

CAPÍTULO 6

INMUNOTERAPIA CON ALÉRGENOS: TÉCNICAS DE ADMINISTRACIÓN, PROTOCOLOS DE ACTUACIÓN, CONTROL REACCIONES ADVERSAS Y SEGUIMIENTO AMBULATORIO

MIGUEL ÁNGEL MUÑOZ MUÑOZ, LUIS PALACIOS COLOM
Y MANUEL ALCÁNTARA VILLAR

*FEA Dermatología Medico-Quirúrgica y Venereología.
Complejo Hospitalario de Jaén*

1. Introducción

La inmunoterapia específica (ITE) con alérgenos es el único tratamiento capaz de modificar y frenar el curso natural de la enfermedad alérgica. La ITE con alérgenos consiste en la administración de un extracto alergénico, frente al que el paciente está sensibilizado por vía subcutánea (SC) o sublingual (SL), con el fin de conseguir la tolerancia de dicho alérgeno mediante la inducción de cambios inmunológicos. De tal forma que, tras el contacto posterior con el alérgeno, no se produzca la sintomatología clínica que el paciente presentaba.

Su indicación en la alergia respiratoria se sustenta en demostrar una relación causal clara entre la exposición alergénica y la clínica, en evidenciar un mecanismo inmunológico determinado y, además, en que la evitación del alérgeno

no sea posible o completa. De forma general, serán candidatos a recibir ITE los pacientes con clínica respiratoria en caso de aeroalérgenos o de anafilaxia en caso de himenópteros, en los que se demuestre sensibilización (mecanismo IgE) a un alérgeno y éste sea relevante clínicamente, siendo responsable de los síntomas del paciente.

Numerosos estudios avalan la incuestionable eficacia de la inmunoterapia cuando está correctamente indicada. Esta eficacia viene determinada por factores como son: 1) la adecuada selección del paciente; 2) selección de un extracto de calidad; 3) administración adecuada.

Hoy en día con la literatura médica disponible resulta incuestionable la eficacia de la ITE específica en el alivio de los síntomas y el control de la enfermedad alérgica respiratoria. Los resultados de diversos estudios parecen adjudicarle también un papel preventivo en la evolución de estas enfermedades.

2. Tipos de extractos y pautas de tratamiento

Existen dos tipos de ITE según la vía por la que se administra: puede ser subcutánea (ITSC) o sublingual (ITSL).

2.1. Inmunoterapia subcutánea

2.1.1. Tipos de extractos subcutáneos (SC).

- a) Extractos acuosos.
 - Liofilizados: conservados en fenol y glicerinados.
- b) Extractos nativos: con adyuvantes de liberación gradual.
 - Hidróxido de aluminio.
 - Tirosina.
 - Sales de calcio (fosfato cálcico).
- c) Alergoïdes: polimerizados.
- d) Con adyuvantes estimulantes TH1.

2.1.2. Pautas de tratamiento

Dependiendo del tiempo que se tarda en llegar a la dosis de mantenimiento:

- **Convencionales (3-4 meses).** Inyecciones (SC) de dosis crecientes hasta alcanzar la dosis óptima de mantenimiento. Se administra en su inicio semanalmente y en general se alcanza la dosis máxima en 12 a 15 semanas. Se utiliza tanto en extractos acuosos como en nativos.
- **Rápidas o Rush (1-3 días).** Se administran varias dosis el primer día con intervalos de 30'. Así llegamos desde los primeros días a la dosis de mantenimiento. Esto es posible por el incremento de extractos modificados polimerizados, que disminuyen la alergenicidad, manteniendo la inmunogenicidad.
- **Agrupadas o Clúster (2-4 semanas).** Agrupar varias dosis en un mismo día con intervalos de 30' en sesiones semanales, hasta alcanzar la dosis de mantenimiento. Han sido estudiadas con buena tolerancia en los extractos nativos.

2.1.3. Tipos de mantenimiento (SC)

- Perenne: La ITE se administra una vez al mes durante todo el año, a lo largo de un periodo de 3 a 5 años.
- Prestacionales: La ITE se administra antes del periodo polínico una vez al mes, quincenal o semanalmente, en general entre 5 y 7 dosis, durante un periodo de 3 a 5 años.
- Pre-coestacionales: La ITE se administra preestacional y se continúa coincidiendo también con el periodo polínico, una vez al mes, quincenal o semanalmente, en general entre 5 y 7 dosis, durante 3 a 5 años.

2.1. Inmunoterapia sublingual

La ITSL consiste en la aplicación de comprimidos o gotas sublinguales.

2.2.1. Gotas sublinguales.

La dosis indicada por el alergólogo se debe aplicar debajo de la lengua, mantener durante 2 minutos y a continuación tragar o escupir, según pauta. Puede tomarse todos los días o solo algunos días de la semana, según pauta y composición.

Debe tomarse siempre a la misma hora, no debe mezclarse con comida y no debe ingerir líquidos o alimentos al menos en los 15 minutos posteriores.

No debe administrarse nueva dosis hasta pasadas 24 h., si existe fiebre y/o asma. Este tipo de inmunoterapia no debe administrarse si se tienen lesiones orales, como heridas, aftas, extracción dental. Se reanudará la ITSL al curar las lesiones según pauta.

Puede ser perenne, preestacional o coestacional.

Está disponible comercialmente para aeroalérgenos, látex y proteína transportadora de lípidos (LTP) de melocotón.

2.2.2. *Comprimidos o tabletas*

Administración:

- Colocar el liofilizado oral bajo la lengua.
- Dejar que se disuelva durante unos segundos.
- No tragar durante el primer minuto.
- Esperar cinco minutos antes de comer o beber.

El tratamiento de ITSL dura entre tres y cinco años como la IT subcutánea.

3. Técnica de administración inmunoterapia subcutánea.

Para una administración correcta se debe tener disponible todo el material necesario, tanto para la administración de las dosis de ITE como para el control y tratamiento de una eventual reacción adversa.

3.1. Medios para tratar reacciones adversas:

- Estetoscopio y esfingomanómetro.
- Torniquetes, jeringas y agujas de gran calibre (calibre 14).
- Equipo para la administración de oxígeno, ambú, etc.
- Equipo para la administración de fluidos intravenosos.
- Adrenalina acuosa 1/1.000.
- Antihistamínicos y corticoides por vías parenteral y oral.
- Broncodilatadores con cámaras de inhalación y nebulizadores.
- Vasopresores.

- Soporte informático, programas de gestión, registro y administración de inmunoterapia.

3.2. El paciente deberá ser evaluado antes de cada dosis. Esta evaluación incluirá información acerca de:

- Infecciones respiratorias presentes: si presenta asma, no administrar hasta su resolución.
- Enfermedades actuales: si presenta enfermedad infecciosa febril, esperar a que permanezca 24 horas sin fiebre.
- Vacunaciones recientes.
- Control del intervalo de tiempo tras la última inyección.
- Caducidad.
- Medicación tomada en los últimos tres días.
- Cambios recientes en la medicación, especialmente fármacos antialérgicos.
- Fármacos nuevos, especialmente β bloqueantes, inhibidores de la ECA y AINE
- Gravedad de los síntomas de alergia en los últimos 4-7 días.
- Historia de una reacción con la última inyección, incluyendo tipo y severidad, inflamación y eritema local, reacciones sistémicas, necesidad de ajuste de tratamiento habitual o asistencia urgente o no programada adicional.
- Gravedad de la dermatitis atópica.
- Embarazo.

3.3. Técnica de administración:

1. Administrar en el centro sanitario.
2. Lavarse las manos y ponerse guantes.
3. Comprobar la pertenencia al paciente de la vacuna y la fecha de caducidad.
4. Seleccionar el vial que corresponda y agitar suavemente el vial antes de administrar la dosis.
5. Confirmar que el vial y la dosis son correctos en el calendario vacunal del paciente.

6. Extraer la dosis mediante una jeringa desechable de 1 ml, con aguja subcutánea, purgando en el interior. (Figura 1)
7. Limpiar la zona con algodón y alcohol de 70°.
8. El punto de aplicación será la cara externa del brazo. A media distancia entre el codo y el hombro, cogiendo un pellizco para inyectar en la base, con la jeringuilla en un ángulo de 45° y el bisel hacia arriba. (Figura 2).
9. La inyección del extracto se realizará por vía subcutánea, utilizando una jeringuilla de 1ml. Inyectar muy lentamente, ya que cuanto más lentamente se realice, será menor la reacción local. Alternar el brazo derecho con el izquierdo.
10. Aspirar para asegurarse que la aguja no está en un vaso sanguíneo, si esto ocurre, sacar la aguja y repetir todo el proceso. Si el volumen es muy alto, más de 0,5 ml., repetir la aspiración.
11. Tras la inyección esperar 5" antes de retirar la aguja para evitar que salga parte de lo inyectado. Se presionará el punto de aplicación con un algodón, sin realizar masaje para que la vacuna se quede depositada. Evitar el rascado.
12. Nunca encapuchar de nuevo la aguja por riesgo de pinchazo accidental.
13. Tirar todo el material utilizado, respetando estrictamente las normas de desecho del material biológico.



Figura 1 y Figura 2.

14. Anotar la fecha de la dosis, cantidad administrada, vial y brazo donde se aplicó. Indicar la fecha de la próxima dosis.
15. El paciente deberá permanecer 30 min bajo control.

4. Control de reacciones adversas y actitud posterior

Aun siendo la ITE un procedimiento seguro, no está exento de reacciones adversas. Por lo tanto, es necesario tomar una actitud ante las mismas:

4.1. Reacciones sistémicas

Aunque existe un bajo riesgo de reacciones sistémicas (RS) graves con la inmunoterapia con alérgenos administrada por personal entrenado en su manejo (pueden aparecer reacciones que pueden ser leves, moderadas o, incluso, suponer compromiso vital).

El tratamiento de elección ante una reacción sistémica durante la inmunoterapia es la adrenalina intramuscular. Además, debe valorarse su administración ante un compromiso respiratorio que no responde a tratamiento con broncodilatadores o, incluso, en cuadros cutáneos generalizados con inyección conjuntival, intenso prurito generalizado resistente al tratamiento previo (antihistamínicos y corticoides). La dosis de adrenalina en adultos es de 0,5 mg y 0,01 mg/kg (0,1 ml por cada 10 kg de peso) en niños, sin sobrepasar los 0,5 ml. En ambos casos por vía intramuscular. Esta dosis podrá repetirse cada 15 minutos si no responde.

En reacciones leves o como complemento de la adrenalina se podrán emplear antihistamínicos por cualquier vía y corticoides que pueden ser útiles para prevenir una posterior reactivación.

Si el paciente presenta un broncoespasmo podrán añadirse broncodilatadores inhalados (salbutamol) o nebulizados, así como oxigenoterapia a flujo de 4 a 8 litros/minuto con mascarilla o catéter nasal y fluidoterapia según la gravedad.

Se mantendrá al paciente bajo observación de parámetros clínicos: auscultación respiratoria, cardiaca, medición del pico de flujo espiratorio, tensión arterial, saturación de O₂ para ver evolución y respuesta al tratamiento.

Las guías internacionales recomiendan explícitamente reducir la dosis en la visita siguiente a una reacción sistémica. La actitud a seguir no está consensuada, pero algunos autores recomiendan, en las reacciones inferiores a grado III, repetir la dosis que indujo la reacción, desdoblada en dos mitades separadas por 30 minutos, con buenos resultados. Otras guías recomiendan bajar uno o dos escalones el régimen terapéutico, como sucede con el posicionamiento de la EAACI 2006.

En la mayoría de estos pacientes, lo habitual es la tolerancia final del tratamiento sin incidencias o con mínimas reacciones locales. Antes de decidir la continuación del tratamiento, es necesario valorar qué factores han podido influir en la presentación de una reacción adversa: inestabilidad clínica del paciente, error diagnóstico, error terapéutico, cofactores, sensibilización a alérgenos que predisponen, per se, a peor tolerancia (alérgenos minoritarios a los que puede estar sensibilizado el paciente y que se podrían estar administrando de una forma incontrolada al no estar cuantificados).

La existencia de una RS no debería suponer la retirada absoluta de indicación de ITE para el paciente pues, además de revisar lo anterior, en el mercado existen productos modificados químicamente (polimerizados) que disminuyen la alergenicidad y suponen una alternativa en pacientes en los que han presentado una reacción con un extracto nativo.

4.2. Reacciones locales

De forma general, responden bien al tratamiento con frío local y un antihistamínico oral. En algunas ocasiones, en las que el paciente presenta reacciones locales muy extensas, que sobrepasan el codo, con dolor y que persisten a pesar del antihistamínico, podría ser necesaria la administración de corticoides orales, que se mantendrán según la intensidad y respuesta al tratamiento.

Una opción terapéutica puede ser premedicar con un antihistamínico oral y/o dividir dosis en ambos brazos.

Salvo rechazo del paciente, no suponen una contraindicación para seguir con su administración:

- Reacciones locales inmediatas (en los primeros 30 minutos):
 - Habón menor de 3 cm: Continuar con la pauta programada.

- Habón mayor de 3 cm: Consultar con el especialista.
- Reacción local tardía (al cabo de una ó más horas).
 - Reacción inferior a 5 cm: Continuar.
 - Superior a 5 cm: Consultar con el especialista. Tratamiento de la reacción local.

5. Actitud ante la interrupción de la administración de la IT

En algunas ocasiones, es preciso interrumpir de forma transitoria la inmunoterapia específica:

- Catarro de vías altas con fiebre. Esperar 24 horas sin fiebre.
- Con antibiótico se puede vacunar si el proceso infeccioso está en resolución.
- Crisis asmática. Esperar 24 horas sin broncodilatadores.
- Afección cutánea severa.
- Enfermedades graves intercurrentes.
- Agravamiento del proceso alérgico (inestable).
- Si ha recibido vacuna de virus vivos, esperar 10 días.
- Nódulos. Valorar la absorción y si persisten, remitir a la Unidad de Alergia.

La reanudación del tratamiento en cualquiera de los casos de interrupción transitoria mencionados anteriormente, así como la dosis de reinicio, se decidirán en función del tiempo durante el que haya sido interrumpida la inmunoterapia, del tipo de extracto, así como del lugar donde se administre, ya que la actitud será más conservadora cuando se trata de un Centro de Salud, atendiendo al siguiente esquema que se presenta a continuación:

- a) Retraso de hasta 8 semanas, repetir la última dosis tolerada.
- b) Más de 8 semanas, reducir 0,2 ml la dosis de mantenimiento, por cada 15 días de retraso.

Según el posicionamiento de la EAACI de 2006, las recomendaciones serían:

- a) Retraso mayor de 10 semanas: misma dosis
- b) Entre 10-12 semanas reducir un 20% la dosis
- c) De 12 a 16 semanas, reducir un 40% la dosis
- d) Más de 16 semanas, reiniciar el tratamiento.

En el caso de que la inmunoterapia se administre en una unidad inmunoterapia (UIT), la actitud puede ser menos conservadora en caso de retrasos de dosis, pudiendo administrarse el mantenimiento incluso tras 16 semanas de retraso, desdoblando en dos hemidosis separadas por 30 minutos.

En las pautas rush de ITE de extractos polimerizados, no es necesario rebajar la dosis, ya que se puede reiniciar con la dosis que se inició. Habitualmente 0,2 ml en un brazo, esperar 30' y 0,3 ml en el otro, para continuar mensualmente con 0,5 ml.

6. Inmunoterapia en el embarazo

En líneas generales, la IT puede mantenerse durante el embarazo si se había alcanzado la dosis de mantenimiento, era bien tolerada y resultaba eficaz. No debe iniciarse ni aumentar la dosis por el riesgo de reacciones sistémicas y efectos del tratamiento de estas (aborto espontáneo, parto prematuro o hipoxia fetal). En casos muy especiales el inicio de la ITE durante el embarazo podría ser considerado, por ejemplo, cuando la ITE estuviera indicada por una situación de riesgo vital, como la anafilaxia por venenos de himenópteros en alguien con una alta exposición.

7. Bibliografía

- 1) DURHAM S, LEUNG D. (2011). «One hundred years of allergen immunotherapy: Time to ring the changes», *J Allergy Clin Immunol* 127 pp:3-7.
- 2) BOUSQUET J, LOCKEY R.F, MALLING H.J. (1998). «World Health Organization. Position Paper: Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases», *Allergy* 44, pp. 2-42.
- 3) JUTEL M., AGACHE I., BONINI S., BURKS W., CALDERON M. et als. (2016) «International Consensus on Allergen Immunotherapy II:

- Mechanisms, standardization and pharmacoeconomics», *J Allergy Clin Immunol* 137, pp.358-68.
- 4) ABRAMSON M.J. (1995.) «Is allergen immunotherapy effective in asthma?-A meta-analysis of randomized controlled trial», *Am J Respir Crit Car Med* 151, pp. 969-74.
 - 5) ABRAMSON, M J., PUY, R. M., WEINER, J. M. (2003). Allergen immunotherapy for asthma. The Cochrane Library.
 - 6) CALDERON, M. A., et als. (2012). «Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship with the safety profile», *Allergy*, 67(3), pp.302-311.
 - 7) VIDORRETA-MARTÍNEZ, M.J., GIMENO, P. (2016) «Manual de inmunoterapia».
 - 8) <https://www.seaic.org/profesionales/blogs/enfermeria-en-alergia/manual-de-inmunoterapia.html>
 - 9) Comité inmunoterapia SEAIC. «Cartilla de seguimiento de Inmunoterapia», <https://www.seaic.org/inicio/en-portada/cartilla-de-seguimiento-de-inmunoterapia.html>.