del tratamiento sigue siendo controvertida.

En inmunoterapia subcutánea, cuando un paciente alcanza la dosis de mantenimiento el intervalo de administración de ésta puede variar desde 4 semanas para aeroalérgenos hasta 8 semanas para venenos. Algunos individuos pueden tolerar intervalos mayores entre dosis de mantenimiento. (A).

En inmunoterapia sublingual una vez alcanzada la dosis de mantenimiento, suele repetirse 3 veces a la semana de forma generalizada, aunque en otros casos se administran diariamente, como en el caso, entre otras, de la vacuna en comprimidos liofilizados.

Hoy día las más usualmente empleadas en la ITSC son:

Preestacional y coestacional: En inmunoterapia de pólenes. La inmunoterapia preestacional se inicia antes de la estación polínica (primavera) y se alcanza la dosis de mantenimiento que se repetirá mensualmente suspendiéndola una vez se inicie la polinización. Existe una tendencia muy reciente que postula iniciar esta ITA justo antes de la polinización y mantenerla durante esta época, suspendiéndola tras la fase de polinización, para reiniciarla en forma booster, al inicio de la estación polínica siguiente¹⁵⁰.

Perenne: La inmunoterapia se inicia en cualquier época del año y la dosis óptima de mantenimiento se administra durante todo el año, manteniéndola de forma continuada durante 3 a 5 años. En la ITA con pólenes que se administre coestacionalmente se ha venido reduciendo de forma rutinaria la dosis de alérgenos durante la estación polínica (C), pero esto no es necesario cuando el paciente está asintomático, siendo la tendencia actual administrar la dosis de mantenimiento sin reducirla siempre y cuando previa a la aplicación nos cerciemos de que el paciente está sin síntomas bronquiales y el PEF se mantiene por encima del 80% del basal⁴⁵

6.1.2.1 Dosis de mantenimiento.

Ya se ha mencionado anteriormente la importancia de la dosis de mantenimiento o dosis terapéutica, que se administrará de forma mantenida mientras dure el tratamiento. En el caso de la inmunoterapia con pólenes es una práctica frecuente la reducción de la dosis de mantenimiento durante la polinización. La última guía europea⁴⁵ ya hace una revisión de este hábito injustificado, recomendando controlar adecuadamente los síntomas del paciente de la misma manera que con los otros extractos. Algunas unidades de inmunoterapia españolas adoptan esta práctica, aunque la recomendación no ha atravesado el límite de los prospectos de los fabricantes.

6.1.2.2 Intervalo entre dosis

No existe evidencia científica que apoye la duración del intervalo entre dosis de mantenimiento más allá de nuestra larga experiencia en ello. Un estudio español describió una respuesta similar en dos grupos de pacientes tratados con pólenes con intervalos desiguales¹⁵¹. La inmunoterapia con veneno de himenópteros ha sido objeto de algunos alargamientos en los intervalos, particularmente relacionados con poblaciones altamente expuestas, necesitadas de tratamiento indefinidamente¹⁵² o de pacientes polisensibilizados¹⁵³.

6.1.2.3 Duración de la inmunoterapia

No existe un período de tiempo definido para mantener la inmunoterapia. La referencia actual está en mantener ciclos de inmunoterapia en torno a cinco años, y nunca menos de tres. No existen estudios controlados que definan con exactitud la duración óptima ni la conveniencia de administración booster tras la discontinuación. En España tampoco existe doctrina especial al respecto. La severidad de la enfermedad, los beneficios obtenidos tras el tratamiento y la necesidad de tratamiento son todos los factores que debemos tener en cuenta para continuar o suspender la inmunoterapia de forma individual para cada paciente. **(D)**. La mejoría clínica del paciente puede ser demostrada precozmente tras alcanzar la dosis de mantenimiento^{40, 154, 16} **(A)**. Los pacientes deben ser evaluados y revisados cada 6 a 12 meses mientras reciben la inmunoterapia. **(A)**.

6.2. MANEJO PRÁCTICO DE INMUNOTERAPIA SUBCUTANEA

Tradicionalmente ha habido circunstancias que se han establecido como criterios para reducir la dosis de inmunoterapia. El conocimiento cada vez más exacto del mecanismo de acción de la inmunoterapia así como la mejor estandarización de los extractos nos ha llevado a cuestionarnos algunos de éste y otros planteamientos tradicionalmente aceptados. En la actualidad optamos por:

1. **No reduciremos la dosis** de manteniendo habitualmente administrada al paciente, cuando se encuentre en periodo de polinización, en caso de pacientes clínicamente estables o asmáticos con control del PEF que mantengan valores estables >al 80% del basal, De igual proceder seguiremos para el seguimiento en atención primaria, si hemos informado adecuadamente al paciente y a los profesionales de este nivel asistencial. Hoy día no hay base científica para reducir la dosis, pues esta se basaba en recomendación **C**. Así mismo con el empleo de extractos de calidad, estandarizados no hay por qué reducir la dosis al inicio de nuevo vial.
2. En caso de reacción local: actualmente **no consideramos reducir dosis**. Estudios publicados indican que la aparición de reacciones locales no parecen predecir la aparición de reacciones sistémicas¹⁵⁵. No existe evidencia de que estas reacciones

- representen un factor predictivo de reacciones adversas, y han estado basadas en evidencia (C).
3. Aunque los fármacos **β -bloqueantes** no aumentan el riesgo de presentar reacciones sistémicas, *per se*, si pueden determinar un peor control de las reacciones sistémicas acontecidas con la ITA y tardaran más en recuperarse¹⁵⁶. Cuando la adrenalina no es eficaz, en los pacientes que sufran reacción grave y se encuentren en tratamiento con β -bloqueantes, el glucagón intravenoso podría revertir el broncoespasmo y la hipotensión refractaria activando la vía de la adenilciclase y evitando el receptor β -adrenérgico¹⁵⁷.
 4. La ITA en los **niños** es eficaz y con frecuencia bien tolerada (A)^{67, 45, 129}. En los **niños menores de 5 años** hay que valorar la relación beneficio-riesgo de forma individual (A)^{67, 45, 129}. Para algunos autores la ITA en este rango de edad no es aconsejable porque puede resultar traumática en niños muy pequeños y por la dificultad para comunicarse con el niño en caso de reacciones sistémicas¹⁵⁸, sin embargo hay trabajos recientes que demuestran su seguridad y eficacia⁷². Esta recomendación, de no indicar ITA en menores de 5 años, se basa en el estudio de Hejjaoui de 1990¹⁵⁹ en el que se analizaban con extractos acuosos distintos esquemas de pautas posibles a emplear.
 5. En las **mujeres embarazadas** la ITA puede mantenerse si se había alcanzado la dosis de mantenimiento, pero no debe iniciarse ni aumentar la dosis por el riesgo asociado al tratamiento de las reacciones sistémicas (aborto espontáneo, parto prematuro o hipoxia fetal)^{67, 45} (C). El inicio de la ITA durante el embarazo podría ser considerado cuando la ITA estuviera indicada para una situación de riesgo vital, como la anafilaxia por venenos de himenópteros¹⁷⁸.
 6. En los **pacientes ancianos**, las enfermedades asociadas a la edad (hipertensión arterial, coronariopatías, enfermedades cerebrovasculares, arritmias...) y algunos de los tratamientos empleados para las mismas (β -bloqueantes) podrían aumentar el riesgo de la ITA. Por ello, se debe prestar especial consideración a los beneficios y riesgos de la ITA en este grupo de población, aunque la edad aisladamente no excluiría la indicación de la ITA^{178, 160} (D).
 7. La ITA podría estar indicada en los pacientes con **inmunodeficiencias** o **enfermedades autoinmunes** (D). No hay estudios controlados sobre la seguridad de la ITA en estos pacientes ni hay en la actualidad evidencia sustancial que demuestre que la ITA es perjudicial. La decisión de comenzar la ITA debe ser individualizada y los beneficios y riesgos deben ser evaluados de forma individual¹⁷⁸.
 8. Existe un bajo riesgo de reacciones sistémicas severas con una inmunoterapia alérgica apropiadamente administrada. Las recomendaciones que hacen referencia a la presencia de reacciones graves se basan en recomendación C. Con menor evidencia (D) se ha venido recomendando que la dosis de inmunoterapia debe ser reducida después de una reacción sistémica. En el caso de presentar reacción sistémica tras inmunoterapia administrada en centro de salud, debe ser derivado al médico especialista para su evaluación.

A pesar de que un paciente presente reacciones sistémicas en la fase de inicio de la inmunoterapia (convencional o agrupada) debemos continuar con su administración de forma siempre cautelosa y a criterio del especialista (en ocasiones con ajuste de dosis) y según la respuesta al tratamiento con adrenalina, y siempre tras informar y con la conformidad del paciente. En la mayoría de estos pacientes lo habitual es la tolerancia final de la inmunoterapia y mostrar eficacia clínica.

El alergólogo valorará la posibilidad de continuar la pauta según la gravedad de la reacción sistémica (grado 0, I y II podría, a su criterio, mantener la pauta sin reducir dosis; grado III ó IV repetir dosis anterior tolerada /ralentizar el protocolo). En nuestra experiencia, de administración controlada de inmunoterapia en una Unidad de Inmunoterapia (con administración a más de 7000 pacientes y 23500 dosis, en 15 años) no reducimos la dosis después de la aparición de reacciones adversas sistémicas de grado inferior a III, sin que hayamos tenido, posteriormente efectos adversos ni requerir medidas terapéuticas ex profeso.

6.2.1 Causas y tiempo de interrupción transitoria de la inmunoterapia específica

- Infecciones o procesos inflamatorios de la vía respiratoria, enfermedades infecciosas febriles y enfermedades exantemáticas: Debe retrasarse una semana, tras finalizar el cuadro, la aplicación de la dosis correspondiente.
- Fases en que se reproducen los síntomas propios de la enfermedad del paciente (preferentemente en el caso de asma) y cuando el FEM disminuya un 20 % de FEM basal, en este caso, debe retrasarse una semana la aplicación de la dosis correspondiente.
- Si existiesen con frecuencia reagudizaciones/inestabilidad clínica que impidiesen llevar a cabo el programa de tratamiento con ITA, el paciente debe ser reevaluado por el alergólogo para estabilizar su estado clínico antes de continuar con la ITA.
- Haber recibido en los diez días previos vacuna de virus vivos.

Es habitual reducir la dosis de la inmunoterapia administrada cuando el intervalo entre dosis se prolonga, pero con baja evidencia (**D**). Se considera retraso desde la fecha teórica en la que correspondería la administración y no desde la última fecha de aplicársela.

La reanudación del tratamiento en cualquiera de los casos de interrupción transitoria mencionados anteriormente y la dosis de reinicio serán en función del tiempo que haya sido interrumpida la inmunoterapia así como el lugar donde se administra la inmunoterapia ya que la actitud debe ser más conservadora cuando se trata de un centro de salud, atendiendo al siguiente esquema que se presenta a continuación.

Fase de iniciación: Como hemos indicado en repetidas ocasiones, si la ITA es administrada por alergólogo en unidad de inmunoterapia no procede este apartado pero en el caso de ser administrada la iniciación en AP:

- Hasta dos semanas de retraso administrar misma dosis, desde entonces reducir por cada semana de retraso 0,2 ml el volumen de la última dosis administrada.

Fase de mantenimiento:

- Retraso de hasta 8 semanas: Repetir la última dosis tolerada.
- Más de 8 semanas: reducir 0,2 ml, la dosis de mantenimiento, por cada 15 días de retraso.

En el caso de que la inmunoterapia se administre en una Unidad de Inmunoterapia la actitud debe/puede ser menos conservadora, proponiendo la metodología de trabajo empleada en el Servicio de Alergología del Hospital Universitario Virgen Macarena, de Sevilla:

Fase de inicio:

- Retraso inferior a 6 semanas: seguir la pauta.
- Retraso superior a 6 semanas: reducir 0,2 ml por cada semana de retraso.

Fase de mantenimiento:

- Retraso de hasta 5 meses: administrar misma dosis de mantenimiento repartida en dos dosis (mitad) con intervalos de 30 minutos.
- Retraso superior a 5 meses: reducir la dosis en 0,2 ml por cada 2 semanas de retraso, desde estos 5 meses y administrar en dos dosis a intervalo de 30 minutos.

6.3 MANEJO PRÁCTICO DE INMUNOTERAPIA SUBLINGUAL

El manejo de esta forma de administrar IT está aún menos consensuada que la ITSc, pero están produciéndose modificaciones con mayor rapidez de ésta, y así hoy día no es infrecuente comenzar directamente por la dosis de mantenimiento. Recientemente la organización mundial de alergia (WAO) se ha posicionado sobre esta modalidad de ITA¹⁶¹.

En general en la ITSL, la dosis terapéutica se administraba inicialmente 2 ó 3 veces por semana⁴⁵, aunque hoy día se tiende a la administración diaria o al menos 3 días en semana. Las pautas y dosis de mantenimiento recomendadas por los fabricantes son una propuesta que puede modificarse a criterio del especialista. En la ITSL no existe consenso sobre la dosis óptima de mantenimiento. La administración de esta inmunoterapia desde el inicio es por el propio paciente en su domicilio (salvo el inicio de inmunoterapia sublingual con látex y por indicación en ficha técnica de Grazax®). Se recomienda que la dosis de inmunoterapia sublingual sea siempre a la misma hora, cada día. La tendencia actual es realizar pautas de tratamiento pre-coestacionales con la ITSL

dado que en una terapia de mantenimiento más larga disminuye demasiado el grado de cumplimiento de los pacientes.

En el caso de inmunoterapia sublingual, debe retrasarse la dosis en las mismas circunstancias que la subcutánea: en procesos infecciosos agudos, fiebre, crisis asmáticas, y de forma específica en caso de procesos infecciosos bucales y extracciones dentarias no deberá administrarse hasta 24-48 horas después de normalizarse el estado de salud del paciente (o cualquier otra circunstancia que impida mantener el extracto debajo de la lengua al menos dos minutos).

6.3.1 Ajuste de dosis en caso de retraso en la administración:

Fase de iniciación: al igual que sucede con la ITSC, la tendencia es a igualar la dosis de inicio a la de mantenimiento, no obstante y de forma arbitraria (C) se acepta el siguiente posicionamiento:

- Menos de siete días: no se modificará la pauta.
- Entre 7 y 15 días: reducir 1 gota/pulsación por cada 5 días de retraso
- Más de 15 días: debe reiniciarse la administración.

Fase de mantenimiento:

- Hasta 2 semanas: no se modificará la pauta.
- Entre 2 y 4 semanas: reducir un escalón de dosificación por cada semana de retraso.
- Más de 5 semanas reiniciar el tratamiento.

El reajuste en inmunoterapia sublingual con determinados extractos resulta cada día más sencillo ya que existen en el mercado inmunoterapias sublinguales con dosis de inicio próximas a la dosis de mantenimiento, o incluso la misma, sin precisar por tanto reajuste de la dosis en caso de retrasos. En ambos casos reajustar la dosis por parte del paciente o el médico de atención primaria resulta muy sencillo.

6.3.3 Efectos adversos:

Locales: relativamente frecuentes y de baja intensidad, no determinan la suspensión del tratamiento. Consistentes en prurito orolabial, nasal y a veces ocular, edema labial, estornudos e hidrorrinorrea. Incluso en ocasiones aftas orales y edema de ganglios. En estos pacientes se podrán reducir estos síntomas con la administración previa (30 minutos antes de antihistamínicos orales). Suelen ser de carácter transitorio y ceden con el tiempo.

Sistémicos: de características similares a los ocurridos con inmunoterapia subcutánea. El paciente debe suspender su administración y consultarlo con el especialista prescriptor

que será quien valore la reacción así como la continuación o suspensión (excepcional) de la inmunoterapia. Tenemos que tener en cuenta que son muy infrecuentes este tipo de reacciones con la inmunoterapia sublingual pero tienen el inconveniente de que en caso de aparecer no ocurren en un centro sanitario como en la inmunoterapia subcutánea.

7 COSTE-EFECTIVIDAD DE LA INMUNOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS

Fernando Rodríguez Fernández, Inmaculada Sánchez Machín

7.1 INTRODUCCIÓN

Es un hecho evidente el creciente consumo de recursos económicos que conlleva la atención sanitaria. Las enfermedades alérgicas, en especial el asma y la rinitis, no son ajenas a este incremento del gasto. Este elevado coste puede tener su origen, entre otras causas, en el aumento de la frecuencia de estas enfermedades así como en el empleo de medicamentos cada vez más caros, junto a más seguros y eficaces.

Queriendo integrar la actuación médica con la gestión económica los nuevos estudios y ensayos clínicos van incorporando dentro de las variables a considerar y medir ciertos datos relativos a la farmacoeconomía¹⁶², introduciendo conceptos a veces más propios de operaciones financieras que de problemas sanitarios. Dentro de estos conceptos encontramos los análisis coste-beneficio, coste-efectividad, siendo el primero de estos más economicista y el segundo con matices más sanitarios, y que se completan con la valoración percibida por los pacientes en el análisis coste-utilidad, en el cual el gasto monetario generado se relaciona con una valoración subjetiva o preferencia de los pacientes en relación con su estado de salud, valoración que los economistas denominan utilidad, la cual ajustada a la calidad de vida, se expresa en una escala con una nueva unidad de medición, los años de vida ajustados por calidad de vida (QALY, quality adjusted life years), en la cual se valoran las preferencias del paciente y la supervivencia del mismo y se intenta “traducir” en gasto monetario generado. Esta última variable empieza a determinarse en los ensayos clínicos más recientes.

Diferentes estudios epidemiológicos a nivel nacional 2005¹⁶³ (2) y Europeo¹⁶⁴ (3), nos señalan la importancia de la prevalencia de las patologías alérgicas, en torno al 25% de la población, y el coste que ocasionan su atención, alrededor de 30.000 millones de €. En estas elevadas cantidades se incluyen los costes directos, derivados del consumo de medicación, asistencia a consultas médicas e ingresos hospitalarios y también los costes indirectos, derivados del absentismo y disminución del rendimiento laboral y escolar, impacto en las actividades sociales y deportivas y el empleo de medidas de desalergenización. A estos costes se debieran añadir otro tipo de costes, los llamados costes intangibles, derivados del dolor y sufrimiento causados por la enfermedad, sin embargo éstos últimos son de muy difícil cuantificación y se consideran en menor medida.

El trabajo más extenso sobre el coste económico de la patología alérgica realizado en nuestro país fue llevado a cabo por Nieto y cols.¹⁶⁵; en él se refleja el progresivo aumento del costo global del tratamiento de las enfermedades alérgicas y en especial

del asma. Basándose en datos de consumo de fármacos obtenidos del International Marketing Services (IMS), en el espacio de 12 años (1989-2000) el gasto farmacéutico se ha multiplicado por 4,8 (Figura 7.1). También se observó en el periodo de 10 años (1989-1998) una disminución progresiva del porcentaje de gasto farmacéutico en el asma atribuido a la inmunoterapia, pasando del ser el 37% del mismo en el año 1989 a constituir apenas el 11% en el año 1998.

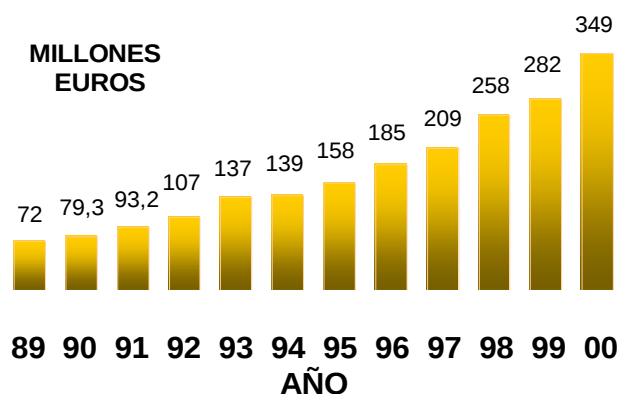


Figura 7.1: Evolución del gasto farmacéutico para el tratamiento del asma en España. Tomado de Nieto y cols

En este mismo espacio de tiempo el consumo de β -miméticos de acción corta, el cual puede constituir una estimación indirecta del control del asma, ha aumentado considerablemente pasando de originar un gasto de 8,3 millones de euros en 1989 a alcanzar los 21,5 millones en 1998, datos que reflejan un peor control de esta enfermedad (Figura 7.2). En este estudio también se constata el hecho del progresivo aumento del control de la enfermedad asmática por parte de la Medicina Primaria (médicos de familia y pediatras) con una menor relevancia del alergólogo, lo que conllevaría a un menor diagnóstico y tratamiento etiológico, hechos que pueden estar en el origen de la existencia de un mayor gasto farmacéutico con un peor control de la enfermedad. Esta última observación es compartida por Vollmer¹⁶⁶, que concluye que el control del asma y la rinitis por el alergólogo reduce los costes sanitarios y la utilización de recursos en relación al manejo exclusivo de estas enfermedades por parte de los médicos generalistas.

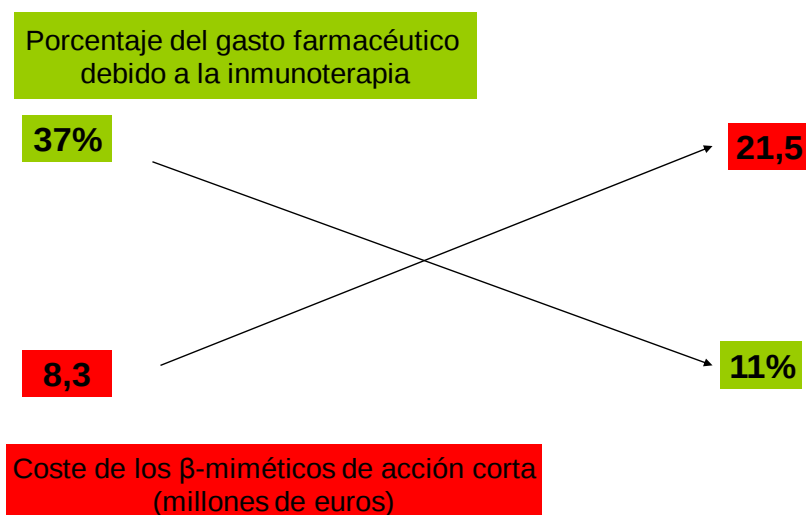


Figura 7.2: Evolución del gasto farmacéutico por inmunoterapia y β-miméticos de rescate entre los años 1989 Y 1998.
Adaptado de Nieto y cols(4)

Una vez que tenemos claro la creciente cuantía económica que supone el control y tratamiento del asma y la rinitis, así como la lógica importancia que las autoridades sanitarias dan a la moderación del gasto, resulta cuando menos paradójico el hecho de que en la actualidad todavía haya quien cuestione la utilización de un tratamiento como la inmunoterapia (ITA), tratamiento avalado y respaldado por la OMS², que ha superado con éxito el escrutinio de un meta-análisis⁶⁷ acerca de su utilidad en el asma bronquial, concluyendo éste último que la ITA es eficaz en el control de la enfermedad asmática originando además un menor consumo de medicación, añadida a la recomendación de la OMS (WHO) de que la inmunoterapia es el único tratamiento etiológico que puede modificar la evolución natural de las enfermedades alérgicas², frente a los fármacos en los que la mejoría sintomática y el control de la enfermedad solo actúan a corto plazo.

7.2 COSTE-EFECTIVIDAD DE LA INMUNOTERAPIA SUBCUTÁNEA

En la literatura médica más “clásica” apenas hemos encontrado referencia a los aspectos económicos de la ITA. Sin embargo en algunas publicaciones se comunicaban, principalmente mediante editoriales o cartas al director, ciertos datos basados en las experiencias clínicas del autor, en los cuales se calculaban los costes y el ahorro de recursos extrapolando el efecto esperado de la ITA al producir una mejoría sintomática con la consiguiente disminución en el consumo de medicación y en la necesidad de atención médica^{167, 168}. A la hora de interpretar los resultados de los estudios fármaco-

económicos si se contemplan exclusivamente los gastos directos, como por ejemplo el gasto de farmacia, sin tener en cuenta otros datos como los relativos al bienestar del paciente, se pueden obtener conclusiones limitadas e inducirnos a error. De ahí la utilidad de los cuestionarios de calidad de vida, los cuales nos pueden ofrecer un método de aproximación para intentar cuantificar los costes indirectos de las enfermedades alérgicas insuficientemente controladas^{169, 170}.

Otros autores subrayan la importancia del cumplimiento del tratamiento con ITA en el asma alérgica y su mantenimiento el tiempo suficiente¹⁷¹. Otros grupos muestran el papel que la ITA tiene sobre la prevención de nuevas sensibilizaciones o de prevenir la aparición de asma en niños con rinitis alérgica^{88, 89, 90, 172}. Es lógico pensar, por tanto, que la introducción precoz de este tratamiento en los pacientes alérgicos tendría como consecuencia un ahorro de recursos económicos a la vez que una evitación del sufrimiento de los enfermos (costes intangibles) mediante estos efectos preventivos. Así en un estudio de seguimiento durante 10 años comprueban que los pacientes con ITA consumen menos recursos económicos, con un ahorro entre 650 y 1190 marcos en ese tiempo, a la vez que observan una mayor frecuencia de remisión de la sintomatología respiratoria (6,41% anual los que recibían ITA frente a un 2,45% los que no seguían este tratamiento) y una menor incidencia anual de nuevos casos de asma bronquial (0,74% y 2,52% respectivamente)¹⁷³.

A la hora de la toma de decisiones para la elección de un tratamiento, sería muy interesante contar con una herramienta fiable y rigurosa que fuera útil para realizar un análisis fármaco-económico, facilitando así, en caso de ser positivo este análisis, su aceptación y promoción por los sistemas de salud. Por ello se ha desarrollado un método de evaluación con un árbol de toma decisiones sustentado en unas hipótesis económicas y médicas extraídas de las recomendaciones de las Guías GINA y ARIA. Este modelo se aplicaría a pacientes con asma y rinitis, alérgicos a ácaros y polen, siendo útil tanto en niños como en adultos y permitiría evaluar los costes a largo plazo, tanto directos como indirectos, así como la repercusión en la salud del tratamiento con ITA comparándolo con el tratamiento exclusivamente sintomático. Estos resultados se expresarían según criterios de coste por paciente estabilizado y coste por asma evitado o prevenido¹⁷⁴. Aplicando un modelo de estas características, Omnes y cols.¹⁷⁵ han intentado cuantificar el incremento de costes originado por la ITA subcutánea o sublingual en pacientes adultos con rinitis alérgica por cada caso de asma evitado en el plazo de 6 años. En el caso de la ITA subcutánea, se estima este aumento del gasto en 393 euros para los alérgicos a ácaros y 1.327 euros en los pacientes polínicos. Una valoración similar se ha realizado en pacientes infantiles, para los cuales, en el plazo de 7 años, este incremento de costes económicos se ha estimado en 583 y 597 euros para alérgicos a ácaros y polen respectivamente. A la vista de estos resultados concluyen los autores que la ITA es una estrategia económicamente relevante para los pacientes alérgicos comparada con el tratamiento sintomático.

Uno de los principales argumentos esgrimidos por los detractores de la ITA es el de su carestía, considerando el precio de las vacunas, la atención médica y los gastos de transporte al centro sanitario necesarios para su administración. Este argumento puede reflejar una visión muy parcial e incompleta de la realidad teniendo en cuenta que la ITA es un tratamiento con perspectivas de eficacia clínica no sólo a corto y medio plazo, sino también con una finalidad de control de la enfermedad mantenido y persistente en el tiempo¹⁷⁶. Este efecto controlador de la enfermedad, disminuyendo su cronicidad llevaría aparejado obviamente la consiguiente contención del gasto sanitario. Diversos estudios apoyan esta idea del ahorro de recursos a largo plazo. Entre ellos figura el realizado de manera retrospectiva en Dinamarca con 201 pacientes alérgicos a ácaros o gramíneas sometidos a tratamiento con ITA subcutánea durante 3 a 5 años en el cual, considerando los gastos directos e indirectos y la repercusión en la calidad de vida, aplican unos análisis coste-beneficio y coste-efectividad y comprueban que, si bien puede ser cierto el incremento de los costes económicos en las primeras etapas del tratamiento, especialmente en la fases de iniciación, a largo plazo resulta un tratamiento beneficioso en términos monetarios¹⁷⁷.

Sullivan¹⁷⁸, en un intento de valoración de la rentabilidad económica en el tratamiento de la rinitis y asma alérgica en Estados Unidos, compararon los gastos generados por la administración de ITA durante 5 años en 3 estados diferentes con los gastos originados por la administración continua de medicación sintomática durante ese mismo tiempo. Asumiendo una eficacia de la ITA del 50 % en la mejoría de síntomas y en la reducción del consumo de medicación, estiman el gasto de los pacientes con ITA en 5.000 dólares en esos 5 años, claramente inferior al gasto de 10.000 dólares previsto en los pacientes con tratamiento sintomático. Añadiendo a estos datos el hecho del efecto mantenido de la ITA al modificar la respuesta inmunológica, consideran este tratamiento altamente rentable desde el punto de vista económico

Un estudio multicéntrico doble ciego con control placebo, realizado por el Grupo de estudio de ITA del Reino Unido entre octubre de 2001 y septiembre de 2002, en el que se empleó el extracto Alutard SQ en 410 pacientes con rinoconjuntivitis alérgica polínica, puso de manifiesto su eficacia y efecto positivo en la calidad de vida⁸⁰. Derivado de este estudio se lleva a cabo un análisis fármaco-económico¹⁷⁹ en diferentes países de Europa (Austria, Dinamarca, Finlandia, Suecia, Alemania y Holanda) en los que se incluyen los tres años de ITA con un proyecto de seguimiento posterior que alcanza hasta los 9 años. En los años de tratamiento con este extracto se observa una positiva relación costo efectividad de la ITA desde el punto de vista del gasto sanitario, con una reducción de los costes, incluyendo un menor absentismo laboral. Encuentran sin embargo diferencias económicas entre los países como probable consecuencia de las peculiaridades nacionales en la administración de la ITA, con variaciones en las pautas de iniciación y mantenimiento originando unos costes directos diferentes en cuanto a la atención médica.

7.2.1 Aspectos económicos relacionados con pautas agrupadas

Una gran parte de los costes económicos originados por el tratamiento con ITA derivan de la necesidad de su administración en los centros sanitarios, a lo que si además le sumamos semanas de administración en las clásicas fases de iniciación, tenemos un coste “elevado”. Tratando de encontrar una manera de administrar la ITA que siga siendo segura pero también más cómoda, barata y más rápidamente eficaz, en definitiva más eficiente, se han diseñado pautas alternativas para esta fase de iniciación denominadas pautas agrupadas o cluster. En un principio estas pautas se podían considerar en cierto modo experimentales, sin embargo en la actualidad se han popularizado y una gran parte de los alergólogos las utilizan en su práctica clínica habitual. Estas pautas se han mostrado eficaces y seguras⁴⁶, consiguiendo acortar el tiempo necesario para llegar a la dosis máxima, con una mejoría clínica más rápida, un mayor grado de satisfacción del paciente, una mejor adherencia al tratamiento y un ahorro de costes tanto directos como indirectos.

En nuestro país se han realizado diversos estudios multicéntricos^{14, 15, 16} valorando la seguridad de pautas cluster de ITA en pacientes con rinitis y/o asma bronquial sensibilizados a polen de gramíneas, olivo y ácaros. En ellos, además de observar su tolerancia, se cifra aproximadamente en un 39% la disminución del número de dosis y en un 69% las visitas a los centros sanitarios. Con esto se consigue, además de la reducción de costes, una descongestión de las unidades y consultas de Alergología con un claro beneficio para pacientes y personal sanitario, que según Mauro¹⁸⁰ se cifra en 244,9 euros el ahorro medio por paciente durante la fase de iniciación, de 3 semanas.

Un resumen de las ventajas económicas de las pautas cluster se muestra en la tabla 7.1

COSTES DIRECTOS: Menos visitas
Menos inyecciones
Eficacia más rápida
Mayor adherencia al tratamiento

COSTES INDIRECTOS: Menor absentismo laboral
escolar

COSTES INTANGIBLES: Alivio más rápido

TABLA7.1 : Ventajas económicas de las pautas clúster

7.3 COSTE-EFECTIVIDAD DE LA INMUNOTERAPIA SUBLINGUAL

En Europa esta modalidad de tratamiento de determinadas enfermedades alérgicas esta avalada por diferentes metanálisis y posicionamientos¹⁶¹, con discrepancias⁹⁹, mientras que, en la actualidad, no está aprobado su uso en EE.UU, donde se pone de manifiesto que, aunque su perfil de eficacia y seguridad la convierte en una alternativa atractiva a la vía subcutánea, todavía existen algunas incógnitas no definitivamente resueltas como son la dosis óptima eficaz, la eficacia a largo plazo, la adherencia al tratamiento y la duración total del mismo. Obviamente los estudios coste/beneficio dependerán mucho de las respuestas a estas cuestiones, así pues hasta que éstas no se puedan responder de manera definitiva resultará muy difícil estimar el coste real del tratamiento.

Por otra parte, los trabajos publicados sobre la relación coste/beneficio de este tipo de ITA son muy difíciles de comparar entre sí, ya que son muy heterogéneos abarcando diversos sistemas sanitarios, grupos de pacientes no homogéneos, diferentes patologías alérgicas y diferentes periodos de seguimiento. Añadido a esto, no siempre se hace una distinción adecuada entre los costes directos e indirectos, llegando incluso a no tener en cuenta a estos últimos.

En la literatura médica revisada encontramos escasísimos trabajos donde se realicen estudios de coste sanitario en relación con la ITA sublingual. Algunos de ellos son resultados parciales de estudios más amplios, siendo éstos los únicos que reseñaremos para evitar repeticiones.

El estudio que incluye a un mayor número de pacientes hasta la fecha es el estudio SPAI¹⁸¹, desarrollado en el norte de Italia en el ámbito de la sanidad pública, analizando los costos en dos grupos: uno con tratamiento farmacológico y otro con ITSL, en paciente con rinitis alérgica por pólenes. En este estudio se analiza de forma retrospectiva una muestra de 2.230 pacientes sensibilizados a pólenes, con edades comprendidas entre los 16 y 45 años, seguidos durante 6 años. Se evaluó la evolución clínica, los índices de coste/efectividad o ICER (incremental cost effectiveness ratio) así como los costes directos (que incluían visitas médicas, test diagnósticos, farmacoterapia, inmunoterapia y hospitalización) e indirectos en los que se cuantifican los días de absentismo laboral. Todos los parámetros fueron favorables al segundo grupo que utilizaba la ITA, el cual presentaba unos costes directos e indirectos de 2.400 euros y 1.913 euros respectivamente frente a los 3.026 euros y 3.400 euros de los pacientes con tratamiento sintomático. Otros estudios evidencian una menor tasa de recidivas, visitas médicas y absentismo escolar¹⁸².

En resumen, todos los estudios publicados hasta la fecha en pacientes sensibilizados a pólenes y ácaros con rinitis, con o sin asma bronquial, muestran resultados económicos favorables para la administración sublingual de la ITA. Con respecto a otros alérgenos no existe literatura que evalúe su coste/eficacia. El único trabajo que compara los costes de las dos principales vías de administración de ITA, sublingual y subcutánea, es

favorable a la ITA subcutánea, aunque se trata de un estudio quimera y habrá que comprobar como se extrapola a la vida real.

7.4 CONCLUSIONES

(figura 7.3).

Según lo expuesto anteriormente en otros capítulos de esta obra, resulta incuestionable la eficacia de la ITA alérgeno específica en el alivio de los síntomas y el control de cierto tipo de enfermedades alérgicas. Resultados de diversos estudios parecen adjudicarle también un papel preventivo en la evolución de estas enfermedades. De la misma manera, a la luz de lo comentado aquí, esta opción terapéutica, en sus dos principales modalidades de administración, subcutánea y sublingual, parece presentar un buen índice costo-efectividad. Así pues creemos que la ITA debe considerarse siempre como una herramienta terapéutica de primer orden en el manejo de nuestros pacientes alérgicos. Tal como se expresa en la Figura 7.3, hay que valorar, a la hora de elegir un tratamiento todos los costos

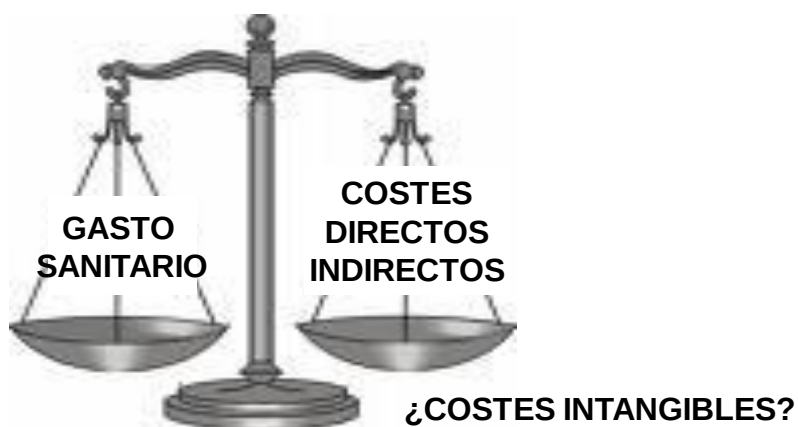


Figura 7.3: Costes sanitarios.

8 NUEVAS FORMAS DE USO DE LA INMUNOTERAPIA.

Juan M Beítia Mazuecos, Leticia Sánchez Morillas, Ana I Tabar Purroy

8.1 INMUNOTERAPIA CON LÁTEX.

La alergia al Látex ha supuesto en los años pasados un problema de primera magnitud para determinados grupos de riesgo como el personal sanitario, pacientes multioperados, o niños con espina bífida, en los que esta patología tiene una gran incidencia.

Los esfuerzos, a la par que en reducir la alergenicidad de los productos de latex, se han encaminado en los últimos años a conseguir extractos estandarizados de Látex, lo cual permitiría tanto mejorar el diagnóstico clínico como considerar a la inmunoterapia específica como una alternativa terapéutica a la mera evitación del Alérgeno.

En el siguiente capítulo repasaremos los principales artículos publicados en los últimos años al respecto.

En el momento actual la alergia al Látex es un problema importante para el paciente, dada la gravedad de la sintomatología que produce (oscila desde urticaria de contacto, rinoconjuntivitis y/o asma bronquial hasta anafilaxia) y los grupos de riesgo a los que implica (sanitarios, en los que cumple características de enfermedad ocupacional y multioperados, como niños con espina bífida o los pacientes con anomalías urogenitales).¹⁸³

Además, evitar completamente el látex es difícil si no imposible. Por estos motivos sería lógico intentar el tratamiento de las manifestaciones respiratorias inducidas por Látex, además de valorar si es posible mejorar la clínica cutánea o incluso la anafilaxia. También sería importante saber si la inmunoterapia con Látex mejoraría la tolerancia de los alimentos implicados en el Síndrome de Látex-frutas.¹⁸⁴

Todo esto ha provocado que en los últimos años se esté trabajando para conseguir una inmunoterapia específica frente al látex. Para ello, lo primero y más importante sería conseguir un extracto estandarizado y sobre todo saber si los alérgenos responsables de las manifestaciones respiratorias y cutáneas están suficientemente representados. Es decir, en el caso de pacientes con rinitis y asma que se sensibilizan casi siempre por inhalación de partículas de látex aerotransportadas, los alérgenos más importantes parecen ser Hev b5 y Hev b6, mientras que en los casos de anafilaxia en pacientes que se sensibilizan por vía cutánea, los alérgenos más importantes son Hev b1, Hev b3 y

Hev b7. Por tanto no sería lógico utilizar el mismo extracto para las dos patologías o si así fuera, todos los alérgenos deberían estar en cantidad constante y suficiente.¹⁸⁵

Se han realizado pocos estudios con ITSC de Látex en pequeños grupos^{186, 187, 188}, con resultados alentadores, y otros con mejor diseño, grupos más amplios y seguimiento^{189, 190, 191} en los que se constata la eficacia del tratamiento, pero con tasa elevada de efectos adversos que hacen difícil elegir una pauta apropiada, siendo la dosis de 1 µgr. una dosis razonable y que la mejoría más marcada se refleja en los síntomas cutáneos.

Empleando la ITSL^{131, 192, 193}, en estudios abiertos, randomizados y en edad infantil, aprecian que es segura y eficaz. No obstante y aunque la inmunoterapia con látex parece discurrir por el camino adecuado, hoy, en nuestra opinión y de acuerdo con recomendaciones y perspectivas publicadas por el grupo de trabajo internacional del Látex¹⁹⁴ se requieren más ensayos clínicos y con mayor número de pacientes para su utilización en la práctica clínica diaria.

La administración subcutánea de los extractos presenta un índice de reacciones sistémicas elevadas, y aunque es cierto que en diversos estudios se demuestra una mejor tolerancia de la vía sublingual, no hay estudios de seguridad y eficacia a largo plazo.

Por último destacar que aún se desconoce la influencia de la inmunoterapia sobre la alergia a los alimentos asociada a esta patología, así como el valor terapéutico que puede tener la inmunoterapia en pacientes alérgicos al látex con espina bífida.

8.2 INMUNOTERAPIA CON ALIMENTOS.

En la actualidad, al igual que ocurre con el resto de enfermedades alergológicas, existe un aumento en la prevalencia de la alergia a alimentos. El tratamiento de este tipo de patología es la evitación del alimento implicado que no siempre es fácil debido a la existencia de alimentos enmascarados, y a que este tipo de patología, con frecuencia la padecen niños pequeños que no son suficientemente conscientes de lo que puede implicar ingerir el alimento¹⁹⁵.

En los últimos años, con el fin de modificar la historia natural de la alergia alimentaria y sobre todo para instaurar la tolerancia, se están probando pautas de inmunoterapia con extractos de alimentos. Los primeros que realizaron un estudio con este tipo de tratamiento fueron Casimir¹⁹⁶ en hipersensibilidad a pescado, Nelson¹⁰⁰ con un ensayo aleatorizado de inmunoterapia subcutánea de cacahuete, que se mostró eficaz pero con elevada frecuencia e intensidad de efectos adversos. En el año 2006 Swaminathan¹⁹⁷ ensayo una ITA un paciente con asma del panadero al que habían administrado una

inmunoterapia con un extracto de harina de trigo con muy buenos resultados mejorando su asma hasta el punto de poder suspender el tratamiento con corticoides inhalados pudiendo continuar en su puesto de trabajo.

A partir de este momento los estudios que se han realizado han sido con inmunoterapia sublingual: Mempel¹⁹⁸ (kiwi), que demostró su eficacia y el efecto prolongado tras la supresión, Enrique y cols.¹⁰¹ realizaron un ensayo clínico multicéntrico doble ciego controlado con placebo con inmunoterapia sublingual con extracto de avellana estandarizado biológicamente en unidades de masa con respecto a los alérgenos mayores Cor a 1 y Cor a 8, observando tras un año de tratamiento tolerancia a dosis de 14,57 gr en el grupo activo, un descenso significativo en los niveles de IgE específica frente a avellana y un aumento significativo en los niveles de IgG4 e IL-10.

Otro grupo de nuestro país, ha realizado un ensayo clínico para valorar una vacuna sublingual con un extracto de melocotón,¹⁰² (en el que se cuantificó los microgramos de Pru p 3) administrado a un grupo de 49 pacientes con alergia frente a melocotón. Se observó, en el grupo activo, tolerancia hasta una cantidad 9 veces superior de la inicial, disminución en las pruebas cutáneas frente a Pru p 3 y un aumento en los niveles de IgE e IgG4 específica frente a Pru p 3.

Tras el análisis de los estudios publicados hasta el momento podemos concluir que existe una mayor tolerancia de la inmunoterapia sublingual con extractos alimentarios con respecto a la inmunoterapia subcutánea; no obstante, queda todavía mucho por investigar y se requieren más ensayos sobre este tipo de patología.

Además de estos estudios publicados con inmunoterapia empleando extractos de alimentos, de una forma paralela, ha habido autores que han ido realizando ensayos con pautas de desensibilización oral con alimentos, donde se van administrando dosis crecientes del alimento hasta conseguir su tolerancia aunque para mantener dicha tolerancia sería necesario mantener su ingesta de forma diaria. Esto no supone muchos problemas en determinados alimentos que se toman diariamente como la leche pero resulta más dificultoso en otros que podemos ingerir de forma más esporádica. El alimento más empleado ha sido la leche de vaca^{199, 200} con resultados alentadores. También se han realizado pautas de desensibilización frente a huevo^{103, 201} y ensayos de inducción de tolerancia a cacahuete²⁰² con buenos resultados.

La desensibilización oral podría conseguir con el tiempo la tolerancia de diferentes alimentos, aunque como ocurre con la inmunoterapia todavía son necesarios muchos estudios para poder aplicarla en la práctica clínica diaria.

8.3 INMUNOTERAPIA CON COMPRIMIDOS. REGISTRO FARMACEÚTICO

La Inmunoterapia sublingual y gracias a su excelente perfil de seguridad y en nuestro entender, ha servido de plataforma para el despegue de dos de las líneas de

investigación más apasionantes en la alergología actual: La Inmunoterapia sublingual con registro farmacéutico (lío-filizados orales ó tabletas) y la Inmunoterapia sublingual con alimentos.

Una característica común a todos los extractos actuales de ITA es su definición como productos inmunológicos, sujeto a modificaciones por parte del fabricante, y sujeto también a ciertas modificaciones por parte del médico prescriptor, como si se tratara de fórmulas magistrales, puesto que podemos indicar cambios en cada extracto de ITA, modificando la composición y la cantidad relativa de algunos alérgenos, por citar algún ejemplo. También el fabricante puede introducir cambios en la concentración, posología y pauta del alérgeno sin requisitos establecidos. Recientemente se ha comercializado el primer extracto de ITA con comprimidos⁹ de administración sublingual, con una composición fija y no modificable por parte del fabricante ni del prescriptor, que cumple la normativa establecida para cualquier medicamento. Su indicación actual es el tratamiento de la rinoconjuntivitis por alergia a polen de gramíneas en pacientes adultos. El desarrollo de todo el proceso encaminado a su registro ha sido idéntico al de cualquier medicamento convencional, habiendo incluido en las diferentes fases de dicho proceso más 1500 pacientes. La publicación de los resultados de eficacia de los ensayos clínicos realizados por otras compañías²⁰³, y de los realizados en ácaros, en niños²⁰⁴, amplían la perspectiva de esta opción terapéutica y es de esperar que en los próximos años asistamos al registro de esta modalidad además de sus indicaciones de rinitis en alergia a gramíneas en adultos y niños, en asma y alergia a ácaros.

Por tanto y en nuestra opinión, estamos a la espera de ampliar las indicaciones con comprimidos liofilizados sublinguales de disolución rápida y respecto a la inmunoterapia con alimentos, creemos que el conocimiento de la reactividad cruzada de alérgenos inhalantes con alimentos vegetales y la seguridad de la vía sublingual representan un paso gigantesco en el desarrollo de esta nueva modalidad terapéutica.

8.4 INMUNOTERAPIA EN DERMATITIS ATÓPICA (DA)

Un porcentaje importante de los pacientes con DA, sobre todo en su forma moderada o severa presentan además otras manifestaciones alérgicas, bien de alergia respiratoria o alimentaria y se ha demostrado la implicación de determinados aeroalérgenos en las exacerbaciones de DA²⁰⁵. Por este motivo se está evaluando la posibilidad de que algunos de estos pacientes se puedan beneficiar del tratamiento con ITA²⁰⁶. Recientemente Pajno²⁰⁷ ha publicado el primer ensayo clínico randomizado doble ciego controlado con placebo en 48 niños con dermatitis atópica sintomática y sensibilización a *D. pteronyssinus*. Observa una mejora disminución en la severidad de los síntomas de dermatitis atópica, en pacientes con DA leve-moderada. Sin embargo, no observa beneficios en pacientes con DA severa, y excluye del estudio pacientes con otras manifestaciones atópicas, como asma y pacientes con alergia alimentaria asociada.

8.5 NUEVOS EXTRACTOS

La caracterización de alérgenos purificados mediante técnicas de biología molecular, (clonaje, secuenciación de cDNA y posterior expresión de proteínas recombinantes)²⁰⁸ ha permitido mejorar el conocimiento de los distintos alérgenos, mejorando el diagnóstico como ya se ha explicado y permitiendo el diseño de estrategias nuevas en la prescripción de ITA.

8.6. ALÉRGENOS RECOMBINANTES

El uso de nuevos alérgenos recombinantes²⁰⁹ permite plantear otros abordajes distintos; por una parte existe la posibilidad de imitar los alérgenos naturales o “wild type allergens”, creando extractos altamente purificados, de composición conocida y estandarizada, que evitarían el riesgo de nuevas sensibilizaciones asociado al tratamiento con extractos naturales con mezclas de alérgenos, o también sería factible el diseño de alérgenos nuevos, con características diferentes, tales como una afinidad aumentada que nos permita disminuir las dosis de alérgeno manteniendo la eficacia, con un buen perfil de seguridad. En este sentido se están realizando los primeros ensayos con alérgenos recombinantes con resultados prometedores²¹⁰

Por último, el diseño de alérgenos recombinantes complejos como las “allergen chimer” o proteínas quiméricas, con mezclas de distintos alérgenos también pudiera ser una opción en el futuro para indicar ITA a pacientes polisensibilizados²¹¹ para los que las mezclas de alérgenos y los extractos actuales no ofrecen buenos resultados.

8.6 PÉPTIDOS

La inmunoterapia con péptidos se fundamenta en el uso de fragmentos de alérgenos de tamaño pequeño, que carecen de estructura secundaria y terciaria, potencialmente capaces de inducir respuesta inmunógena e interactuar con los receptores de los linfocitos T, pero incapaces de unirse a la IgE específica. Se han realizado ensayos clínicos con 3 alérgenos hasta la fecha: Fel d 1 (epitelio de gato), Api m 1 (fosfolipasa A1 del veneno de abeja), y Amb 1 (alérgeno de polen de ambrosia), en los 2 primeros con pacientes. Se están evaluando distintas pautas, en ocasiones con péptidos de tamaño distinto, o con mezclas de péptidos diferentes. Se han obtenido resultados favorables en cuanto a la modificación de parámetros in vivo, con mejoría en la medición de síntomas y en parámetros de función pulmonar. Los pautas con péptidos de mayor tamaño parecen ser más eficaces, pero a costa de una mayor tasa de efectos adversos. Esto pudiera estar en relación con que el tamaño del péptido permita la interacción con la IgE específica o con linfocitos T, responsables de reacciones tardías. El perfil de seguridad,

las dosis óptimas, intervalos de dosis y los alérgenos tributarios de estas modificaciones están aún por determinar²¹²

8.6 PROTEÍNAS DE FUSIÓN (ALLERGEN GENE-FUSION PROTEIN)

A pesar de la mejora en la caracterización de los extractos, de la introducción de los alérgenos recombinantes en el arsenal diagnóstico y terapéutico continúa la búsqueda de una inmunoterapia con máxima eficacia clínica, selectividad y con un perfil de seguridad óptimo. Con estas consideraciones, en 2005 Kussebi²¹³ desarrollaron, mediante técnicas de biología molecular una proteína de fusión combinando los alérgenos mayores del veneno de abeja Api m 1 y Api m 2, y evaluaron la capacidad, in vitro, de esta proteína, de inhibir la fijación de IgE y de estimular la respuesta mediada por células T obteniendo resultados prometedores.

RESUMEN: la indicación, la administración y las vías de aplicación en la ITA están en constante evolución. El registro farmacéutico de las nuevas modalidades es ya un hecho, y la ampliación de sus indicaciones en campos como la alergia a alimentos parece un futuro no muy lejano.

9 RECURSOS EN INMUNOTERAPIA Y ALERGOLOGÍA

Amparo Conde Alcañiz

Con el fin de favorecer un correcto diagnóstico, una adecuada selección del extracto alérgico y una mejora de la calidad asistencial de los pacientes alérgicos en tratamiento con inmunoterapia, nuestra sociedad ofrece prácticas herramientas que nos ayudan en nuestro día a día.

9.1 GUÍA FARMACOTERAPÉUTICA DE INMUNOTERAPIA

Esta herramienta nace con la idea de ayudar al alergólogo y a los profesionales de la salud que comparten con él la atención al paciente alérgico de una manera práctica en el manejo diario de la inmunoterapia. En esta guía se recogen los productos para inmunoterapia que se encuentran en el mercado español permitiendo comparar unos productos con otros, para ayudar al clínico a elegir el mejor para cada paciente.

Avalada y financiada por la SEAIC es un trabajo independiente, elaborado por el Comité de Inmunoterapia, siendo su responsable la Dra. Gonzalo Garijo. Inició su andadura en 2002 y se llevan a cabo actualizaciones periódicas, a petición del propio Comité o a solicitud de empresas farmacéuticas, basándose en unos ítems comunes para todos los fabricantes y aportando información documentada propia de cada empresa.

Es una base de datos relacional electrónica, alojada en el sitio web de la SEAIC, que permite consultas por laboratorio, por nombre de vacuna o por extracto alérgico. Así como seleccionar de un modo sencillo los productos comercializados e identificarlos en base a sus características farmacoterapéuticas objetivas. Aparece reflejada toda la información farmacológica que los fabricantes han proporcionado al Comité de Inmunoterapia y que ha podido ser contrastada reflejándose en los siguientes apartados:

- Características
- Composición galénica
- Composición alérgica
- Estandarización
- Indicaciones
- Presentación
- Vía de administración
- Pautas de administración recomendadas por el fabricante
- Duración del envase
- Países en los que se distribuye
- Bibliografía, trabajos publicados e indexados, que documentan a los distintos productos de cada fabricante.

Todo esto nos permite por ejemplo, hacer una búsqueda para encontrar los diferentes tratamientos subcutáneos de *D. pteronyssinus*, o buscar qué fabricante ofrece una dosis determinada de Der p1, o consultar cuántos extractos llevan hidróxido de aluminio en su composición.

En la página también se incluye la normativa legal que afecta a la fabricación de extractos alérgicos para inmunoterapia tanto en España como en Europa.

Uno de los objetivos del Comité de Inmunoterapia es la actualización constante de esta guía, siendo esenciales las aportaciones de los usuarios para lo que se oferta un sitio de contacto con el fin de contar con sus críticas y contribuir todos a mejorar la calidad de nuestra labor asistencial.

El acceso a la guía se realiza a través de la página web de la sociedad (www.seaic.org) mediante el enlace **GUÍA FARMACOTERAPÉUTICA DE INMUNOTERAPIA, Comité de Inmunoterapia**, o bien a través de la página web www.vacunasalergia.es

9.2 CARTILLA DE SEGUIMIENTO DE LA INMUNOTERAPIA

El Comité de Inmunoterapia de la SEAIC elaboró y editó hace varios años la **Cartilla de seguimiento de la inmunoterapia**. Esta cartilla puede descargarse a través de la página web de la sociedad (www.seaic.org), o a través de la industria farmacéutica que la distribuye de forma gratuita. Es una útil herramienta tanto para el personal sanitario, el paciente y el alergólogo.

Incluye información detallada para el personal sanitario involucrado en la administración fuera de las Unidades de Inmunoterapia, como la técnica de administración, pauta de dosificación recomendada y los periodos comprendidos entre cada inyección. Así mismo se hace una descripción de las situaciones en las que se aconseja retrasar la administración o incluso la contraindican, o en las que se aconseja reducir las dosis de vacuna. Al mismo tiempo se especifica la actitud a seguir en caso de presentarse reacciones adversas locales o sistémicas.

Incluye una hoja de registro para que el personal que la aplique anote la dosis, la fecha de administración, el registro del pico de flujo espiratorio antes y después de cada administración y las incidencias acaecidas en las mismas.

En todo paciente que inicie tratamiento con inmunoterapia es imprescindible para el buen cumplimiento y seguimiento.

Esta cartilla contiene información para el paciente o el responsable de éste. Explica en qué consiste la inmunoterapia, la duración del tratamiento, las posibles reacciones

adversas, las precauciones y contraindicaciones a la hora de la administración e incluye un consentimiento informado que debe ser firmado por el paciente o su representante legal al inicio de la misma.

Para la práctica diaria del alergólogo es muy útil que el paciente aporte la cartilla de seguimiento en las revisiones, ya que la hoja de registro hace las veces de diario de síntomas mensual, dándonos una idea somera de la evolución clínica del paciente, la tolerancia a la inmunoterapia y nos permite valorar el grado el cumplimiento.

9.3 RECUESTO DE PÓLENES

Dada la gran relevancia clínica que representan los pólenes como causantes de rinoconjuntivitis y asma bronquial en nuestro país, es esencial para el alergólogo tener información detallada de los recuentos polínicos en cada época del año y así poder realizar buen diagnóstico y administrar un mejor tratamiento específico seleccionado el alérgeno adecuado para cada paciente.

Desde el año 1995 el Comité de Aerobiología de la sociedad a través de la página web www.polenes.com facilita los recuentos de pólenes de forma ininterrumpida durante todo el año. Los recuentos pueden obtenerse tanto en forma de gráficos, como en datos numéricos y pueden observarse recuentos realizados desde el día anterior a recuentos históricos de más de 20 años así como datos comparativos de unas ciudades a otras.

El acceso se realiza a través de la página web de la sociedad (www.seaic.org) mediante el enlace **NIVELES AMBIENTALES DE PÓLENES, Comité de Aerobiología**, o través de la página web www.polenes.com

Otros enlaces de interés para el recuento de pólenes

Red Española de Aerobiología www.uco.es/investiga/grupos/rea/

Rede Portuguesa de Aerobiologia www.rpa.uevora.pt/

Universitat Autònoma de Barcelona-Unitat de Botànica lap.uab.cat/aerobiologia/es/

OTROS RECURSOS DE INTERÉS

Sociedades Científicas

Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica www.eaaci.org

American Academy of Allergy Asthma & Immunology www.aaaai.org

Asociación Aragonesa de Alergia www.alergoaragon.org

Asociación Castellano-Leonesa de Alergia e Inmunología Clínica www.aclaic.org

Asociación de Alergología e Inmunología Clínica de la Región de Murcia
www.alergomurcia.com

Sociedad Andaluza de Alergología e Inmunología Clínica www.alergosur.com

Sociedad de Alergólogos del Norte www.alergonorte.org

Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica www.seaic.es

Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergología Pediátrica www.seicap.org

Sociedad Extremeña de Alergología e Inmunología clínica de Extremadura (SAICEX)
www.saicex.es

Sociedad Gallega de Alergia e Inmunología Clínica www.sgaic.org

Sociedad Madrid-Castilla la Mancha de Alergología e Inmunología
Clínica www.smclm.com

Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica www.spaic.pt

Societat Catalana d'Al·lèrgia i Immunologia Clínica www.scaic.org

WAO. World Allergy Organization –IAACI www.worldallergy.org

Asociaciones de pacientes alérgicos y asmáticos

Asociación Asmatológica Catalana <http://www.asmatics.org/www.asmatics.org>

Asociación de Alérgicos a Picaduras de Himenopteros (ADAPHI)
www.scaic.org/scaic/adaphi.htm

Asociación de Asmáticos AIRE LIBRE <http://www.airelibre.org/www.airelibre.org>

Asociación de Asmáticos y Alérgicos de Huelva
<http://asmaler.galeon.com/asmaler.galeon.com>

Asociación de Familiares y Pacientes de Dermatitis Atópica (ADEA)
www.adeaweb.org

Asociación Española de Alergia a Alimentos (AEPNAA) www.aepnaa.helcom.es

Asociación Española de Alérgicos al Látex www.aeal.cjb.net

Asociación Gallega de Asmáticos y Alérgicos (ASGA)
<http://www.accesible.org/asga/www.accesible.org/asga/>

Otras web de interés

European Centre for Allergy Research Foundation www.ecarf.org

GEMA (Guía Española para el Manejo del Asma) www.gemasma.com

GINA (Global Initiative for Asthma) www.ginasthma.com

10 BIBLIOGRAFÍA

1. Alvarez Cuesta E., Boquete M, Cadahia A, Carrillo T, Fernandez L, Hernández J, Muñoz D. Normativa sobre Inmunoterapia en Enfermedades Alérgicas. Sociedad Española de alergología e Inmunología Clínica. 1990.
2. Bousquet J, Lockey RF, Malling HJ. WHO Position Paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998; 53 Suppl 44
3. Guardia P. en: Inmunoterapia como herramienta clínica moderna. Módulo 6: Inmunoterapia basada en la evidencia.. www.cursoinmunoterapia.com
4. Noon L. Prophylactic inoculation for hay fever. *Lancet* (1911). 1572- 3
5. K Aas, Standardization of allergen extracts. *Dev Biol Stand* (1975). 29: 341.
6. Carreira J, Lombardero M, Ventas P. New developments in in vitro methods. Quantification of clinically relevant allergens in mass units. Regulatory control and Standardization of allergenic extracts. Seventh International Paul-Ehrlich Seminar. September 7-10, 1993. Langen, Germany. R Kurth and D. Haustein editors. Gustav Fisher Verlag. Stuttgart. New York, 1994. pp155-61
7. Ishizaka K, Ishizaka T. Identification of gamma-E antibodies as a carrier of reaginic activity.. *J Immunol*. 1967. 99:1187-98.
8. Van Ree R, Chapman MD, Ferreira F, Vieths S, Bryan D, Cromwell O, Villalba M, Durham S, Becker SM, Aalbers M, André C, Barber D, Cistero Bahima A, Custovic A, Didierlaurent A, Dolman C, Dorpema JW, Di Felice G, Eberhardt F, Fernandez Caldas E, Fernandez Rivas M, Fiebig M, Focke M, Fötisch M, Gadermaier G, Das RG, Gonzalez Mancebo E, Himly M, Kinaciyan T, Knulst AC, Kroon AM, Lepp U, Marco FM, Mari A, Moingeon P, Monsalve R, Neubauer A, Notten S, Ooievaar-de Heer P, Pauli G, Pini C, Purohit A, Quiralte J, Rak S, Raulf-Heimsoth M, San Miguel Moncin MM, Simpson B, Tsay A, Vailes L, Wallner M, Weber B , The CREATE project: development of certified reference materials for allergenic products and validation of methods for their quantification. *Allergy* 2008; 63: 310–26
9. www.aemps.es Ficha técnica Grazax®
10. www.pei.de Pharmnet- Oralair ®

11. Radauer C, Breiteneder H. Pollen allergens are restricted to few protein families and show distinct patterns of species distribution. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:141-7.
12. Mothes N, Heinzkill M, Drachenberg KJ. Allergen-specific immunotherapy with a monophosphoryl lipid A-adjuvant vaccine: reduced seasonally boosted IgE production and inhibition of basophil histamine release by blocking antibodies. *Clin Exp Allergy* 2003; 33:1198–208
13. Rossi RE, Monasterolo G. Evaluation of recombinant and native timothy grasspollen (rPhl p 1, 2, 5, 6, 7, 11, 12 and nPhl p 4)-specific IgG4 antibodies induced by subcutaneous immunotherapy with timothy pollen extract in allergic patients. *Int Arch Allergy Immunol* 2004; 135:44–53].
14. Moreno C, Fdez-Tavora L, Acero S, Alonso MD, Barasona MJ, Blanco R, Cisteró A, Conde J, Fernandez J, Fernandez S, Fdez-Rivas M, García BE, Garcia-Rodriguez R, Camacho E, Glez-Quevedo T, Gonzalo A, Guardia P, Sanchez-Cano M, Tabar AI, de la Torre F. Tolerance of a cluster schedule on the treatment of seasonal respiratory disease with pollen extracts quantified in mass units. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2003; 13:221-7.
15. Tabar AI, Fdez-Tavora L, Alonso R, Castillo R, Cisteró-Bahima A, de la Torre Morín F, Fernandez J, García-Figueroa BE, Fernández S, García-González JJ, García-Robaina JC, Moreno F, Lobatón P, Sanchez-Machin I, de la Torre Martínez F. Tolerance of a cluster Schedule with a house dust mite extract quantified in mass units: multicentre study. *J Invest Clin Immunol* 2004; 14: 193-7
16. Guardia P, Moreno C, Justicia JL, Conde J, Cimarra M, Díaz M, Guerra F, Martínez-Cócera C, Gonzalo-Garijo MA, Pérez-Calderón R, González-Quevedo T, Sánchez-Cano M, Vigaray J, Acero S, Blanco R, Martín S, de la Torre F. Tolerance and short-term effect of a cluster schedule with pollen-extracts quantified in mass-units. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2004 Sep-Oct;32(5):271-7.
17. Rodriguez F, Boquete M, Ibáñez MD, de la Torre-Martínez F, Tabar AI. Once Daily Sublingual Immunotherapy without Updosing. A New Treatment Schedule *Int Arch Allergy Immunol* 2006; 140:321-326
18. Vacunas de alergia: Normativa legal (europea y española) que afecta a la fabricación de extractos alérgicos para inmunoterapia. www.vacunasalergia.es

-
19. Chapman MD., Ferreira F., Villalba M., Cromwell O., Bryan D., Becker WM., Fernandez-Rivas M., Durham S., Vieths S., Van Ree R.; CREATE consortium. The European Union CREATE project: a model for international standardization of allergy diagnostics and vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122 (5): 882-889
 20. Guardia Martínez P; Llamas Huerta ME. En: Inmunoterapia. Guía práctica para médicos residentes de alergología. Ed. Masson 2003; cap 3, pag 17-21
 21. HJ Malling. Ponencia "Situación de la Inmunoterapia específica en Europa" en el Simposiun Allergopharma "Inmunoterapia del siglo XXI". Sympoisum SEAIC. Logroño. 2009.
 22. Wüthrich B, Gumowski PL, Fäh J, Hürlimann A, Deluze C, André C, Fadel R, Carat F. Safety and efficacy of specific immunotherapy with standardized allegenic extracts adsorbed on aluminium hydroxide. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2001; 11 (3): 149-56
 23. Nagore E, Martínez-Escribano JA, Tato A, Sabater V, Vilata JJ. Subcutaneous nodules following treatment with aluminium-containing allergen extracts. *Eur J Dermatol.* 2001;11(2): 138-40.
 24. Akdis CA, Blaser K. Regulation of specific immune responses by chemical and structural modifications of allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 2000; 121 (4):261-9
 25. Würtzen PA, Lund L, Lund G, Holm J, Millner A, Henmar H. Chemical modification of birch allergen extract leads to a reduction in allergenicity as well as immunogenicity. *Int Arch Allergy Immunol* 2007; 144 (4): 287-95
 26. Casanovas M, Martin R, Jimenez C, Caballero R, Fernández-Caldas E. Safety of immunotherapy with therapeutic vaccines containing depigmented and polymerized allergen extracts. *Clin Exp Allergy* 2007; 37 (3): 434-40
 27. Bousquet J. Sublingual Immunotherapy: Validated!. *Allergy* 2006; 61 (supp 81): 6-31
 28. Durham S, Yang WH, Pedersen MR, Johansen N, Rak S. Sublingual immunotherapy with one-daily grass allergen tablets: a randomized controlled trial in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 802-9
 29. Ibañez MD, Kaiser F, Knecht R, Armentia A, Schöpfer H, Tholstrup B, Bufe A. Safety of specific sublingual immunotherapy with SQ standardized grass allergen tablets in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 516-22

30. James LK, Durham SR. Update on mechanisms of allergen injection immunotherapy. *Clin Exp Allergy*. 2008 Jul;38(7):1074-88.
31. Bohle B, Kinaciyan T, Gerstmayr M, Radakovics A, Jahn-Schmid B, Ebner C. Sublingual immunotherapy induces IL-10-producing T regulatory cells, allergen-specific T-cell tolerance, and immune deviation. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Sep;120(3):707-13.
32. Allam JP, Novak N, Fuchs C, Asen S, Berge S, Appel T, et al. Characterization of dendritic cells from human oral mucosa: a new Langerhans' cell type with high constitutive FcεRI expression. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112:141–148.
33. Rossi RE, Monasterolo G. Evaluation of recombinant and native timothy grasspollen (rPhl p 1, 2, 5, 6, 7, 11, 12 and nPhl p 4)-specific IgG4 antibodies induced by subcutaneous immunotherapy with timothy pollen extract in allergic patients. *Int Arch Allergy Immunol* 2004; 135:44–53].
34. Flicker S, Valenta R. Renaissance of the blocking antibody concept in type I allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2003; 132: 13–24
35. Canonica GW, and Passalacqua G. Noninjection routes for immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 111; 437-448, 2003.
36. Brunet C, Bédart PM, Lavoie A, Jobin M, Hébert J. Allergic rhinitis to ragweed pollen II. Modulation of histamine-releasing factor production by specific Immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 1992; 89: 87-94
37. Nopp A, Cardell LO, Johansson SG, Oman H. CD-sens: a biological measure of immunological changes stimulated by ASIT. *Allergy*. 2009; 64: 811-4
38. Moingeon P, Batard T, Fadel R, Frati F, Sieber J, Van Overtvelt L. Immune mechanisms of allergen-specific sublingual immunotherapy. *Allergy* 2006; 61:151-65.
39. Passalacqua G, Albano M, Riccio A et al. Clinical and immunologic effects of a rush sublingual immunotherapy to parietaria species: A double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 104: 964-8.
40. Guerra F, Carracedo J, Solana-Lara R, Sánchez-Guijo P, Ramírez R. TH2 lymphocytes from atopic patients treated with immunotherapy undergo rapid apoptosis after culture with specific allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 107: 647-653

41. Radulovic S, Jacobson MR, Durham SR, Nouri-Aria KT. Grass pollen immunotherapy induces Foxp3-expressing CD4⁺ CD25⁺ cells in the nasal mucosa. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 121: 1.467-1.472
42. Ozdemir C. An immunological overview of allergen specific immunotherapy – subcutaneous and sublingual routes. *Ther Adv Respir Dis* 2009; 3: 253-262
43. Burgler S, Ouaked N, Bassin C, Basinski TM, Mantel PY, Siegmund K, Schmidt-Weber CB. Differentiation and functional analysis of human T(H)17 cells. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123: 588-95, 595.e1-7
44. Mascarell L, Lombardi V, Louise A, Saint-Lu N, Chabre H, Moussu H, Betbeder D, Balazuc AM, Van Overtvelt L, Moingeon P Oral dendritic cells mediate antigen-specific tolerance by stimulating TH1 and regulatory CD4⁺ T cells.. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Sep;122(3):603-9
45. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Malling HJ, Valovirta E. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2006; 61 (Suppl. 82): 1–20
46. Cox L. Co-editors: Li JT, Nelson H, Lockey R. Allergen immunotherapy: A practice parameter second update. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120: S25-85.
47. www.gemasma.com
48. Mueller HL. Diagnosis and treatment of insect sensitivity. *J Asthma Res* 1966; 3: 331-3
49. Guideline on the clinical development of products for specific immunotherapy for the treatment of allergic diseases. Committee for medicinal products for human use. EMEA. 2007 Doc.Ref.CHMP/EWP/18504/2006
50. Bonifazi F, Jutel M, Bilo BM, Birnbaum J, Muller U; EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. *Allergy*. 2005; 60: 1459-70
51. Dreborg S, Frew A. EAACI Position Paper: Allergen standardization and skin tests. *Allergy* 1993; 48:49-54
52. www.allergome.org

53. Serrano P. Sensibilización a alérgenos minoritarios de *Olea europaea* como causa de reacciones sistémicas por inmunoterapia alergenoespecífica. Tesis Doctoral. Universidad de Córdoba. 2007
54. Barber D, de la Torre F, Feo F, Florido F, Guardia P, Moreno C, Quirarte J, Lombardero M, Villalba M, Salcedo G, Rodríguez R. Understanding patient sensitization profiles in complex pollen areas: a molecular epidemiological study. *Allergy*. 2008; 63:1550-7
55. Vailes L, Sridhara S, Cromwell O, Weber B, Breitenbach M, Chapman M, Quantitation of the major fungal allergens, Alt a 1 and Asp f 1, in commercial allergenic products *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:641-6.
56. Van Ree R. Indoor allergens: Relevance of major allergen measurements and standardization. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:270-7 .
57. Chabre H, Gouyon B, Huet A, Boran-Bodo V, Nony E, Hrabina M, Fenaille F, Lautrette A, Bonvalet M, Maillère B, Bordas-Le Floch V, Van Overtvelt L, Jain K, Ezan E, Batard T, Moingeon P. Molecular variability of group 1 and 5 grass pollen allergens between Poideae species: implications for immunotherapy. *Clin Exp Allergy*. 2010; 40: 505-19
58. Focke M, Marth K, Flicker S, Valenta R. Heterogeneity of commercial timothy grass pollen extracts. *Clin Exp Allergy*. 2008; 38: 1400-8
59. Duffort O, Palomares O, Lombardero M, Villalba M, Barber D, Rodríguez R, Polo F. Variability of Ole e 9 allergen in olive pollen extracts: relevance of minor allergens in immunotherapy treatments. *Int Arch Allergy Immunol*. 2006; 140: 131-8.
60. Abramson MJ, Puy Mr, Weiner JM. Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:696-74 . **Ia**
61. Bousquet J, Lockett R, Mallin HJ et al. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines or allergic diseases. World Health Organization. American Academy of Allergy Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:401-5
62. Lockett RF. "ARIA": Global guidelines and new forms of allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:497-9

63. Ross RN, Nelson H, Finegold I. Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis: an análisis. *Clin Ther* 2000;22:342-50. **Ia**
64. Ross RN, Nelson H, Finegold I. Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of Hymenoptera venom hypersensitivity: a meta-análisis. *Clin Ther* 2000;22:351-8. **Ia**
65. Ross RN, Nelson H, Finegold I. Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of asthma: a meta-análisis of prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Clin Ther* 2000;22:329-41. **Ia**
66. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Sys Rev*. 2003;CD001186. **Ia**
67. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 8. Art. No.: CD001186. DOI: 10.1002/14651858.CD001186.pub2.
68. Lowell C, Ranklin W. A double-blind study of the effectiveness and specificity of injection therapy in ragweed hay fever. *N Engl J Med* 1965;273:675-9. **Ia**
69. Pichler CE, Helbling A, Pichler WJ. Three years of specific immunotherapy with house-dust-mite extracts in patients with rhinitis and asthma: a significant improvement of allergen-specific parameters of nonspecific bronchial hyperreactivity. *Allergy* 2001;56:301-6. **Ib**
70. Bonno M, Fujisawa T, Iguchi K et al. Mite-specific induction of interleukin-2 receptor on T lymphocytes from children with mite-sensitive asthma: modified immune response with immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:680-8. **IIa**
71. Hunt KJ, Valentine MD, Sootka AK, Benton AW, Amdin FJ, Lichtenstein LM. A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. *N Engl J Med* 1987;299:157-61. **IIa**
72. Cantani A, Arcese S, Lucenti P, Gagliardi D, Bartolucci M. A three-year prospective study of specific immunotherapy to inhalant allergens: evidence of safety and efficacy in 300 children with allergic asthma. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1997;7:90-7. **IIa**
73. Ariano R, Kroon AM, Augeri G, Canonica W, Passalacqua G. Long-term treatment with allergoid immunotherapy with *Parietaria*. Clinical and immunologic effects in a randomized, controlled trial. *Allergy* 1999. **Ib**

74. Durham Sr, Walter SM, Varga EM, et al. Long-term clinical efficacy of grass pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999;341:468-75. **Ib**
75. Horst M, Hejjaoui A, Horst V et al. Double-blind placebo controlled rush immunotherapy with a standardized *Alternaria* extract. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:460-72. **IIa**
76. Nanda A, O'Connor M, Anand M et al. Dose dependence and time course of the immunologic response to administration of standardized car allergen extract. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1339-44. **Ib**
77. Fernández-Távora L, Rico P, Martín S. Clinical experience with specific immunotherapy to horse dander. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2002; 12: 29-33. **III**
78. Aas K. Hyposensitization in house dust allergy asthma. A double blind controlled study with evaluation of the effect on bronchial sensitivity to house dust. *Acta Paediatr Scand* 1971;60:264-8. **Ib**
79. Kang BC, Johnson J, Morgan C, Chang JL. The role of immunotherapy in cockroach asthma. *J of Asthma* 1988;25:205-18. **Ib**
80. Frew AJ, powell RJ, Corrigan CJ, Dirham SR. Efficacy and safety of specific immunotherapy with SQ allergen extract in treatment-resistant seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:319-25. **Ib**
81. Corrigan CJ, Kettner J, Doerner , Cromwell O, Narkus A. Efficacy and safety of preseasonal –specific immunotherapy with an aluminium-adsorbed six-grass pollen allergoid. *Allergy* 2005;60:801-7. **Ib**
82. Ferrer M, Burches E, Pealez A et al. Double-blind-placebo controlled study of immunotherapy with *Parietaria judaica*: clinical efficacy and tolerance. *j Investig Allergol lin Immunol* 2005; 15:283-92. **Ib**
83. Jutel M, Jaeger I, Suck R, Meyer H, Iebig H, Cromwell O. Allergen-specific immunotherapy with recombinant grass pollen allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:608-13. **Ib**
84. Portnoy JM. Immunotherapy for asthma: unfavourable studies. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87 (suppl 1):28-32

85. Adkinson N Jr, Egleston PA, Eney D et al. A controlled trial of immunotherapy for asthma in allergic children. *N Engl J Med* 1997;36:324-31
86. Nigemann , Jacobsen L, Dreborg S, et al. Five-year follow-up on the PAT study. specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 2006;855-9 **III**
87. Di Rienzo V, Marcucci F. Long-lasting effect of SLIT in children with asthma due to house dust mite: a 10-year prospective study. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 206-10.
88. Des Roches A, Paradis L , Menardo JL, Boues S, Daures JP, Bousquet J. Immunotherapy with a standardized dermatophagoides pteronyssinus extract. I. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:450-3. **III**
89. Pajno GB, Barberio G, De Luca F, Morabito L et al. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1392-7. **IIa**
90. Jacobsen L, Valovirta e. How strong is the evidence that immunotherapy in children prevents the progression of allergy and asthma? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:56-60. **Ia**
91. Wilson DR, Lima MT, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:141-8. **Ia**
92. Garcia-Marcos L, Lucas Moreno JM, Garde JG. Sublingual immunotherapy. state of the art. *Inflam Allergy rug Targets*. 2007;6:117-26
93. Olaguibel JM, Alvarez Puebla MJ. Efficacy of sublingual allergen vaccination for respiratory allergy in children. Conclusions from one meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 15: 9-16.
94. Wilson DR, Torres Lima M, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2005; 60: 4-12.
95. Calamita MA. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration method. *Allergy* 2006; 61: 1162-72

-
96. Martin Penagos MD, Enrico Compalati, MD, Francesco Tarantini et al. Efficacy of sublingual in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006; 97: 141-148
97. Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, Baena-Cagnani CE, Orozco S, Pedroza A, et al. Metaanalysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age. *Chest* 2008;133(3):599-609
98. Compalati E, Passalacqua M, Bonini M, Canonica W. The efficacy of sublingual immunotherapy for house dust mites respiratory allergy: results of a GALEN meta-analysis. *Allergy* 2009, 64:1570-1579
99. Nieto A, Mazon A, Pamies R, Bruno L, Navarro M, Montanes A. Sublingual immunotherapy for allergic respiratory diseases: an evaluation of meta-analyses.. *J Allergy Clin Immunol.* 2009 Jul;124(1):157-161.e1-32. Epub 2009 Jun 4.
100. Nelson HS, Lar J, Rule R, Bock A, Leung D. Treatment of anaphylactic sensitivity to peanuts by immunotherapy with injections of aqueous peanut extracts. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99:744-51. **IIa**
101. Enrique E, Pineda F, Malek et al. Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: a randomized, double-blind placebo controlled study with a standardized hazelnut extract. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1073-9. **Ib**
102. Fernández-Rivas M, Garrido Fernández S, Nadal JA, Díaz de Durana MD, García BE, González-Mancebo E, Martín S, Barber D, Rico P, Tabar AI. Randomized double-blind, placebo-controlled trial of sublingual immunotherapy with a Pru p 3 quantified peach extract. *Allergy.* 2009 Jun;64(6):876-83. Epub 2009 Jan 21
103. A.D. Buchanan, T.D.G. Stacie, M. Jones, AM. Scurlock, L.Cristie, KA. Althage, RN, P H. Steele, L Pons, R M. Helm, L A. Lee, A. W Burks. Egg oral immunotherapy in nonanaphylactic children with egg allergy *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:199-205.
104. Werfel T, Breuer K, Rueff R, et al. Usefulness of specific immunotherapy in patients with atopic dermatitis and allergic sensitization to house dust mites: a multi-centre , randomized, dose-response study. *Allergy* 2006;61:202-5. **Ib**

105. Glover MT, Aherton DJ. A double-blind controlled trial of hyposensitization to *Dermatophagoides pteronyssinus* in children with atopic eczema. Clin Exp Allergy 1992;22:440-6. **Ib**
106. Bussmann C, Bockenhoff A, Henke H et al. Does allergen-specific immunotherapy represents a therapeutic option for patients with atopic dermatitis? J Allergy Clin Immunol 2006;118:1292-8
107. Bucher X, Pihler WJ, Dahinden CA, Helbling A. effect of tree pollen specific subcutaneous immunotherapy on the oral allergy syndrome to apple and hazelnut. Allergy 2004;59:1271-6. **IIa**
108. Hansen KS, Khinchi MS, Skov PS et al. Food allergy to apple and specific immunotherapy with birch pollen. Mol Nutr Food Res 2004;8:441-8. **Ib**
109. Bousquet J, Calvayrac P, Guerin B et al. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. In vivo and In vitro parameters after a short course of treatment. J Allergy Clin Immunol 1985; 76:734-44. **Ib**
110. Durham SR, Varney V, Gaga M, Hew AJ, Jacobson M, Kay AB. Immunotherapy and allergic inflammation. Clin Exp Allergy 1991;21 (suppl 1): 206-10.
111. Till S. Immunotherapy: readdressing the balance between Th2 and Th1 cells. Clin Exp Allergy 1997;27:981-85
112. Ebner C. Immunological mechanisms operative in allergen-specific immunotherapy. Int Arch Allergy Immunol 1999;119 (1): 1-5
113. Varney VA, Edwards J, Tabbah K et al. Clinical efficacy of specific immunotherapy to cat dander: a double-blind placebo –controlled trial. Clin Exp Allergy 1997;27:860-7. **Ib**
114. Kohno Y, Minouchi K, Oda N et al. Effect of rhus immunotherapy on airway inflammation and airway hyperresponsiveness after bronchoprovocation with allergen in asthma. J Allergy Clin Immunol 1998;102:927-34. **IIa**
115. Nieto A. en: Inmunoterapia como herramienta clínica moderna. Módulo 4: El seguimiento. www.cursoinmunoterapia.com
116. Malling HJ. Immunotherapy. EAACI Position paper. Allergy 1988 suppl 6. Vol 43

117. 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: 450-3

118. Moreno C, Cuesta-Herranz J, Fdez-Tavora L, Alvarez-Cuesta E. On behalf of the SEAIC. Immunotherapy safety: a prospective multi-centric monitoring study of biologically standardized therapeutic vaccines for allergic diseases. *Clin Exp Allergy* 2004. 34: 527 – 31

119. Barber D, de la Torre F, Feo F, Florido F, Guardia P, Moreno C, Quiralte J, Lombardero M, Villalba M, Salcedo G, Rodríguez R. Understanding patient sensitization profiles in complex pollen areas: a molecular epidemiological study. *Allergy*. 2008; 63:1550-7

120. Barber D, Moreno C, Ledesma A, Serrano P, Galán A, Villalba M, Guerra F, Lombardero M, Rodríguez R. Degree of olive pollen exposure and sensitization patterns. Clinical implications. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007; 17 Suppl 1: 11-6

- 121 . Barber D., Polo F., Lombardero M., Villalba M., Rodriguez R. The importance of minor allergens in allergen standardization. *Arb Paul Ehrlich Inst Bundesamt Sera Impfstoffe Frankf A M*. 2006; (95): 128-134

122. Fdez-Tavora L, Garcia D. Inmunoterapia cluster con extractos de pólenes: estudios de tolerancia, cambios inmunológicos y eficacia clínica. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1991; 6: 68-74

123. Garcia Ortega P, Merlo A, Marrugat J, Richart C. Decrease of skin and bronchial sensitization following short-intensive scheduled immunotherapy in mite-allergy asthma. *Chest* 1993; 103: 183-7

124. Moreno C, Guerra F. Inmunoterapia con veneno de himenópteros. Seguridad de una pauta agrupada. *Alergol Inmunol Clin* 1999; 14: 315-21.

125. Moreno C, Fdez-Tavora L, Justicia JL, Cabeza N, Vidal C. Búsqueda de una pauta idónea para iniciación de inmunoterapia con un extracto de *Alternaria tenuis*. *Alergol Inmunol Clin* 2001; 16: 133-7

126. Moreno C, Fdez-Tavora L, Justicia JL, Cabeza N, Guerra F. Perfil asistencial de una pauta agrupada de inmunoterapia con extractos de polenes adsorbidos en hidróxido de aluminio. *Alergol Immunol Clin* 2001; 16: 329-34
127. Guardia-Martínez P, Crespo-Moreira P, Conde-Alcañiz MA, et al. Safety of alternaria alternata cluster immunotherapy with standardized depot extrac. EAACI Annual Meeting. Amsterdam 2004. Abstract book
128. Sánchez-Machín I, Moreno C, González R, Iglesias-Souto J, Pérez E, Matheu V. Safety of a 2-Visit Cluster Schedule of Venom Immunotherapy in Outpatients at Risk of Lifethreatening Anaphylaxis *J Invest Allergol Clin Immunol* 2010; 20: 91-2
129. Tabar A.I. Ferrer A, García I, Cimarra M. Seguridad de la inmunoterapia. *Tratado de Alergología SEAIC*. Cap 19; 355.
130. Antico A, Pagani M, Crema A, Anaphylaxis by látex sublingual immunotherapy. *Allergy* 2006; 1236-7.
131. Cistero Bahima A, Sastre J, Enrique E et al. Tolerante and effects on skin reactivity to latex sublingual rush immunotherapy with latex extract. *L Invest Allergol Clin Immunol* 2004; 14: 17-25.
132. Dunskey EH, Goldstein MF. Anaphylaxis to sublingual immunotherapy. *Allergy* 2006; 61: 1235.
133. Eifan AO, Keles S, Bahceciler NN et al. Anaphylaxis to multiple pollen allergen sublingual immunotherapy. *Allergy* 2007; 62: 567-8.
134. Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Inmunoterapia con inyección de alérgenos para la rinitis alérgica estacional (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus, número 4*, 2007. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
135. S. L. Delancy, W. V. Filley, C. E. Aston, J. R. Claflin . Systemic Reactions (SR) to Immunotherapy (IT) Using Standardized Extract in Over 700,000 Injections. *J ALLERGY CLIN IMMUNOL Abstracts S77, VOLUME 117, NUMBER 2*.
136. Moreno C. Optimising immunotherapy in pollinosis. 1st International Congress SEAS. 2010.

137. Roumana A, Pitsios C. The safety of initiating Hymenoptera immunotherapy at 1 mg of venom extract. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 379
138. Biller H, Badorrek P, Hohlfeld JM, Sager A, Krug N. Efficacy of a Rush Immunotherapy with a Depigmented Polymerized Extract of Grass Pollen assessed in an Environmental Challenge Chamber EAACI Congress 2009.
139. Serrano P, Justicia JL, Sánchez C, Cimarra M, Fernández-Távora L, Orovitg A, Moreno C, Guerra F, Alva V. Systemic tolerability of specific subcutaneous immunotherapy with index-of-reactivity-standardized allergen extracts administered using clustered regimens: a retrospective, observational, multicenter study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009; 102: 247–52.
140. Casanovas M, Martín R, Jiménez C, Caballero R, Fernández-Caldas E. Safety of immunotherapy with therapeutic vaccines containing depigmented and polymerized allergen extracts.. *Clinical and Experimental Allergy*. 2007; 37: 434–40
141. Moreno C. Clustered immunotherapy for aeroallergens. EAACI Barcelona 2008. <http://ejournals.ebsco.com/direct.asp>
142. Serrano P, J. Algorta J, Martínez A, González-Quevedo T, Velázquez E. Díaz M. Prospective safety study of immunotherapy administered in a cluster Schedule. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2004; 14: 312-19
143. Moreno C, Guerra F. Inmunoterapia con veneno de himenópteros. Seguridad de una pauta agrupada. *Alergol Immunol Clin* 1999; 14: 315-21.
144. Müller U, Hari Y, Berchtold E. Premedication with antihistamines may enhance efficacy of specific-allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Jan; 107: 81-6.
145. Brockow K, Kiehn M, Riethmüller C, Vieluf D, Berger J, Ring J. Efficacy of antihistamine pretreatment in the prevention of adverse reactions to Hymenoptera immunotherapy: a prospective, randomized placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 458-63.
146. Wöhrle S, Gamper S, Hemmer W, Heinze G, Stingl G, Kinaciyan T. Premedication with montelukast reduces local reactions of allergen immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2007; 144: 137-42.

147. Soriano Gomis V, Gonzalez Delgado P, Niveiro Hernandez E. Failure of omalizumab treatment after recurrent systemic reactions to bee-venom immunotherapy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008; 18: 225-6.

148. Galera C, Soohun N, Zankar N, Caimmi S, Gallen C, Demoly P. Severe anaphylaxis to bee venom immunotherapy: efficacy of pretreatment and concurrent treatment with omalizumab. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009; 19: 225-9.

149. De Luque V., Guardia P., Alcaraz C., López C., Nogales MD.; Conde J., Tolerability of despigmentado polimerised extract. Abstract CD. 2010 Meeting. London.

150. De Luque V., Fernández-Távora L., Guardia P. Seguridad y eficacia de pauta agrupada intraestacional con Allergovit(R). Comunicación I Reunión Allergopharma. Sevilla, 7 octubre 2010.

151. Barasona MJ. Tesis. Universidad de Córdoba DEBE DARME MAS DATOS

152. Cavallucci E, Ramondo S, Renzetti A, Turi MC, Di Claudio F, Braga M, Incorvaia C, Schiavone C, Ballone E, Di Gioacchino M Maintenance venom immunotherapy administered at a 3-month interval preserves safety and efficacy and improves adherence. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010; 20: 63-8.

153. Moreno C, Barasona MJ, Serrano P, Justicia JL, Ruz JM, Guerra F. Alternant Polistes-Vespula venom immunotherapy: A therapeutic strategy to solve a diagnostic deficiency. Enviado para publicación

154. Tabar AI, Echechipia S, Garcia BE, Olaguibel JM, Lizaso MT, Gomez B, Aldunate MT, Martin S, Marcotegui F. Double-blind comparative study of cluster and conventional immunotherapy schedules with *Dermatophagoides pteronyssinus*. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 109-18.

155. Tankersley MS, Butler KK, Butler VK, Goetz DW. Local reaction during allergen immunotherapy do not require dose adjustment. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 840-3.

156. Hepner MJ, Ownby DR, Anderson JA, Rowe MS, Sears-Ewald D, Brown EB. Risk of systemic reactions in patients taking beta-blocker drugs receiving allergen immunotherapy injections. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:407-11. **III**

157 Thomas M, Crawford I. Best evidence topic report. Glucagon infusion in refractory anaphylactic shock in patients on beta-blockers. *Emerg Med J* 2005;22:272-3. **IV**

158. 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. Allergen immunotherapy: a practice parameter second update. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(3 Suppl):S25-85.

159. Hejjaoui A, Dhivert H, Michel FB, Bousquet J. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. IV. Systemic reactions according to the immunotherapy schedule. *J Allergy Clin Immunol*. 1990 Feb;85(2):473-9

160. Asero R. Efficacy of injection immunotherapy with ragweed and birch pollen in elderly patients. *Int Arch Allergy Immunol* 2004;135:332-5.

161. Canonica GW, Bousquet J, Casale T. Sub-lingual immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009. *Allergy*. 2009 Dec;64 Suppl 91:1-59.

162. Haycox A, Drummond M, Walley T. Pharmacoeconomics: integrating economic evaluation into clinical trials. *Br J Clin Pharmacol* 1997;43:559-62.

163. Alergológica 2005. Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España en 2005. Ed. Luzán 5 S.A. Madrid 2006.

164. European Allergy White Paper – Allergic diseases as a public health problem in Europe. The UCB Institute of Allergy, 1997.

165. Nieto A, Álvarez –Cuesta E, Boquete M, Mazón A, De la Torre F. The cost of asthma Treatment in Spain and rationalizing the expense. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2001;11(3): 139-148.

166. Vollmer WM, O'Hollaren M, Ettinger KM, Stibolt T, Wilkins J, et al. Speciality differences in the management of asthma. *Arch Intern Med* 1997;157:1201-8.

167. Hernández García J. Carta al director. *Rev. Esp. Alergol. Inmunol. Clin*. 1995. 10:45.

168. Negro Álvarez JM, García Cánovas A, Funes Vera E. Rentabilidad terapéutica de la inmunoterapia en el asma IgE dependiente. *Act Ped Esp* 1997, 55:61-6.

169. Bernstein JA. Pharmacoeconomic considerations for allergen immunotherapy. *Clin Allergy Immunol* 2004;18:151-64
170. Kumar P, Kamboj S, Rao P, Cai X, Vedere T, Gupta S. The cost of care and quality of life in patients with allergic rhinitis on allergen immunotherapy. *ACI international* 1997; 9:133-5.
171. Donahue JG, Greineder DK, Connor-Lacke L, Canning CF, Platt R. Utilization and cost of immunotherapy for allergic asthma and rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82:339-47.
172. Boquete M, Carballada F, Expósito F, González A. Preventive immunotherapy. *Allergol Immunopathol* 2000;28(3):89-93.
173. Schädlich PK, Brecht JG. Economic evaluation of specific immunotherapy versus symptomatic treatment of allergic rhinitis in Germany. *Pharmacoeconomics* 2000;17(1):37-52.
174. Bousquet J, Scheinmann P, Neukirch F, Omnes LF, Jasso-Mosqueda et al. Pharmaco-economic assessment of specific immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis and asthma: Relevance of a modelling approach. Abstract Book XXIII EAACI Congress. 12-16 June 2004, Amsterdam. Pag.135.
175. Omnes LF, Bousquet J, Scheinmann P, Neukirch F, Jasso-Mosqueda G, Chicoye A, Champion L, Fadel R. Pharmacoeconomic assessment of specific immunotherapy versus current symptomatic treatment for allergic rhinitis and asthma in France. *Allerg Immunol (Paris)*. 2007 May;39(5):148-56.
176. Durham S, Walker S, Varga EM, Jacobson M, O'Brien F, et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999;341:468-475.
177. Petersen KD, Gyrd-Hansen D, Dahl R. Health-Economic Analyses of subcutaneous Specific Immunotherapy for grass pollen and mite allergy. *Allergol et Immunopathol* 2005;33(6):296-302
178. Sullivan TJ, Selner JC, Patterson R, et al. Expert care and immunotherapy for asthma. *Am Coll Allergy Asthma Immunol* 1996; 1-25.

-
179. Keiding H, Jorgensen KP. A cost-effectiveness analysis of immunotherapy with SQ allergen extract for patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis in selected European countries. *Current Med Research Op* 2007;23(5):1113-20.
180. Mauro M, Russello M, Alesina R, Sillano V, Alessandrini A, et al. Safety and pharmacoeconomics of a cluster administration of mite immunotherapy compared to the traditional one. *Europ Ann Allergy Clin Immunol* 2006;38(1):31-34.
181. Berto P, Passalacqua G, Crimi N, Frati F, Ortolani C, Senna G, Canonica GW, Italian SAPAI Study Group. Economic evaluation of sublingual immunotherapy vs symptomatic treatment in adults with pollen-induced respiratory allergy: the Sublingual Immunotherapy Pollen Allergy Italy (SPAI) study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006 Nov;97(5):615-21.
182. Berto P, Bassi M, Incorvaia C, Frati F, Puccinelli P, Giaquinto C, Cantarutti L, Ortolani C. Cost effectiveness of sublingual immunotherapy in children with allergic rhinitis and asthma. *Allerg Immunol (Paris)*. 2005 Oct;37(8):303-8.
183. Blanco Guerra C, García Dumpiérrez A, Almeida Quintana L. Utilidad y limitaciones de las técnicas diagnósticas. En: Blanco C, Quirce S, eds. *Alergia al látex*. Barcelona: MRA Ediciones; 2002; 101-19.
184. Tabar AI, Gómez B, Arroabarren E, Rodríguez M, Lázaro I, Anda M. Perspectivas de tratamiento de la alergia al látex: inmunoterapia. *An. Sis. Sanit. Navar* 2003; 26(2): 97-102
185. Sastre Domínguez J. Inmunoterapia con látex. En: Blanco C, Quirce S, eds. *Alergia al látex*. Barcelona: MRA Ediciones; 2002; 247-52.
186. Toci G, Shah S, Al-Faqui A, Beezhold D, Mc Geady SJ. Oral latex desensitization of healthcare workers. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: S665.
187. Pereira C, Rico P, Lourenco M, Lombardero M, Pinto-Mendes J, Chieira C. Specific immunotherapy for occupational latex allergy. *Allergy* 1999; 54: 291-3.
188. Nucera E, Schiavino D, Buonomo A, Roncallo C, del Ninno M, Milani A, Pollastrini E, Patriarca G. Latex rush desensitization. *Allergy* 2001; 56: 86-7.
189. Leynadier F, Herman D, Vervloet D, Andre C. Specific immunotherapy with a standardized latex extract versus placebo in allergic healthcare workers. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106(3): 585-90.

-
190. Tabar A, Anda M, Bonifazi F, Bilo MB, Leynadier F, Fuchs T, Ring J, Galvain S, Andre C. Specific immunotherapy with standardized latex extract versus placebo in latex-allergic patients. *Int Arch Allergy Immunol* 2006; 141: 369-76.
191. Sastre J, Fernández-Nieto M, Rico P, Martín S, Barber D, Cuesta J, de las Heras M, Quince S. Specific immunotherapy with a standardized latex extract in allergic workers: a double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(5): 985-94.
192. Nettis E, Colanardi MC, Soccio AL, Marcandrea M, Pinto L, Ferrannini A, Corsi A, Vacca A. Double-blind, placebo-controlled study of sublingual immunotherapy in patients with latex-induced urticaria: a 12-month study. *British Journal of Dermatology* 2007; 156: 674-81.
193. Bernardini R, Campodonico P, Burastero S, Azzari C, Novembre E, Pucci N, Massai C, de Martino M, Vierucci A. Sublingual immunotherapy with a latex extract in pediatric patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(8): 1515-22.
194. B. Lauren Charous, Carlos Blanco, Susan Tarlo, Robert G. Hamilton, Xaver Baur, Donald Beezhold, Gordon Sussman and John W. Yunginger. Natural rubber latex allergy after 12 years: Recommendations and perspectives. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 109: 31-34.
195. San Miguel Mocin MM, García Figueroa B, Sanz Larruga ML, Lasa Luaces EM. Concepto, epidemiología y fisiopatología de la alergia a los alimentos. En: Peláez Hernández A, Dávila González IJ, eds. *Tratado de alergología*. Madrid 2007; pg. 791-3.
196. Casimir G, Cuvelier P, Allard S, Duchateau J. Life-threatening fish allergy successfully treated with immunotherapy. *Pediatr Allergy Immunol* 1997; 8(2): 103-5
197. Swaminathan S, Heddle RJ. Wheat flour immunotherapy in baker's asthma. *Intern Med J* 2007; 37(9): 663-4.
198. Mempel M, Rakoski J, Ring J, Ollert M. Severe anaphylaxis to kiwi fruit: immunologic changes related to successful sublingual allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(6): 1406-9.
199. Patriarca G, Schiavino D, Nucera E, Schinco G, Milani A, Gasbarrini GB. Food allergy in children: results of a standardized protocol for oral desensitization. *Hepatogastroenterology* 1998; 45(19): 52-8.

200. Martorell Aragonés A, Félix Toledo R, Cerdá Mir JC, Marorell Calatayud A. Oral rush desensitization to cow milk. Following of desensitized patients during three years. *Allergol et Immunopathol* 2007; 35(5): 174-6.
201. Ruëff F, Eberlein-König B, Przybilla B. Oral hyposensitization with celery juice. *Allergy* 2001; 56: 82-3.
202. Burks AW, Laubach S, Jones SM. Oral tolerance, food allergy, and immunotherapy: implications for future treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1344-50
203. Didier A, Malling H_J, Worm M, Horak F; Jäger S, Montagut A et al. Optimal dose, Efficacy and safety of Once-Daily Sublingual Immunotherapy with a 5-Grass Pollen Tablet for Seasonal Allergic Rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1338-45
204. Whan U; Tabar AI, Halken S, Montagut A, Legall M. Efficacy and Safety of five-grass-pollen Sublingual Immunotherapy Tablets in Paediatric Allergic Rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009 123(1):160-166
205. Tupker RA, de Monchy JG, Coenraads PJ, Homan A, van der Meer JB. Induction of atopic dermatitis by inhalation of house dust mite. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:1064-70.
206. Bussmann C, Böckenhoff A, Henke H, Werfel T, Novak N. Does allergen-specific immunotherapy represent a therapeutic option for patients with atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Dec;118(6):1292-8. Epub 2006 Oct 18.
207. GB Pajno, L Caminiti, D Vita , G Barberio, G Salzano, F Lombardo, GW Canonica, G Passalacqua. Sublingual immunotherapy in mite-sensitized children with atopic dermatitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled study *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:164-70.
208. Nomenclature and structural biology of allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:414-20
209. Chapman MD, Smith AM, Vailes LD, Pomés A. Recombinant allergens for immunotherapy. *Allergy Asthma Proc*. 2002 Jan-Feb;23(1):5-8

210. Valenta R, Niederberger V Recombinant allergens for immunotherapy. J Allergy Clin Immunol. 2007 Apr; 119 (4):826-30. Epub 2007 Mar 1.

211. Wild C, Wallner M, Hufnagl K, Fuchs H, Hoffmann-Sommergruber K, Breiteneder H, Scheiner O, Ferreira F, Wiedermann U. A recombinant allergen chimera as novel mucosal vaccine candidate for prevention of multi-sensitivities. Allergy. 2007 Jan;62(1):33-4

212. Larche M Update on the current status of peptide immunotherapy..J Allergy Clin Immunol. 2007;119: 906-9.

213. Kussebi et al. A major allergen gene-fusion protein for potential usage in allergen-specific immunotherapy. J Allergy Clin Immunol. 2005;115: 323-9.