



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

TÍTULO:

**INNOVACIONES TECNOLÓGICAS APLICADAS EN
INMUNOTERAPIA, ¿SE PUEDEN EVITAR LAS
INYECCIONES?**

Alumno: MARTA RUIZ VALLEJO

Tutor: M^a ESTHER GIL ALEGRE

Convocatoria: JUNIO 2017

RESUMEN

A veces, nuestro sistema inmune puede ser estimulado por agentes que en condiciones normales son inocuos. Cuando esto ocurre y hay una exposición a los mismos se desarrolla una reacción de hipersensibilidad o reacción alérgica que desarrolla diferentes síntomas en el paciente pudiendo llegar a causar la muerte en los casos más graves.

El tratamiento sintomático con antihistamínicos al igual que evitar exponerse a dichos alérgenos son métodos paliativos que no curan al paciente. El único tratamiento capaz de modular la respuesta del sistema inmune es la inmunoterapia específica (ITE) o vacuna antialérgica, basada en la administración del alérgeno en dosis crecientes y posterior mantenimiento de la dosis más alta, hasta conseguir reducir o eliminar por completo los síntomas del paciente al exponerse al alérgeno causante de la reacción.

El primer tipo de inmunoterapia específica que se desarrolló fue la subcutánea, pero posteriormente se realizaron varias innovaciones tecnológicas referentes a la vía de administración con el fin de evitar los problemas de la vía inicial.

En este trabajo vamos a estudiar la vía de administración subcutánea y sublingual de inmunoterapia específica por ser las más utilizadas actualmente.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

El sistema inmune actúa como un mecanismo de defensa frente a agentes infecciosos y otras sustancias perjudiciales para nuestro organismo y permite mantenernos en un estado saludable. Sin embargo, en determinados individuos la estimulación de la respuesta adaptativa llevada a cabo por el sistema inmune puede ser desencadenada por agentes no infecciosos que en normalmente son inocuos como el polen, los alimentos o los fármacos. En estos casos se desarrolla una reacción de hipersensibilidad también llamada reacción alérgica, en la que el alérgeno en cuestión, actúa como antígeno y desencadena una respuesta que en la mayoría de casos está mediada por IgE. (1, 2)

Para combatir estas reacciones alérgicas, se desarrolló la inmunoterapia (IT) también llamada vacunas antialérgicas, desensibilizantes o hiposensibilizantes, aprobada por la OMS como tratamiento de rinoconjuntivitis alérgica estacional o perenne y asma, en el año 1998. También está aprobada como tratamiento de elección en reacciones sistémicas provocadas por el veneno de himenópteros, tras su picadura (3).

Una vez conocido el alérgeno causante, el tratamiento consiste en evitar la exposición a dicho alérgeno en la medida que se pueda, tratar los síntomas (con antihistamínicos orales, tópicos, colirios, etc.) y administrar inmunoterapia específica.

Los dos primeros tratamientos son paliativos a diferencia de la IT. La inmunoterapia con vacunas alérgicas es el único tratamiento que puede alterar el curso natural de las enfermedades alérgicas y también puede impedir el desarrollo de asma en los pacientes con rinitis alérgica. (2, 4)

	MEDICACIÓN SINTOMÁTICA	VACUNACIÓN ANTIALÉRGICA
Reduce los síntomas	✓	✓
Crea tolerancia inmunobiológica	-	✓
Reduce el uso de medicación sintomática	-	✓
Efecto persistente tras finalizar el tratamiento	-	✓
Previene el desarrollo del asma	-	✓
Previene la aparición de nuevas alergias	-	✓

Tabla 1. Ventajas de la inmunoterapia. (5)

La inmunomodulación que es la regulación de la respuesta inmune llevada a cabo por la administración de fármacos, se consigue administrando al paciente de forma controlada y en dosis crecientes el alérgeno causante de la reacción de hipersensibilidad hasta reducir o curar los síntomas que desencadenan la exposición de la persona a dichos antígenos ambientales. (3, 6, 7)

La inmunoterapia puede llevarse a cabo administrando el alérgeno por diferentes vías:

- Inmunoterapia bronquial (ITB): la vacuna se libera directamente en el bronquio con dispositivos especiales para ello. Se abandonó su uso por los efectos adversos causados, en concreto broncoespasmo. (Balance beneficio/riesgo negativo) (2, 6, 8)
- Inmunoterapia nasal (ITIN): igual que en el caso anterior produce con frecuencia efectos adversos, concretamente rinitis tras su administración, por ello y sumado a que se ha

concluido que la mejoría clínica no se mantiene tras la finalización del tratamiento, esta vía de administración está también en desuso (2, 6).

- Inmunoterapia oral (ITO): el alérgeno se ingiere y es deglutido, sin embargo, solo se consiguió demostrar una eficacia clínica parcial alcanzada con altas dosis de alérgeno. Las reacciones adversas no eran graves, pero no consiguieron minimizarse por lo que se suspendió su uso (2, 6, 8).

- Inmunoterapia sublingual (ITSL): desarrollada a partir de la ITO, requiere que el paciente, mantenga el alérgeno durante 1 o 2 minutos debajo de la lengua antes de tragarlo o escupirlo. Es la vía en auge actualmente frente a la inmunoterapia subcutánea, vía de administración de inmunoterapia por excelencia.

La ITSL presenta la ventaja de que al absorberse a través de la mucosa sublingual se evita la degradación gastrointestinal del extracto (2, 6).

- Inmunoterapia subcutánea: es la vía más utilizada por la gran cantidad de estudios realizados sobre eficacia y seguridad que avalan los buenos resultados de esta vía (6).

Sin embargo, no está exenta de reacciones adversas, además de lo incómodo del pinchazo en sí mismo y el temor que supone en los niños y algunos adultos.

La inmunoterapia subcutánea debe realizarse en un centro de salud/hospital por personal especializado de forma semanal o mensual. Con la ITSC se han observado reacciones locales y sistémicas con riesgo excepcional de desenlaces fatales. Tras la administración el paciente tiene que permanecer 30 minutos en observación ya que es el tiempo en el cual transcurren la mayoría de estas reacciones.

Todo esto supone una alteración en la rutina del paciente que ha favorecido la búsqueda de nuevas vías de administración de la IT (4, 6, 9)

OBJETIVOS

El objetivo general de este trabajo se basa en comparar las ventajas e inconvenientes de la ITSC e ITSL por ser los tipos de inmunoterapia específica más utilizadas.

Objetivos específicos:

- Estudiar las características de la ITSC
- Estudiar las características de la ITSL
- Comparar ambos tipos de inmunoterapia específica

METODOLOGÍA

La base de este trabajo ha sido una revisión bibliográfica de información para poder conocer la inmunoterapia específica subcutánea y la alternativa a esta vía que está surgiendo en los últimos años: la inmunoterapia específica sublingual.

La búsqueda se limitó a los años 1999-2017. La búsqueda se inicia en 1999 por ser el año en que la OMS aprueba la inmunoterapia como tratamiento antialérgico. Se revisan trabajos escritos en castellano e inglés.

La búsqueda bibliográfica se realizó principalmente en Pubmed, Google académico, biblioteca UCM, Etheria y diferentes webs de los laboratorios fabricantes de las vacunas. La estrategia de búsqueda bibliográfica se llevó a cabo combinando lenguaje libre y controlado, utilizando como palabras clave: immunotherapy/inmunoterapia, allergic/alérgica, allergy/alergia, sublingual, subcutaneous/subcutáneo, SLIT/ITSL, SCIT/ITSC, seleccionándose un conjunto de artículos según la información aportada. Los artículos obtenidos fueron inicialmente clasificados según idioma de publicación, considerándose para el trabajo sólo los publicados en español e inglés por ser los idiomas propios y más utilizados por la comunidad científica.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

❖ INDICACIONES

El inicio de la inmunoterapia solo puede realizarse bajo la autorización de un alergólogo, que comprueba que el paciente cumple una serie de requisitos y diseña una vacuna de composición específica para cada paciente teniendo en cuenta los datos de historial clínico, análisis y pruebas. El paciente que inicia inmunoterapia ha debido someterse previamente a pruebas que demuestren que la alergia está mediada por IgE.

No está claro el tiempo total de duración de la inmunoterapia, pero se estima que debe ser entre 3 y 5 años (2, 3, 9).

La inmunoterapia se recomienda en pacientes de 5 a 50 años, ya que antes de los 5 no hay estudios suficientes que demuestren su eficacia debido a que los alérgenos inhalados tienen poca importancia; y por encima de los 50 años la eficacia es menor.

En el caso de los alérgicos a insectos himenópteros el riesgo se considera mayor y se recomienda la inmunoterapia a cualquier edad ya que se consigue normalmente una prevención del 100% en estos casos, pero debe realizarse en ámbito hospitalario.

En personas con más de 50 años polimedrados se debe realizar un balance beneficio riesgo de suspensión de su medicación (si se requiere), en función del riesgo que tenga de sufrir una nueva picadura por el insecto causante de la reacción sistémica.

Este riesgo aumenta en pacientes con enfermedades cardiovasculares que estén tomando betabloqueantes ya que en caso de anafilaxia producida por la inmunoterapia la recuperación se complica. Esto ocurre también en cualquier patología que contraindique el uso de adrenalina, por ser necesaria en la recuperación de un shock anafiláctico producido por la administración del alérgeno (4, 10).

❖ **COMPOSICIÓN DE LOS PREPARADOS**

Los extractos alérgicos son mezclas de proteínas obtenidas incubando la materia prima natural (pólenes, cultivo de ácaros, etc.) en tampones acuosos, intentando reproducir las condiciones en que dicha materia prima interacciona con las mucosas del organismo.

Estas mezclas se purifican después y se analizan para indicar la concentración total de proteínas, qué proteínas están presentes y en qué concentración y la potencia biológica del producto.

Actualmente se usan extractos estandarizados que son iguales lote tras lote. Sin embargo no existen extractos de referencia ni un sistema internacional de medida por tanto los preparados de las diferentes casas comerciales no pueden compararse entre ellos, lo que dificulta los objetivos de este estudio (10).

Existen varios estudios que determinan la similitud de eventos adversos entre el tratamiento activo y el placebo, lo que indica que los adyuvantes usados para preservar el alérgeno también causan efectos adversos (11).

Pangramin Depot		
1.73	LEPIDOGLYPHUS DESTRUCTOR	100
0.37	D. PTERONYSSINUS + LEPIDOGYPHUS	100
0.36	DERMAT. MEZCLA + BLOMIA	100
2.27	PLATANUS ACERIFOLIA	100
2.42	CUPRESSUS ARIZONICA	100
2.26	PLANTAGO LANCEOLATA	100
2.44	SALSOLA KALI	100
0.35	OLEA + ARTEMISIA	100
0.21	OLEA + SALSOLA	100
0.34	OLEA + PARIETARIA	100
0.36	CHENOPODIUM + SALSOLA	100
1092	GRAMÍNEAS* + ARTEMISIA	100
1426	GRAMÍNEAS* + CUPRESSUS	100
1093	GRAMÍNEAS* + CYNODON	100
1071	GRAMÍNEAS* + PARIETARIA	100
1422	GRAMÍNEAS* + PLATANUS	100
1423	GRAMÍNEAS* + SALSOLA	100
1426	GRAMÍNEAS* + OLEA + CUPRESSUS	100
1429	GRAMÍNEAS* + OLEA + PARIETARIA	100
1425	GRAMÍNEAS* + OLEA + PLATANUS	100
1424	GRAMÍNEAS* + OLEA + SALSOLA	100
1427	GRAMÍNEAS* + PLATANUS + CUPRESSUS	100
3.18	ALTERNARIA ALTERNATA	100
4.52	GATO	100
4.02	PERRO	100
*GRAMÍNEAS: DACTYLIS, FESTUCA, LOLIUM, PHLEUM, POA		
INICIACIÓN		MANTENIMIENTO
<input type="checkbox"/> 1,2,3	<input type="checkbox"/> UN VIAL 3	
<input type="checkbox"/> 2,3	<input type="checkbox"/> DOS VIALES 3	

Pangramin Plus		
1.36	DERMAT. MEZCLA <small>(D. PTERONYSSINUS, P. HYPEROCYSSINUS)</small>	100
1.36	DERMAT. PTERONYSSINUS	100
0.07	GRAMÍNEAS*	100
2.24	OLEA EUROPAEA	100
2.45	PARIETARIA JUDAICA	100
0.11	GRAMÍNEAS* + OLEA	100
0.12	GRAMÍNEAS* + PARIETARIA	100
*GRAMÍNEAS: DACTYLIS, FESTUCA, LOLIUM, PHLEUM, POA, SECALE		
INICIACIÓN		MANTENIMIENTO
<input checked="" type="checkbox"/> A,B,B	<input type="checkbox"/> DOS VIALES B	<input type="checkbox"/> CUATRO VIALES B

Alutard SQ		
555	GATO	100
553	PERRO	100
552	CABALLO	100
402	ALTERNARIA ALTERNATA	100
INICIACIÓN		MANTENIMIENTO
<input type="checkbox"/> 1,2,3,4	<input type="checkbox"/> UN VIAL 4	<input type="checkbox"/> DOS VIALES 4

Pharmalgen VENENO DE HIBERNÓPTEROS		
801	APIS MELLIFERA	100
802	VESPULA SPR.	100
806	POLISTES DOMINULUS	100
INICIACIÓN		MANTENIMIENTO
<input type="checkbox"/> 1,2,3,4,4	<input type="checkbox"/> CUATRO VIALES 4	

Aquagen SQ		
801	APIS MELLIFERA	100
INICIACIÓN		MANTENIMIENTO
<input type="checkbox"/> 1,2,3,4	<input type="checkbox"/> UN VIAL 4	

ALK ⁷ GRAMÍNEAS <small>(GRAMÍNEAS: DACTYLIS, FESTUCA, LOLIUM, PHLEUM, SECALE)</small>		
INICIACIÓN		<input type="checkbox"/> A,B

AVANZ 3.000 SQ+/ml		
1210	GRAMÍNEAS <small>(DACTYLIS, FESTUCA, LOLIUM, PHLEUM, SECALE)</small>	100
225	PHLEUM PRATENSE	100
INICIACIÓN		MANTENIMIENTO
<input type="checkbox"/> A,V	<input type="checkbox"/> UN VIAL V	<input type="checkbox"/> DOS VIALES V

AVANZ 30.000 SQ+/ml		
510	DERMAT. MEZCLA <small>(D. PTERONYSSINUS, P. HYPEROCYSSINUS)</small>	100
503	DERMAT. PTERONYSSINUS	100
509	LEPIDOGLYPHUS DESTRUCTOR	100
1110	D. PTERONYSSINUS + LEPIDOGYPHUS	100
177	CUPRESSUS ARIZONICA	100
361	SALSOLA KALI	100
197	ARBOLES MEZCLA <small>(OLEA, BETULA, CORYLUS)</small>	100
106	BETULA VERRUCOSA	100
154	OLEA EUROPAEA	100
1210	GRAMÍNEAS*	100
225	PHLEUM PRATENSE	100
312	ARTEMISIA VULGARIS	100
357	PARIETARIA JUDAICA	100
1106	OLEA + ARTEMISIA	100
021	OLEA + SALSOLA	100
1107	OLEA + PARIETARIA	100
1402	GRAMÍNEAS* + OLEA	100
1449	GRAMÍNEAS* + CUPRESSUS	100
1450	GRAMÍNEAS* + SALSOLA	100
1446	GRAMÍNEAS* + PARIETARIA	100
1447	GRAMÍNEAS* + ARTEMISIA	100
1448	GRAMÍNEAS* + OLEA + PARIETARIA	100
1451	GRAMÍNEAS* + OLEA + CUPRESSUS	100
1482	GRAMÍNEAS* + OLEA + SALSOLA	100
402	ALTERNARIA ALTERNATA	100
*GRAMÍNEAS: DACTYLIS, FESTUCA, LOLIUM, PHLEUM, SECALE		
INICIACIÓN		MANTENIMIENTO
<input checked="" type="checkbox"/> A,B	<input type="checkbox"/> UN VIAL B	<input type="checkbox"/> DOS VIALES B

23908 5 A		
-----------	--	--

SI DESEA TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO, ES IMPRESCINDIBLE INDICAR LOS DATOS DEL PACIENTE, ASI COMO, EL NÚMERO DE REFERENCIA O LA COMPOSICIÓN DEL TRATAMIENTO ANTERIOR SI NO APARECIESEN INDICADOS EN ESTA HOJA DE PRESCRIPCIÓN.		
Nº DE REFERENCIA PREVIO		
COMPOSICIÓN		

OBSERVACIONES		
hoy		
URGENTE!!!		

EJEMPLAR PARA: ALK-ABELLÓ, S.A. - DPTO. ATENCIÓN AL CLIENTE - MIGUEL FLETA, 19 - 28037 MADRID

Imagen 1. Hoja real de solicitud de vacuna antialérgica del laboratorio ALK-ABELLÓ que el paciente entrega en la farmacia y esta al laboratorio

En ITSL, al observar el efecto y la diferencia de medias estandarizadas (DME) total de la ITSL para los alérgenos individuales, los ácaros de polvo parecen ser más eficaces que el tratamiento con otros tipos de alérgenos y aun más eficaces que el tratamiento con polen de gramíneas; sin embargo, el nivel de significación parece ser inferior que para la mayoría de los otros alérgenos.

Por lo tanto, se concluye que este hallazgo debe ser interpretado con precaución (12)

❖ DESCRIPCIÓN DE IT SUBCUTÁNEA Y SUBLINGUAL

➔ Información sobre la administración

Se distinguen dos fases de tratamiento, una fase de iniciación y otra de mantenimiento.

Cuando se solicita por primera vez el laboratorio la **ITSC**, este mandará una caja de inicio que contiene de 1 a 4 viales distintos, con una concentración mayor en cada uno de ellos.

Se irá administrando la vacuna comenzando con la letra o número más bajo, hasta llegar al mayor, con el cual se alcanza la dosis máxima. Esta dosis máxima se va repitiendo hasta acabar ese frasco.

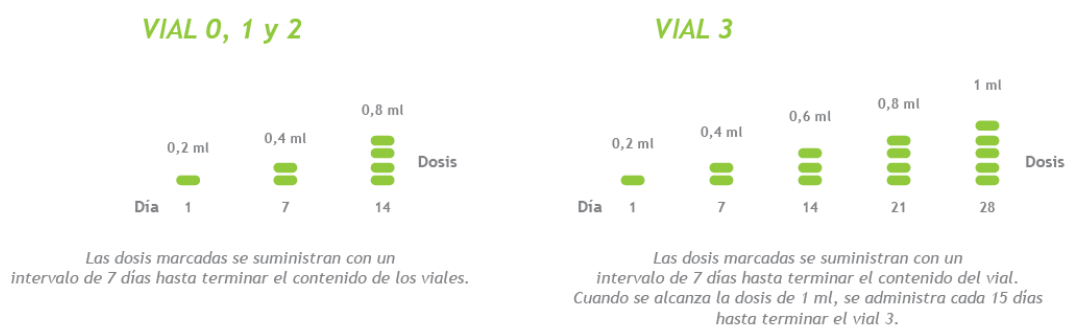


Imagen 2. Pauta posológica en la fase de iniciación de ITSC del laboratorio Angulema (13)

La caja de continuación traerá uno o dos frascos del número o letra más alto, y se continuará con la dosis máxima el resto del tratamiento.



Imagen 3. Pauta posológica en la fase de mantenimiento de ITSC del laboratorio Angulema (13)

La **ITSL** sigue el mismo esquema de caja de inicio y cajas de continuación, sólo que en vez de frascos con inyectables traerán frascos con el extracto líquido o pastillas para colocar debajo de la lengua.

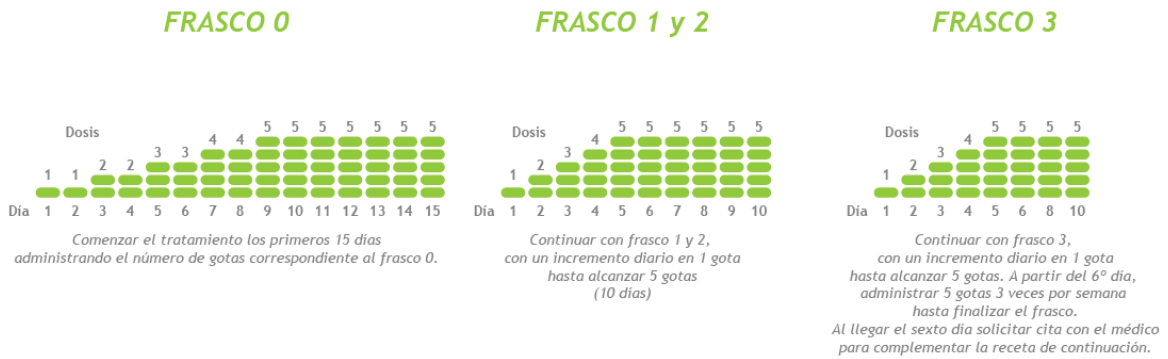


Imagen 4. Pauta posológica en la fase de iniciación de ITSL del laboratorio angulema (13)

DOS FRASCOS 3



Dosis diarias de 5 gotas 3 veces por semana hasta finalizar los frascos.

Imagen 5. Pauta posológica en la fase de mantenimiento de ITSL del laboratorio angulema (13)

En ITSL se necesitan concentraciones de antígeno de 50 a 100 veces superiores que las utilizadas en ITSC para obtener resultados eficaces, pero en general presenta mayor seguridad que esta última (10, 14, 15).

	ITSC	ITSL
FORMA DE ADMINISTRACIÓN	<p>Inyección vía subcutánea profunda con un ángulo de 45-90°, en el tercio central del brazo, cara látero-dorsal</p> <p>Imagen 6. Como realizar la inyección subcutánea (16)</p>	<p>El extracto se presenta en forma líquida (gotero o spray) o en comprimidos (aun no disponible en España) y se coloca debajo de la lengua tanto las gotas como el comprimido para favorecer la absorción por la mucosa sublingual durante 2-3 minutos para posteriormente tragarlo o escupirlo</p>

FASE DE INICIACIÓN	Dosis seriadas crecientes, del extracto proteico hasta llegar a la dosis máxima pautaada. Esta fase suele durar de 10 a 12 semanas, se administra semanalmente.	Dosis seriadas crecientes, del extracto proteico hasta llegar a la dosis máxima pautaada. Se administra diariamente.
FASE DE MANTENIMIENTO	Comienza al llegar a esa dosis máxima, que será la misma que se sigue administrando, pero ahora de forma mensual hasta completar el tratamiento.	Comienza al llegar a esa dosis máxima, que será la misma que se sigue administrando, hasta completar el tratamiento. Se administra de forma diaria o cada dos días.
LUGAR DE ADMINISTRACIÓN	Centro de salud/hospital	Domicilio
PERSONA QUE ADMINISTRA Y LLEVA EL CONTROL	Profesional	Se recomienda que la primera administración se haga bajo supervisión médica. Las siguientes cualquier persona.
TRAS LA ADMINISTRACIÓN	El paciente tiene que permanecer 30 minutos en observación para controlar las posibles reacciones adversas	–
PRECAUCIONES EXTRAS	En las tres horas siguientes a la administración el paciente no debe realizar esfuerzo físico ni tomar baños de agua caliente	Intentar que la administración sea siempre a la misma hora y en ayunas

Tabla 2. Comparación ITSC e ITSL (2, 5, 8, 10, 17)



Imagen 7. Presentación ITSC del laboratorio inmunotek (18)

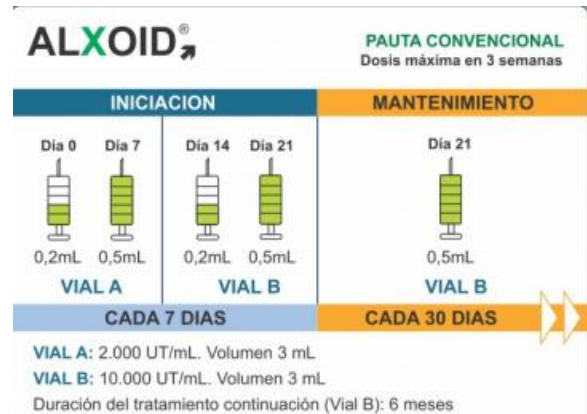


Imagen 8. Pauta ITSC del laboratorio inmunotek (18)



Imagen 9. Presentación ITSL en spray del laboratorio inmunotek (18)



Imagen 10. Pauta de administración de ITSL en spray del laboratorio inmunotek (18)



Imagen 11. Presentación ITSL en gotas del laboratorio inmupharma (19)



Imagen 12. Pauta de administración de ITSL en gotas del laboratorio inmupharma (19)

Tabla 3. Comparación de presentaciones de ITSC e ITSL

→ Mecanismo de acción

	ITSC	ITSL
Modulación de la respuesta de anticuerpos alérgeno-específicos	- Aumento inicial de IgE sérica con posterior disminución gradual durante el tratamiento. - Aumento de IgG ₄ e IgA específicas (*) (10, 15, 20)	- No se conocen efectos sobre IgE - Aumento de IgG ₄ e IgA específicas (*) (10, 15, 20)
Disminución en el reclutamiento y activación de células proinflamatorias	ITSC e ITSL inhiben tanto el reclutamiento como la activación de células proinflamatorias después de la provocación específica o tras la exposición natural al alérgeno (10)	
Cambios en el patrón de respuesta de las células T alérgeno-específicas	La IT produce cambios en el patrón de citoquinas (↓IL-4 e IL-5 y ↑IFN-γ) y esto a su vez se traduce en una desviación fenotípica de tipo Th2 a Th1. Esto implica una disminución de la respuesta inflamatoria ante la exposición al alérgeno, mejorando los síntomas (12, 21)	

Tabla 4. Comparación del mecanismo de acción en ITSC e ITSL

(*) La función de los anticuerpos IgG₄ e IgA parece que consistiría en captar los alérgenos antes de que éstos alcancen a las moléculas de IgE unidas a las células efectoras impidiendo así la activación de basófilos y mastocitos.

También dificultan la presentación a linfocitos T al competir con las células presentadoras de antígeno por la captación del alérgeno. (10)

→ Reacciones adversas

El porcentaje de pacientes que sufren reacciones sistémicas en inmunoterapia es pequeño, pero parece que aumenta a medida que se acelera la pauta de inmunoterapia y se utilizan regímenes de altas dosis en pacientes muy sensibles.

La fase de mantenimiento parece asociarse con menos reacciones sistémicas que la fase de inicio donde se producen los aumentos de dosis.

Se ha demostrado que el uso de premedicación con antihistamínicos reduce la prevalencia de efectos adversos (22).

	ITSC	ITSL
REACCIONES LOCALES	<p>- Inmediatas (30 min. tras adm.) Eritema, edema y prurito en la zona de inyección. → Comprobar que la técnica de administración es correcta → La próxima dosis que se administra será la última que el paciente toleró.</p> <p>- Tardías Similares, pero tardan más en manifestarse. No está claro si debe o no volver a la pauta tolerada, pero en ocasiones las molestias son tales que hay que interrumpir el tratamiento.</p>	<p>- Inmediatas Prurito/sensación de ardor en boca y labios, edema labial o sublingual y molestias gastrointestinales. → Si son autolimitadas, no requieren modificar la pauta → Si perduran o son muy molestas hay que consultar al alergólogo</p>
REACCIONES SISTÉMICAS	<p>Son las más frecuentes y graves, pueden variar desde una simple rinitis o urticaria hasta el shock anafiláctico. En estos casos se interrumpe el tratamiento y se procede a consultar al alergólogo.</p>	<p>Poco frecuentes, normalmente basadas en la reaparición de síntomas del proceso alérgico. Se deben consultar con el alergólogo</p>

Tabla 5. Reacciones adversas en ITSC e ITSL (3, 4, 10).

La baja incidencia de reacciones adversas graves sistémicas en ITSL permite la administración de la misma en el propio domicilio sin supervisión de un especialista (15).

En una actualización de una revisión Cochrane publicada en *The Cochrane Library* número 2, 2003 se evaluó la eficacia y seguridad de la ITSL para rinitis alérgica. Se utilizaron solo ensayos aleatorios, doble ciego, controlados con placebo de ITSL tanto en adultos como en niños.

El problema principal encontrado en este punto fue la falta de metodología internacional estandarizada para informar los efectos adversos locales de la ITSL. Partiendo de esa

base, se concluyó que las reacciones locales son inevitables, pero no tienen efecto duradero ni son tan graves como para interrumpir el tratamiento.

En cuanto a las reacciones sistémicas graves o anafilaxia no hubo informes, y en ningún caso se necesitó el uso de adrenalina ni tampoco se comunicaron muertes. Por lo que determinaron que la ITSL con alérgenos sigue siendo un tratamiento seguro (12, 15).

Existe otro estudio muy interesante realizado como trabajo de fin de grado en la facultad de ciencias de la salud de la universidad de Jaén, que compara de forma indirecta cada vía de administración con un placebo y posteriormente entre sí, obteniendo la conclusión de que la vía sublingual es más segura que la subcutánea.

En el grupo ITSL no existían diferencias significativas en cuanto reacciones adversas frente al placebo, mientras que en el grupo ITSC las inyecciones con alérgeno sí causan más reacciones adversas que las de placebo (8). Estos fueron los datos que obtuvieron en la revisión bibliográfica:

Efectos adversos ITSC vs ITSL: Realizado a partir de 4 Ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) con una muestra de 232 personas en edades comprendidas entre 5 y 58 años (8).

Se obtiene que no hay diferencias estadísticamente significativas en la mayoría de casos para afirmar la seguridad de una vía sobre otra, sin embargo, agrupando datos se observa mayor índice de reacciones adversas en el grupo SCIT tanto en reacciones locales como en las sistémicas (8).

Reacciones locales ITSC vs placebo: Estudios: 13 ECAs y 3ECC. Muestra 2043 personas. Edad 11-60 años (8).

Reacciones locales ITSL vs placebo: Estudios: 12 ECAs. Muestra 2952 personas. Edad: 6-58 años (8).

Al comparar cada vía de administración con un grupo placebo se obtiene que hay mayor incidencia de reacciones adversas en el grupo con ITSC que en el grupo con ITSL (8)

❖ CAMBIO DE ITSC A ITSL

Se detallaron dos informes que explican que los pacientes que no toleran el tratamiento de ITSC son también incapaces de tolerar la ITSL, por tanto no es una buena opción el cambio para evitar las reacciones adversas de ITSC (11)

❖ ACTITUD ANTE EL RETRASO EN LA ADMINISTRACIÓN DE LA INMUNOTERAPIA SUBCUTÁNEA. Imagen 13 (9)

Durante el periodo de Iniciación	
Menos de 4 semanas	Igual pauta
4 semanas	Repetir última dosis tolerada
5 semanas	Repetir penúltima dosis tolerada
Más de 5 semanas	Consultar al alergólogo
Durante el periodo de Mantenimiento	
Menos de 6 semanas	Igual pauta
De 6 a 8 semanas	Repetir la penúltima dosis tolerada
Más de 8 semanas	Consultar al alergólogo

❖ ADHERENCIA AL TRATAMIENTO

Se realizó un estudio en un centro de dermatología, alergología específica y medicina ambiental de Alemania con 330 pacientes.

Tasa abandono: ITSL = 39,0 % / ITSC = 32,4 % (23)

Demostrando, que el primer año supone un punto de inflexión en cuanto a la adherencia, si se consigue superar este periodo es más fácil que el paciente sea adherente hasta el final del tratamiento.

En este estudio no se encontraron diferencias significativas en ambos grupos en cuanto al abandono, pero en general la adherencia a ITSC es mayor que la adherencia a ITSL, principalmente, porque el paciente de ITSC tiene una cita con el médico para que se lo administre, mientras que el paciente ITSL se lo administra en el domicilio siendo más fácil su olvido.

Además, tiene gran influencia la relación médico-paciente que se crea en los pacientes ITSC.

No hay diferencias entre el abandono por sexo, pero sí por edad, siendo más común el abandono entre los jóvenes (2, 23, 24)

❖ RELACIÓN COSTE-EFECTIVIDAD

En general, el tratamiento con inmunoterapia supone un ahorro a largo plazo ya que permite disminuir el gasto farmacológico para tratar los síntomas que produce la alergia. En Suecia se llevó a cabo un estudio comparativo del coste de la inmunoterapia sublingual frente a la subcutánea, obteniéndose que con el mismo gasto en ambos tratamientos pueden tratarse mayor número de pacientes con ITSL ya que lo que realmente encarece el coste del tratamiento son las visitas rutinarias a los centros de salud/hospitales para administrar la ITSC (25, 26).

Cost item	SQ® SLIT-tablet (€)	SQ® SCIT (€)	Difference (€)
Direct medical costs	4402	9781	-5380
Drug costs	3393	701	2692
Healthcare visit costs	1009	9080	-8071
Direct non-medical costs	46	418	-371
Travelling costs	46	418	-371
Indirect costs	166	1497	-1331
Lost productivity	166	1497	-1331
Cost of early discontinuation	514	236	278
Total	5129	11,933	-6804

Imagen 14. Costes totales ITSC vs ITSL en el tratamiento alérgico de los ácaros del polvo doméstico durante tres años (25).

❖ EMBARAZO

El embarazo es un estado especial en el que hay que extremar las alertas en cuanto a tratamientos de cualquier tipo. En cuanto a inmunoterapia se refiere no hay estudios prospectivos de seguridad en embarazadas suficientes que garanticen la ausencia de peligro. Por ello se tomarán las siguientes precauciones:

- Durante el embarazo puede continuarse la inmunoterapia si esta es bien tolerada, sin embargo, no debe comenzarse por el riesgo de aparición de reacciones sistémicas (10). Tampoco hay contraindicaciones en la lactancia (4).
- Si se presenta alguna reacción adversa o existe cualquier duda por parte de la paciente sobre la seguridad o necesidad de dicho tratamiento, este pasará a ser suspendido (10).
- En situaciones excepcionales que pueda estar en riesgo la vida de la paciente en ausencia de inmunoterapia, debe valorarse el cociente riesgo/beneficio, por ejemplo, en el caso de pacientes alérgicas al veneno de insectos muy expuestas a picaduras (10).

En general hay pocos estudios realizados con inmunoterapia en embarazadas, pero es cierto que hay mayor número de ellos sobre ITSC puesto que es un tratamiento que lleva más tiempo utilizándose. Sin embargo, no se han encontrado diferencias significativas en cuanto a beneficios o riesgos de ITSC y ITSL en embarazadas (10, 27).

CONCLUSIÓN

Con la información recopilada podemos concluir lo siguiente:

La ITSC es sin duda la forma de inmunoterapia más utilizada y conocida puesto que hay gran cantidad de estudios sobre el tema.

Su eficacia es indiscutible, pero de la misma forma también se sabe que es probable sufrir efectos adversos como consecuencia de su administración. Llegando a fallecer algunos pacientes en casos concretos.

En cuanto a la ITSL, no hay tanta información por falta de estudios e incluso por la falta de estandarización de los datos, que dificultan realizar dichos estudios. Sin embargo, está demostrada su eficacia igual que en el caso anterior. En cuanto a efectos adversos se ha demostrado que son menos probables que en el caso de ITSC y cuando aparecen son menos graves.

La forma de administración es más cómoda en la ITSL ya que no necesita la presencia de un profesional (excepto en la primera administración) y puede realizarse en el propio domicilio del paciente. A diferencia de la ITSC que necesita ser administrada por un profesional en un centro sanitario, y requiere después de la administración que el paciente permanezca 30 minutos más en observación para actuar de manera eficaz en caso de que aparezcan reacciones adversas.

Sin embargo, la administración de la ITSL debe realizarse diariamente (en ocasiones cada dos días en la fase de mantenimiento) mientras que la administración de la ITSC se realiza semanalmente en la fase de iniciación y mensualmente en la de mantenimiento.

Acudir al centro sanitario para recibir la administración de ITSC le supone al paciente un trastorno, pero a su vez aumenta la adherencia al tratamiento puesto que es controlado por un profesional y tiene un calendario establecido. Mientras que en el caso de la ITSL al administrarse en el domicilio por el propio paciente es más fácil que se olvide alguna administración.

Por todo lo anterior podemos decir que, aunque sin duda el tipo de inmunoterapia más utilizado sigue siendo la ITSC, cada vez se está utilizando más la ITSL, puesto que se ha demostrado la eficacia de ambas y como hemos visto en este trabajo la ITSL presenta

gran cantidad de ventajas, pero aun es necesario realizar más estudios para seguir valorando esta vía de administración de inmunoterapia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Murphy K, Travers P, Walport M. Inmunobiología de Janeway. 7 ed. México: McGraw-Hill Interamericana de España S.L.; 2008.
2. Lasa E, Garrido S, Arroabarren E, Anda M, Olo B, Tabar AI. Local immunotherapy. An Sist Sanit Navar. 2003;26 Suppl 2:111-8.
3. Pérez Escanilla F, Ramírez Rueda I, Hernández Peña J. Inmunoterapia con alérgenos: vacunas terapéuticas para las enfermedades alérgicas. Madrid: OMS 1999.
4. Saranz RJ, Lozano A, Caceres ME, Arnolt RG, Maspero JF, Bozzola CM, et al. [Allergen immunotherapy for prevention and treatment of respiratory allergy in childhood]. Arch Argent Pediatr. 2010;108(3):258-65.
5. Laboratorio ALK. Tratamiento de la alergia 2017 [Citado 16 abril 2017] Disponible en: <https://www.alk.net/es/pacientes/tratamiento-de-la-alergia>.
6. Uriel Villate O. Pruebas diagnósticas e inmunoterapia sublingual en la alergia al látex: Universidad del País Vasco; 2011.
7. Carrasco Sayalero ÁM. Medicina biorreguladora 2017 [5 abril 2017]. Disponible en: <http://www.medicinabiorreguladora.es/inmunomodulacion2/>.
8. Tamargo Plaza I. Inmunoterapia para el manejo de las alergias respiratorias. Jaén: Universidad de Jaén; 2016.
9. Guardia Martínez P, Corral Aliseda V, Rufino Lozano P, Jiménez Romero T, Ponce González J, Seño Lucas MI, et al. Recomendaciones para el manejo de la inmunoterapia. Servicio Andaluz de Salud.

10. Fiandor Román A, Olalde Sánchez S. Inmunoterapia específica con alérgenos. Inf. terapéutica del SNS2008. p. 39-44
11. Aasbjerg K, Dalhoff KP, Backer V. Adverse Events During Immunotherapy Against Grass Pollen-Induced Allergic Rhinitis - Differences Between Subcutaneous and Sublingual Treatment. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2015;117(2):73-84.
12. Radulovic S, Calderon MA, Wilson D, Durham S. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(12):Cd002893.
13. Laboratorio Angulema 2017 [Citado 4 mayo 2017] Disponible en: <http://laboratorioangulema.com/hiposensibilizante-depot-inyectable/>.
14. Slavyanakaya TA, Derkach VV, Sepiashvili RI. Debates in allergy medicine: specific immunotherapy efficiency in children with atopic dermatitis. *World Allergy Organ J*. 2016;9:15.
15. Calderon MA, Simons FE, Malling HJ, Lockett RF, Moingeon P, Demoly P. Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship with the safety profile. *Allergy*. 2012;67(3):302-11.
16. Manual de vacunas en línea de la AEP: Asociación Española de Pediatría; 2017 [Citado 16 abril 2017] disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-5>.
17. Laboratorio Leti. ¿Cómo se trata la alergia? 2017 [Citado 16 abril 2017] Disponible en: http://alergia.leti.com/es/como-se-trata-la-alergia_1690.
18. Laboratorio Inmunotek. Catálogo alergia [Citado 4 mayo 2017]. Disponible en: http://www.inmunotek.com.co/pdf/catalogo_alergia.pdf.
19. Laboratorio Inmupharma 2017 [Citado 4 mayo 2017] Disponible en: http://inmupharma.com.co/vacuna-antialergica_inmupharma.cfm?prod2=yes.

20. Wood RA, Togias A, Wildfire J, Visness CM, Matsui EC, Gruchalla R, et al. Development of cockroach immunotherapy by the Inner-City Asthma Consortium. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(3):846-52.e6.
21. Sarmiento LF, Vancampenhoud M, Rísquez C E, León A. Ambiente y estilo de vida en la prevención del asma en el niño. *Archivos venezolanos de puericultura y pediatría*; 2010. p. 59-65.
22. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;102(4 Pt 1):558-62.
23. Lemberg ML, Berk T, Shah-Hosseini K, Kasche EM, Mösges R. Sublingual versus subcutaneous immunotherapy: patient adherence at a large German allergy center. *Patient Prefer Adherence*. 112017. p. 63-70.
24. Saporta D. Efficacy of sublingual immunotherapy versus subcutaneous injection immunotherapy in allergic patients. *J Environ Public Health*. 2012;2012:492405.
25. Bjorstad A, Cardell LO, Hahn-Pedersen J, Svard M. A Cost-Minimisation Analysis Comparing Sublingual Immunotherapy to Subcutaneous Immunotherapy for the Treatment of House Dust Mite Allergy in a Swedish Setting. *Clin Drug Investig*. 2017.
26. Verheggen BG, Westerhout KY, Schreder CH, Augustin M. Health economic comparison of SLIT allergen and SCIT allergoid immunotherapy in patients with seasonal grass-allergic rhinoconjunctivitis in Germany. *Clin Transl Allergy*. 2015;5:1.
27. Oykhman P, Kim HL, Ellis AK. Allergen immunotherapy in pregnancy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2015;11:31.