

C. Moreno^a,
L. Fernández-Távora^b,
J. L. Justicia^a,
N. Cabeza^a, F. Guerra^a

^aSección de Alergia. Hospital Reina Sofía. Córdoba.

^bC.P.E. Virgen de la Cinta. Huelva.

Original

Perfil asistencial de una pauta agrupada de inmunoterapia con extractos de pólenes absorbidos en hidróxido de aluminio

Fundamento: Las pautas convencionales de iniciación de inmunoterapia se utilizan ampliamente a causa de su seguridad bien conocida, pero no se ha demostrado que constituyan un procedimiento óptimo. En los últimos años se han publicado algunas experiencias que avalan la seguridad de pautas agrupadas. *Objetivo:* Conocer de forma práctica las ventajas asistenciales de una pauta agrupada para extractos de pólenes estandarizados biológicamente y absorbidos en hidróxido de aluminio, en las condiciones de administración controlada en unidades asistenciales de inmunoterapia. *Métodos:* 139 pacientes alérgicos a pólenes (*Olea*, gramíneas, *Chenopodium*, *Plantago*) se trataron con Pangramín Depot® (ALK-Abelló, España) mediante una pauta de 4 visitas y 10 dosis, siguiendo las recomendaciones de la EAACI en dos unidades de inmunoterapia de Andalucía. El 72% de ellos tenían rinoconjuntivitis y asma y el 28% restante sólo rinoconjuntivitis. Se perseguía alcanzar la dosis máxima recomendada por el fabricante. *Resultados:* Los pacientes hicieron un total de 585 visitas a las unidades de inmunoterapia y recibieron 1.433 dosis. Seis pacientes (4,3%) presentaron otras tantas reacciones locales inmediatas (0,4% de las inyecciones) y un paciente (0,7%) sufrió una reacción sistémica leve (0,07% de las dosis) consistente en exantema urticarial. Todos alcanzaron la dosis de mantenimiento propuesta por el fabricante, sin abandonos ni exclusiones. *Conclusiones:* La pauta analizada ahorra considerablemente visitas, es bien aceptada por los pacientes y muestra un perfil de seguridad que permite su utilización habitual. Se propone la realización de otros trabajos que investiguen su utilidad para mejorar la eficacia y conocer el mecanismo de acción.

Palabras clave: Asma. Inmunoterapia. Pólenes.

Assistential profile of a cluster immunotherapy schedule with aluminium hydroxide-absorbed pollen extracts

Background: Conventional immunotherapy inductions schedules are widely used because of their well-known safety, but they have not been demonstrated to constitute an optimal procedure. Over the last few years, a number of experiences have been published underscoring the safety of cluster schedules. *Aim:* To achieve a practical assessment of the assistential advantages of a cluster schedule with biologically standardised, aluminium hydroxide-absorbed pollen extracts under conditions of controlled administration at Immunotherapy Units. *Methods:* One hundred and thirty-nine with pollen allergy (*Olea*, grass mix, *Chenopodium*, *Plantago*) were treated with

Correspondencia:
Dra. Carmen Moreno Aguilar.
Sección de Alergia.
Hospital Reina Sofía.
Hospital Provincial.
Avda. Menéndez Pidal, s/n.
14004 Córdoba.
e-mail: cmoreno@hrs.sas.junta-andalucia.es

Pangramin Depot® (ALK-Abelló, Spain) using a four-visit, ten-dose schedule following the EAACI recommendations at two different Immunotherapy Units in Andalusia. Seventy-two per cent of them had rhinoconjunctivitis and asthma, and the remaining 28% exclusively rhinoconjunctivitis. Our purpose was to achieve the maximum dose recommended by the manufacturer. *Results:* The patients performed a total of 585 visits of the Immunotherapy Units and received 1,433 doses. Six patients (4.3%) evidenced as many immediate local reactions (0.4% of all injections), and one patient (0.7%) had a mild systemic reaction (0,07% of all doses) consisting of urticarial exanthema. All patients achieved the maintenance dose proposed by the manufacturer, with no dropouts or exclusions. *Conclusions:* The analysed schedule represents a considerable savings in number of visits, is well tolerated by the patients and evidences a safety profile allowing its routine use. It is proposed that further studies be carried out in order to assess its usefulness in improving efficacy and in order to assess its mechanism of action.

Palabras clave: Asthma. Immunotherapy. Pollens.

La inmunoterapia con extractos biológicos se utiliza desde hace décadas mediante procedimientos basados en la experiencia. La *formulación* y la *administración* definen la línea por la que discurren las actuaciones habituales del alergólogo clínico. De un tiempo a esta parte, hay que añadir un tercer factor de responsabilidad clínica que debe incorporarse al quehacer habitual: la *dosificación*.

Aunque obvio, es importante considerar que la selección cuidadosa de los pacientes y el empleo de extractos de calidad son requerimientos esenciales para una correcta indicación de inmunoterapia, sin los cuales la probabilidad de fracaso es alta. En los pacientes con alergia a pólenes, la polinsensibilización es un problema frecuente, que dificulta la actuación del clínico a la hora de decidir la composición del extracto para inmunoterapia. En estos casos resulta muy útil el conocimiento de la flora local y el acceso a los datos aerobiológicos regionales que, junto con los calendarios de síntomas, permiten la identificación de los pólenes implicados en la enfermedad y ayudan a la prescripción de un tratamiento de máxima especificidad. De cualquier modo, dependiendo de la zona geográfica considerada, en un número considerable de pacientes se hace inevitable la inclusión de más de un tipo polínico en

la inmunoterapia. La normativa dictada por la EAAC¹ y la ratificada por la OMS² constituye un marco que garantiza la seguridad de la administración controlada de inmunoterapia.

Las pautas de iniciación convencionales, de 12 a 16 semanas de duración, y una inyección semanal, han sido consagradas por el uso, aunque no existen estudios comparativos con pólenes que justifiquen la idoneidad del procedimiento. Con anterioridad se ha analizado la seguridad de una pauta agrupada, aplicada a tratamientos acuosos de pólenes³. Sin embargo, los extractos absorbidos en hidróxido de aluminio tienen una mayor estabilidad en términos de resistencia a la precipitación y desnaturalización de sus proteínas⁴. Estas características, junto con la facilidad de manejo, convierten al hidróxido de aluminio en el adyuvante más empleado en el mundo para inmunoterapia con extractos alérgicos.

Sobre la base de lo razonable, que es acercar los modelos experimentales a la práctica diaria cuando los resultados son buenos, la combinación de las ventajas de las pautas agrupadas de iniciación y las de los extractos adsorbidos en hidróxido de aluminio, puede proporcionar a los pacientes y al sistema sanitario considerables beneficios. Con anterioridad se han publicado experiencias con pautas agrupadas para extractos depot de *D. pteronyssinus*⁵ y *A. tenuis*⁶, que han demostrado que el acortamiento de la fase de iniciación no conlleva un número importante de reacciones adversas cuando la administración se realiza de manera controlada, siguiendo las recomendaciones de las guías internacionales vigentes. Este trabajo pretende analizar las ventajas e inconvenientes, en términos de seguridad y rendimiento asistencial, de una pauta agrupada para iniciación de inmunoterapia, con extractos de pólenes estandarizados biológicamente y absorbidos en hidróxido de aluminio.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se ha estudiado un grupo de 139 pacientes, 78 mujeres (56%) y 61 varones (44%), con edades comprendidas entre 4 y 51 años (media 20,12 años, mediana 19) que se trataron en las consultas de alergia del Hospital Reina Sofía de Córdoba y el C.P.E. Virgen la Cinta de Huelva entre noviembre de 1996 y febrero de 2000. Treinta y nueve (28%) padecían rinoconjuntivitis y 100 (72%), rinoconjuntivitis y asma bronquial de grado leve-moderado de acuerdo a la clasificación GINA⁷. En todos ellos se de-

Tabla I.

	B.U./ml ¹	µg/ml ²	N ³
Gramíneas 100%	25	2,5	6
<i>Olea</i> 100%	25	15	28
Gramíneas- <i>Olea</i> 50%	25	1,25/7,5	89
G-O/P-CH 50% ⁴	25	-	16

Actividad biológica de la concentración máxima terapéutica de los extractos empleados (B.U./ml).
 Microgramos de antígenos mayoritarios de gramíneas (Lol p 5) y *Olea* (Ole e 1) para idénticas concentraciones (µg/ml).
 (N) Número de pacientes.
 G-O: Gramíneas-*Olea*. P-CH: *Plantago-Chenopodium*.

Tabla II. Pauta "romana" para extractos depot de pólenes

Día	Vial	Volumen Intervalo	B.U./dosis
1.º	1	0,2 30 minutos	0,05
		0,4 30 minutos	0,1
		0,8 30 minutos	0,2
		0,2 30 minutos	0,5
8.º	2	0,4 30 minutos	1
		0,8 30 minutos	2
		0,1 30 minutos	2,5
15.º	3	0,2 30 minutos	5
		0,4 30 minutos	10
22.º	3	0,4 30 minutos	10
		0,4 30 minutos	10

El valor "volumen" se expresa en ml y el "intervalo" en minutos tras cada inyección.

mostró sensibilidad a pólenes de gramíneas, oleáceas, chenopodiáceas o plantagináceas, mediante procedimientos diagnósticos *in vivo* (*prick test* con resultado de pápula igual o mayor a la producida por histamina difosfato 10 mg/ml) e *in vitro* (IgE específica clase 3 o superior, Pharmacia CAP® system). Se tuvieron en cuenta la presión alérgica soportada por los pacientes y el impacto de la enfermedad en su calidad de vida, para indicar la inmunoterapia.

Se administraron extractos adsorbidos en hidróxido de aluminio, de pólenes de gramíneas 100%, *Olea europaea* 100% gramíneas + *Olea europaea* 50% o fórmulas

que contenían dos pólenes *Olea* o gramíneas (50%) y *Chenopodium* o *Plantago* (50%), estandarizados biológicamente, con el contenido en Lol p 5 y Ole e 1 expresado en microgramos (Pangramín Depot®, ALK-Abelló, Madrid). La distribución de las fórmulas puede verse en la tabla I. Se aplicó una pauta de 4 visitas y 10 dosis, ya empleada por los autores y conocida como "romana" (tabla II). Tras alcanzar la dosis máxima propuesta por el fabricante se comenzó un pauta convencional de mantenimiento con inyecciones mensuales.

Los pacientes accedieron a recibir el tratamiento bajo las condiciones recomendadas por la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica¹ cuya normativa fue igualmente seguida para el registro de reacciones. El estudio estadístico se realizó empleando el paquete SPSS para datos científicos.

RESULTADOS

Los 139 pacientes recibieron un total de 1.433 inyecciones a lo largo de 583 visitas. En la figura 1 se muestran estos valores, juntos con los que corresponderían a una pauta convencional de 13 visitas para un grupo idéntico. Ciento dieciocho pacientes (85%) alcanzaron la dosis de mantenimiento según el esquema previsto sin modificaciones. Dieciséis pacientes (11,5%) acumularon 19 visitas de retraso sobre lo previsto, por razones ajenas a la inmunoterapia (episodios febriles intercurrentes, absentismo, etc.).

Ciento treinta y dos pacientes (95%) no presentaron efecto adverso alguno. Seis pacientes (4,3%) presentaron sendas reacciones locales inmediatas (0,4% de las inyecciones), con habones de más de 5 cm de diámetro. Cuatro de ellos recibían tratamiento con *olea*-gramíneas, uno con *olea-chenopodium* y el sexto, *olea* 100%. En 4 de los 6, las reacciones locales fueron motivo de ralentización de la pauta, hasta 7 visitas acumuladas. Un único paciente (0,7%) sufrió una reacción sistémica (0,07% de las dosis). Se trataba de un muchacho de 13 años, diagnosticado de rinoconjuntivitis, que desarrolló un exantema urticarial leve a las dos horas de recibir la última dosis del último grupo, con un tratamiento de gramíneas 100%. El episodio revirtió con un antihistamínico oral y a la siguiente semana toleró la misma dosis. Este paciente no había desarrollado ninguna reacción local anómala. Todos los pacientes iniciaron el tratamiento de mantenimiento con la dosis propuesta por el fabricante. No se produjo ningún abandono ni se retiró ningún tratamiento por decisión médica.

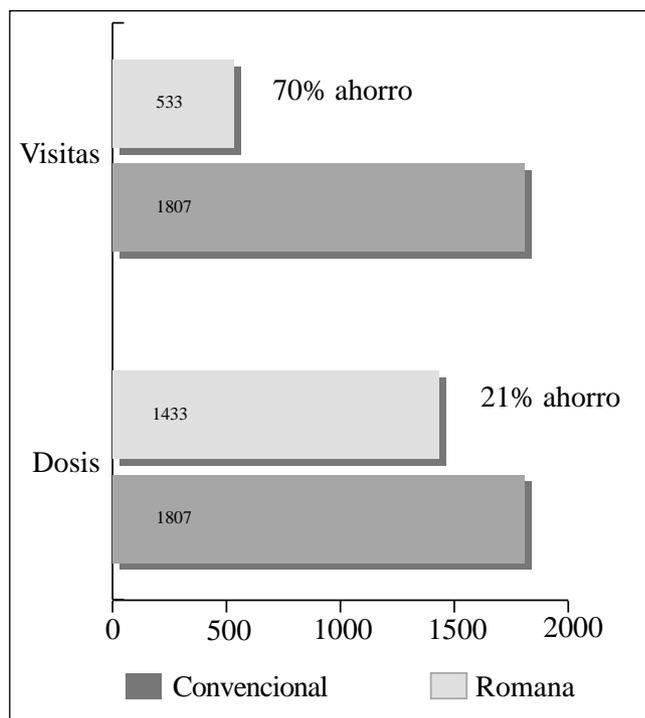


Fig. 1. Número de visitas y dosis empleadas en nuestra pauta para 139 pacientes, y las correspondientes, para un grupo idéntico, según una pauta de 13 visitas recomendada por el fabricante.

DISCUSIÓN

La medicina basada en la evidencia ha introducido procedimientos de trabajo clínico que tienen como consecuencia cambios profundos en el quehacer diario. La revisión crítica de las pautas de inmunoterapia es un ejemplo de lo que estos modelos proponen.

La construcción de una pauta para iniciar inmunoterapia debería tener en cuenta al menos tres variables: 1) la dosis inicial; 2) la magnitud de los incrementos de dosis, y 3) la duración de los intervalos. Las pautas convencionales no parecen haber considerado estos aspectos en profundidad. Razones de diversa índole impiden que la dosis inicial sea universal en estos momentos; sin embargo, la ausencia de reacciones en las primeras visitas de los 139 pacientes de este estudio, concordantes con los resultados de estudios previos en los que se empleó extractos depot de *Alternaria*⁶, *D. pteronyssinus*⁵ y extractos acuosos de pólenes³, así como venenos de himenópteros⁸, confirman que dosis iniciales superiores a las convencionales son muy seguras; no se han encontrado reacciones en el rango de dosis máxima $\times 10^{-3}$ cuando se comienza con esta concentración, e incluso en el rango de dosis máxima $\times 10^{-1}$. Excluida la seguridad, no parecen existir razones de peso

para continuar iniciando la inmunoterapia con dosis muy bajas y existen otras que apoyan lo contrario, como el hecho de que las dosis bajas de alérgeno hayan demostrado favorecer la respuesta Th2, esto es, la sensibilización, mientras las dosis altas favorecen la respuesta Th1⁹. La magnitud de los incrementos entre dosis es otro parámetro que en las pautas convencionales parece estar gobernado por el temor a las reacciones adversas, más que por otras razones. Enfocando este aspecto, la pauta de este trabajo debe ser doblemente analizada: por una parte reduce en el 21% el número de inyecciones respecto a una pauta convencional; por otra, reduce en el 70% el número de visitas a la unidad de inmunoterapia, lo que representa una considerable ventaja asistencial, tanto para el paciente como para el sistema sanitario. Un alto número de dosis en una visita dada tiene dos efectos: por una parte se reduce la diferencia de dosis con la visita siguiente; por otra aumenta la dosis acumulada. La presente serie muestra un número de reacciones tranquilizador, por lo que hay que considerar la conveniencia de reducir el número de inyecciones por visita para mejorar la comodidad y el gasto. Los resultados obtenidos para pautas más simplificadas con *Alternaria*⁶ apoyan razonablemente esta propuesta.

Respecto a la duración de los intervalos, es necesario considerar dos factores. Por una parte, la farmacocinética del producto inyectado es esencial para definir el período óptimo entre dos o más dosis administradas en una misma visita; la latencia de la respuesta es la variable principal para considerar la distancia entre dos visitas. En realidad, son demasiadas incógnitas para despejar en una sola ecuación, máxime si se tiene en cuenta que no se dispone de datos de farmacología básica de los productos que se emplean: algunos, como la biodisponibilidad, por la falta de estudios de la farmacodinámica de los extractos para inmunoterapia; otros, como la curva dosis-efecto, por el desconocimiento del mecanismo último de acción de la inmunoterapia y la ausencia de un modelo inmunológico suficientemente claro.

Las guías europeas¹ han venido recomendando la repetición de dosis que ocasionan reacciones locales molestas para el paciente; esto puede suponer un aumento considerable del número de dosis y de visitas en la práctica habitual. Una publicación reciente¹⁰ que compara la seguridad de diferentes regímenes de administración de inmunoterapia con inclusión de los que utilizan extractos acuosos y absorbidos en hidróxido de aluminio, no tiene en cuenta las reacciones locales. A pesar del desconocimiento de estudios que las contemplen, se sospecha que los extractos

acuosos producen más reacciones locales inmediatas que los absorbidos en hidróxido de aluminio. En un estudio previo de seguridad con extractos acuosos de pólenes, en el que se empleó una pauta muy similar³, los autores observaron reacciones locales inmediatas en el 20% de los pacientes y ralentizaron la administración en el 19% por este motivo. En la presente serie los números han sido muy inferiores, tanto de reacciones locales como de ralentizaciones atribuidas a éstas. Pero en ambos casos, la asociación entre reacciones locales y sistémicas en un mismo paciente es mínima, lo que avala la falta de importancia predictiva de las reacciones locales como de ralentizaciones atribuidas a éstas. Pero en ambos casos, la asociación entre reacciones locales y sistémicas en un mismo paciente es mínima, lo que avala la falta de importancia predictiva de las reacciones locales con inmunoterapia y en este sentido, somos de la misma opinión de quienes proponen que es innecesario ajustar sistemáticamente las dosis cuando se produce hinchazón o calor en el sitio de la inyección¹¹.

Sin ánimo de detener la inquietud por obtener nueva información, los datos disponibles deberían ser analizados y constituir un motivo de reflexión para clínicos y fabricantes. Se sabe que el hidróxido de aluminio es un adyuvante amplificador de la respuesta inmune⁴. Por otra parte, también es conocido que proporciona una liberación gradual del producto que absorbe¹².

Si se acepta que el hidróxido de aluminio mejora el efecto terapéutico de las inyecciones de extractos alergénicos, habría que hacerlo necesariamente sobre la base de que es un amplificador inespecífico o al menos polivalente del efecto inmunológico; esto obliga a concebir la inmunoterapia como una herramienta en la que el producto no es lo único importante: también lo es el modo de administrarla. Los recientes avances en el conocimiento de los mecanismos de acción de la inmunoterapia, que proponen que el cambio de expresión fenotípica Th2→Th1 depende, entre otros factores, de la dosis y la vía de administración del alérgeno¹³, proporcionan un modelo compatible con la experiencia clínica del día a día de quienes manejan personalmente la inmunoterapia en sus unidades, cuya insatisfacción con las pautas convencionales es creciente. Si la proliferación de linfocitos sensibilizados es un fenómeno agotable y la apoptosis alérgoespecífica su vehículo, como se ha propuesto recientemente¹⁴, la administración de inmunoterapia según una pauta científicamente diseñada (y no aleatoria como las convencionales) constituye una herramienta de importancia trascendental para conseguir la desensibilización. Los resultados del presente trabajo ava-

lan la seguridad de una inmunoterapia más “atrevida” que la que venimos haciendo hasta ahora, al mismo tiempo que demuestran su viabilidad en unidades asistenciales comunes. Todo esto lleva al clínico a un terreno en el que es posible observar los cambios inmunológicos que las inyecciones inducen, y por lo tanto, a la posibilidad de entrar en el mecanismo de acción. La administración convencional de inmunoterapia no solamente tiene mucho de empírico y de arbitrario. También peca de ser excesivamente uniforme: las pautas habitualmente dependen poco de la composición del extracto o de su galénica. Sería mucho más razonable que el alergólogo conociera en profundidad el extracto que maneja y que tuviera experiencia bien fundamentada acerca de la pauta idónea para ese extracto. En el caso que nos ocupa, la administración de un mismo extracto de pólenes, con las fórmulas más habituales en nuestro trabajo diario, mediante dos pautas muy similares, con la diferencia esencial del adyuvante, nos ha demostrado que los tratamientos absorbidos en hidróxido de aluminio son mejor tolerados que los acuosos³, lo que es un punto de partida sólido para profundizar en su uso. Sin embargo, no se debe olvidar el principio antes enunciado: el hidróxido de aluminio es un adyuvante amplificador de la respuesta inmune; posiblemente de cualquier tipo de respuesta, incluida la sensibilización, lo que constituye en sí mismo un riesgo en caso de mal uso. Pero es de esperar que unido a un extracto de calidad y administrado a un paciente bien seleccionado mediante un esquema correcto, represente una considerable ventaja también de cara a la eficacia.

De los tres factores que se enunciaban al inicio de esta discusión (dosis inicial, valor de los incrementos y duración de los intervalos) como necesarios para la configuración correcta de toda pauta de iniciación de inmunoterapia, consideramos que los datos reflejados representan avances al menos en los dos primeros respecto a las pautas convencionales, que probablemente comienzan con dosis innecesariamente pequeños. Se precisan estudios clínicos y farmacológicos más amplios que los disponibles hasta ahora para establecer la duración de los intervalos.

En conclusión, consideramos que la pauta de 4 visitas y 10 dosis para iniciación de inmunoterapia con extracto de pólenes adsorbidos en hidróxido de aluminio es viable por su seguridad para pacientes controlados por alergólogos y constituye una alternativa digna de tenerse en cuenta para mejorar la eficacia y profundizar en el mecanismo de acción. Se necesitan nuevos estudios para estudiar esta propuesta.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Malling HJ, Weeke B. Position paper: immunotherapy. *Allergy* 1993; 48 (suppl 14): 7-37.
2. Bousquet J, Lockey R, H Malling. WHO Position Paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1988; 53 (suppl 44).
3. Moreno C, Fernández-Távora L, Vidal C, Justicia JL, Guerra F. Estudio prospectivo de seguridad de inmunoterapia agrupada con extractos acuosos de pólenes. *Alergol Immunol Clin* 2001; 16: 95-101.
4. FDA. Biological Products: Allergenic Extracts. Implementation of Efficacy. Federal Register 1985; 50; 15: 3082-3112.
5. Vidal C, Fernández-Távora L, Moreno C, Guardia P. Inmunoterapia cluster con extracto depot de *Dermatophagoides pteronyssinus*: estudio prospectivo de tolerancia. *Rev Esp Alergol Immunol Clin* 1997; 12: 351-355.
6. Moreno C, Fernández-Távora L, Justicia JL, Cabeza N, Vidal C. Búsqueda de una pauta idónea para iniciación de inmunoterapia con un extracto de *Alternaria tenuis*. *Alergol Immunol Clin* 2001; 16: 133-137.
7. Global strategy for asthma management and prevención. WHO/NHLBI workshop report. En: National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, 1995; 95: 3659.
8. Moreno C, Guerra F. Inmunoterapia con venenos de himenópteros. Seguridad de una pauta agrupada. *Alergol Immunol Clin* 1999; 14: 315-321.
9. Theodopoulos D, Lockey R. Inmunoterapia con alérgenos: normativas, actualización y recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud. *Allergy Asthma Proc* 2000; 14: 34-42.
10. Møllerup M, Hahn G, Poulsen L, Malling H. Safety of allergen-specific immunotherapy. Relation between dosage regimen, allergen extract, disease and systemic side-effects during induction treatment. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1423-1429.
11. Tankersley M, Butler K, Goetz D. Local reactions during allergen immunotherapy do not require dose adjustment. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 5: 840-843.
12. Leeling JL, Muni IA, Helms RJ, Johnson Jr N. Rates of release of subcutaneously injected antigens in the rat. *Allergy* 1979; 34: 339-344.
13. Adkis C, Blaser K. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2000; 55: 522-530.
14. 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.