

# Inmunoterapia en patología alérgica pediátrica

M. Ridao Redondo

Pediatra de Atención Primaria, a l'ABS St. Vicenç dels Horts (Barcelona)



## Resumen

La inmunoterapia específica con alérgenos constituye el único tratamiento etiológico para el manejo de la patología alérgica pediátrica. Revisamos sus mecanismos de acción, sus indicaciones y los recursos que debe conocer el pediatra de Atención Primaria para su administración y seguimiento.

## Abstract

*Allergen-specific immunotherapy is the only etiological treatment for the management of pediatric allergic disease. We review its mechanisms of action, its indications and the resources that the Primary Care pediatrician must know for its administration and follow-up.*

**Palabras clave:** Inmunoterapia específica; Asma en Pediatría; Vacunas alergia.

**Key words:** Specific immunotherapy; Pediatric Asthma; Vaccines allergy.

*Pediatr Integral 2018; XXII (3): 116–124*

## Introducción

El tratamiento de las enfermedades alérgicas se basa en: la evitación del alérgeno, los tratamientos farmacológicos que actúan a nivel patológico o sintomático, la inmunoterapia específica y la educación sanitaria de los niños y sus familias. La inmunoterapia con alérgenos es, en la actualidad, el único tratamiento etiológico de las enfermedades alérgicas cuando se demuestra que los síntomas aparecen con la exposición al alérgeno<sup>(1,2)</sup>.

En el año 2011, se celebró el centenario de la publicación en *The Lancet* del trabajo científico en el que Leonard Noon comprobó el efecto protector de la inmunoterapia en pacientes con rinitis alérgica a pólenes. A lo largo de este siglo, se ha conseguido demostrar su eficacia clínica, mejorar el conocimiento de los mecanismos de la inmunidad y de los relacionados con la desensibilización con alérgenos. La estandarización de los alérgenos permite actualmente determi-

nar con precisión la cantidad de alérgeno mayor que contiene cada extracto; de este modo, se han alcanzado grandes niveles de eficacia y seguridad<sup>(3)</sup>.

## Concepto

**La inmunoterapia consiste en la administración, por vía subcutánea o sublingual, de dosis altas del alérgeno identificado como causa de la enfermedad alérgica, con el fin de conseguir, que tras el contacto natural posterior con ese alérgeno, no se presenten los síntomas clínicos que el paciente tenía y, por tanto, se consiga la tolerancia al mismo.**

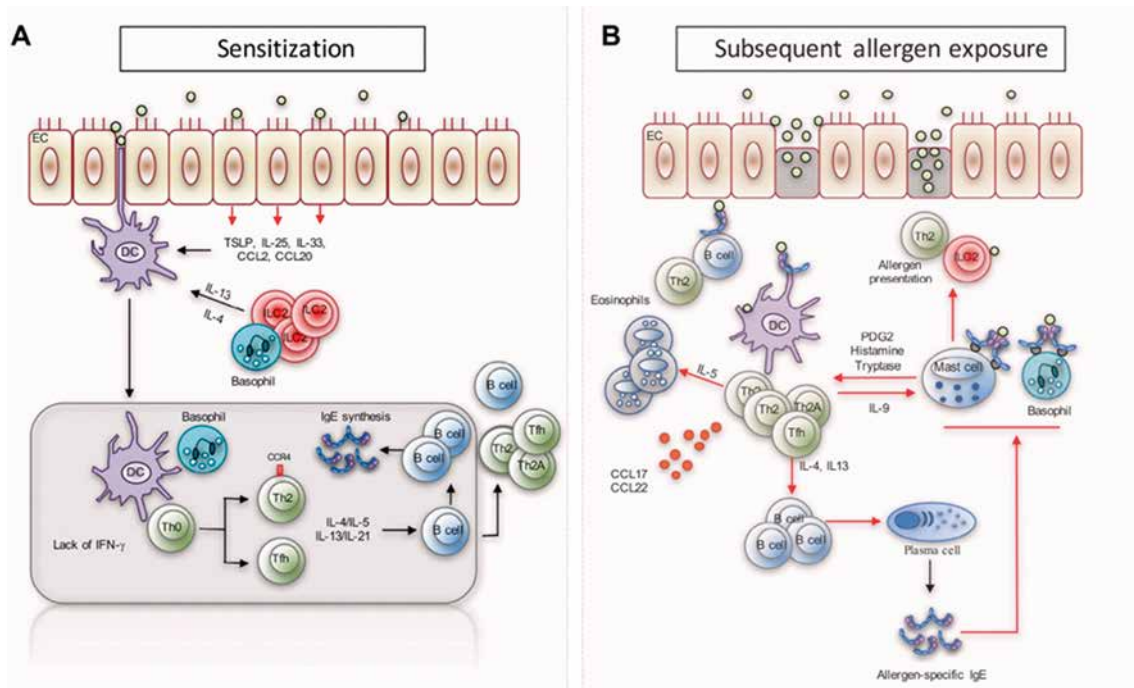
Las enfermedades alérgicas, en general, y el asma en particular, se producen por una respuesta inmunológica anormal frente a proteínas inocuas, como los pólenes o los ácaros. Esta respuesta inmunológica excesiva se da en niños predispuestos genéticamente, con tendencia a reacciones Th2.

## Mecanismo de acción

El principal problema con el que nos encontramos al estudiar el mecanismo de acción de la inmunoterapia es la dificultad que conlleva el estudio del funcionamiento del sistema inmunitario como un todo. La respuesta inmunitaria alérgica es compleja y está influida por factores como: la susceptibilidad genética, la vía de exposición, la dosis o las características estructurales del alérgeno<sup>(4,5)</sup>.

Normalmente, cuando un alérgeno se pone en contacto con la mucosa respiratoria es rechazado por la barrera física. Algunos pueden penetrar a través del epitelio y son capturados por células dendríticas inmaduras. En individuos sanos, esto da lugar a una inducción de tolerancia. En atópicos, este encuentro inicial da lugar al paso de células T a células Th2.

En el epitelio respiratorio, el alérgeno es captado por la célula presentadora de antígeno, principalmente



**Figura 1. A y B,** mecanismos de inflamación alérgica: resumen de la respuesta inmunológica a desencadenantes iniciales de sensibilización alérgica e inflamación alérgica después de la reexposición a alérgenos inhalantes. CE: células epiteliales. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017; 140: 1485-98. doi: 10.1016/j.jaci.2017.10.010.

células dendríticas (CD). En individuos alérgicos, la IgE específica unida a receptores Fc de baja afinidad de la CD juega un papel facilitando la captación del antígeno. Esta CD, cargada con el alérgeno, llega al ganglio linfático, donde lo presenta a las células T con receptores alérgeno-específicos. Se activa entonces la liberación de citocinas, que facilitan la activación de las células B y diferenciación a células plasmáticas productoras de anticuerpos. La cronificación de la enfermedad alérgica depende de los linfocitos Th2 CD4+ y su producción de IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13, que estimulan la producción de IgE, la llegada de células inflamatorias al foco, activándolas y aumentando la producción de moco. Es la inflamación alérgica. Otras citocinas que intervienen en ella son: IL-25, IL-31 y IL33. Cuando se produce la reexposición al antígeno específico, se produce una respuesta bifásica. Hay una fase precoz, 15-30 minutos tras la exposición al alérgeno, con liberación de mediadores por parte de los mastocitos locales y de los basófilos circulantes. Estos mediadores incluyen: histamina, quininas, prostaglandina D2, citocinas, quimiocinas y leucotrienos, que actuarán estimulando la

llegada de otras células inflamatorias como: eosinófilos, linfocitos T y basófilos, que ya en una fase tardía, que se producirá entre 6 y 12 horas, liberarán mediadores inflamatorios específicos (Fig. 1).

La inmunoterapia específica (ITE) induce inmunomodulación, modificando procesos de autorregulación del sistema inmune. La respuesta humoral es rápida. Tras las primeras dosis, se produce un aumento de hasta cien veces en los valores de IgG1 e IgG4 específicas que competirán a nivel del receptor con la Ig E específica, inhibiendo la presentación antigénica IgE mediada. Por otro lado, inhibe la respuesta alérgica tardía con reducciones significativas en el número de eosinófilos, basófilos y neutrófilos. Después de iniciarse la ITE, hay una reducción de los mediadores inflamatorios en el lugar de la exposición al antígeno (Fig. 2).

De forma didáctica, podríamos decir que la ITE produce:

1. Cambios a nivel de la respuesta de anticuerpos específicos IgE, IgG e IgA.
2. Cambios en 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.

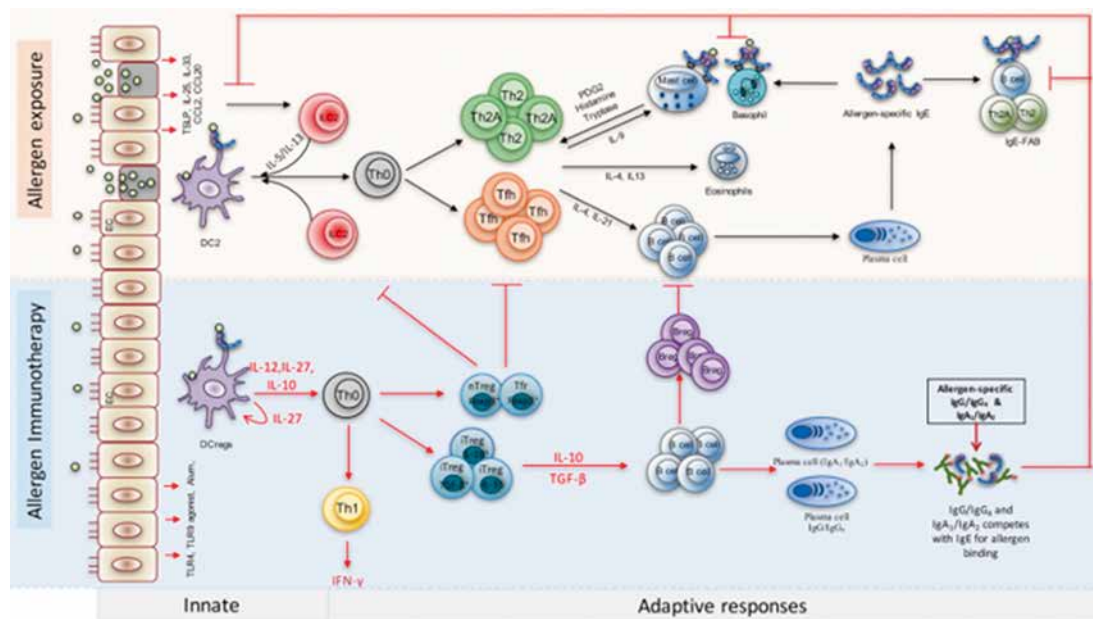
3. Tras la ITE, se produce una inversión del cociente Th1-Th2, con un aumento del perfil del tipo Th1 en detrimento del Th2, propio de la respuesta alérgica.

Un punto esencial en la inducción y el mantenimiento de la tolerancia a alérgenos es la producción de células T reguladoras (Treg) y su producción de IL-10 y TG-beta. Estos niveles mantenidos más allá de un año tras ITE, se correlacionan con el éxito de la ITE.

**La traducción clínica de los cambios inmunológicos producidos por la inmunoterapia son: la tolerancia al alérgeno, la remisión de la clínica alérgeno-específica, la prevención de nuevas sensibilizaciones, la mejora de la hiperreactividad bronquial y la preservación de la función respiratoria, evitando la remodelación y la organización de la vía aérea.**

### Características específicas de la ITE sublingual

Durante la inmunoterapia sublingual (ITSL), el alérgeno es capturado en la mucosa bucal por las células dendrí-



**Figura 2.** Mecanismo de acción inmunoterapia específica (ITE). La exposición a altas dosis de alérgenos mediante inmunoterapia restablece la función DC, que produce IL-12, IL-27 e IL-10 y promueve la desviación inmune de una respuesta TH2 a TH1 e inducción de células Treg y Breg (incluidos otros subconjuntos de células B) que producen anticuerpos bloqueantes de IgA, IgG e IgG4. Las actividades de supresión de las células Treg, las células Breg y la actividad de bloqueo de IgE se indican con flechas rojas. CE: células epiteliales; TLR: receptor similar a Toll. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017; 140: 1485-1498. doi: 10.1016/j.jaci.2017.10.010.

tas. Estas células maduran y emigran a los ganglios linfáticos cercanos donde presentan el alérgeno a las células T con la posterior producción de anticuerpos bloqueantes y la inducción de linfocitos Treg, que producirán una inhibición de la inflamación Th2.

### Indicaciones de la inmunoterapia en Pediatría

La inmunoterapia específica es considerada, hoy en día, como un tratamiento efectivo, con un nivel de evidencia de grado A, capaz de reducir de una forma eficiente, tanto los síntomas como las necesidades de tratamiento farmacológico en pacientes con alergia respiratoria, rinitis y asma, causada por alérgenos inhalados como: polen, hongos, epitelios animales y ácaros del polvo. La inmunoterapia específica mejora la hiperreactividad bronquial y se ha comparado el beneficio obtenido con el de los esteroides inhalados<sup>(6,7)</sup>.

En las guías de práctica clínica GEMA y ARIA, y en todos los documentos de posición de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI), la inmunoterapia por vía subcutánea se posiciona como un tratamiento eficaz para el asma

alérgico bien controlado, siempre que se haya demostrado una sensibilización por IgE a aeroalérgenos que sean clínicamente relevantes<sup>(8,9)</sup>.

Indicaciones de la ITE en rinoconjuntivitis y asma<sup>(10)</sup>:

- Pacientes con síntomas inducidos claramente por la exposición alérgica.
- Síntomas vinculados a uno o pocos alérgenos.
- Pacientes con síntomas prolongados o repetidos en relación a la exposición al alérgeno.
- Pacientes que presentan síntomas nasales y/o de vías respiratorias inferiores durante la estación polínica y en relación a la exposición al polen.
- Pacientes con insuficiente control farmacológico, con antihistamínicos y glucocorticoides en dosis moderadas.
- Debemos disponer de extractos alérgicos estandarizados y de calidad, que hayan demostrado su eficacia.
- Pacientes, o sus padres o tutores legales, que rechacen la toma prolongada de fármacos o que presenten efectos adversos.
- No debe haber contraindicaciones para su administración.

La inmunoterapia aporta en la edad pediátrica especiales ventajas, ya que se ha demostrado su utilidad en prevención secundaria, al ser capaz de prevenir el desarrollo de asma en niños con rinoconjuntivitis alérgica. Este efecto es consistente y perdura de 10 a 12 años tras su suspensión. Así mismo, su prescripción precoz evita la aparición de nuevas sensibilizaciones en pacientes monosensibilizados.

La inmunoterapia es el tratamiento de elección, una indicación absoluta, en los pacientes que han sufrido reacciones sistémicas tras la picadura de himenópteros.

La alergia a alimentos afecta a un número creciente de niños, con cifras que se sitúan alrededor del 10% de la población. Los alimentos implicados en nuestro medio son, en orden decreciente: el huevo de gallina, la leche de vaca, el pescado, las leguminosas, las frutas y los frutos secos. Hasta hace unos años, el único tratamiento propuesto era la evitación del alimento implicado y el entrenamiento en el reconocimiento y el tratamiento precoz de las reacciones adversas producidas. En ocasiones, estos productos pueden consumirse de forma oculta, produciéndose accidentes incluso mortales. La

tolerancia ocurre de forma espontánea hasta en un 83% de los alérgicos a leche de vaca a la edad de cuatro años y en el 60% de los alérgicos a huevo a los cinco años. Desde hace más de una década, se está trabajando en la inducción de tolerancia oral a alimentos (ITO), mediante la administración de pequeñas cantidades del alimento responsable, de forma progresiva y protocolizada. Los alérgenos con los que se tiene más experiencia son la leche y el huevo, alcanzándose porcentajes de tolerancia de entre el 70-90%. La Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergia Pediátrica (SEICAP) promovió un ensayo clínico multicéntrico en niños de dos y tres años alérgicos a la leche, que aún no presentaban criterios de alergia persistente. Los resultados obtenidos en el grupo tratado son de un 90% de tolerancia *versus* un 23% del grupo control. Recientemente, la Academia Europea ha publicado una revisión sistemática recogiendo todos los trabajos que avanzan en esta línea, los efectos a largo plazo, el impacto sobre la calidad de vida y la rentabilidad de esta modalidad de inmunoterapia<sup>(11)</sup>.

Se está trabajando en inmunoterapia sublingual para alimentos como: el cacahuete, la avellana o el melocotón<sup>(12)</sup>.

### Eficacia y seguridad de la inmunoterapia

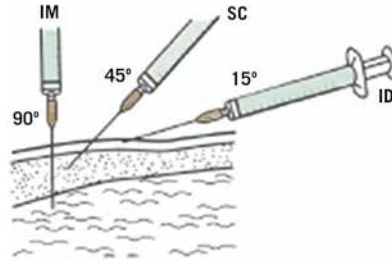
**La ITE en niños es eficaz y segura, y hay suficiente evidencia para afirmar que su introducción precoz evita la progresión a asma en niños con rinitis alérgica y la aparición de nuevas sensibilizaciones.**

La eficacia y la seguridad se basan en un diagnóstico etiológico preciso. La caracterización de alérgenos purificados mediante técnicas de biología molecular ha permitido mejorar el conocimiento de los alérgenos utilizando los componentes alérgicos para determinar el perfil de sensibilización del paciente. Esto permite una mejor selección de los pacientes y la utilización de vacunas cada vez de mayor calidad con extractos alérgicos bien caracterizados y estandarizados a dosis adecuadas.

Los cambios introducidos en la calidad de la inmunoterapia en los últimos años han mejorado su seguridad y su inmunogenicidad.

La vacuna se aplicará:

- Cara externa de los brazos
- En la zona media (entre el codo y el hombro)
- Con aguja subcutánea
- En ángulo de 45°
- Evitando la administración en un vaso sanguíneo



**Figura 3.** Administración de inmunoterapia específica (ITE) en Pediatría.



La última revisión Cochrane 2010 aporta un nivel de evidencia 1a para la eficacia de la inmunoterapia en el tratamiento del asma. La Guía GEMA recomienda la inmunoterapia en el asma alérgico bien controlado en niveles bajos o medios de tratamiento. Fuerza de recomendación A.

### Extractos alérgicos, vías y pautas de administración de ITE

#### Extractos alérgicos

Los extractos alérgicos están fabricados a partir de las fuentes naturales de alérgenos. Los métodos de fabricación han sufrido cambios muy importantes básicamente en el proceso de purificación, formas de presentación y excipientes. Deben estar estandarizados y cuantificados en antígenos mayores para conseguir extractos reproducibles y consistentes en el tiempo, cuya actividad biológica tenga las mínimas variaciones cualitativas y cuantitativas en la composición de los productos finales, con el fin de obtener altos niveles de seguridad y eficacia.

La utilización de alérgenos modificados ha permitido conservar su inmunogenicidad, reduciendo su capacidad alérgica y, por tanto, sus efectos adversos. Actualmente, se está trabajando en nuevas vías de administración, en diversas modificaciones en los alérgenos (p, ej.: producción mediante técnicas de ADN recombinante o intro-

ducción en nanoestructuras biodegradables). El objetivo es la mayor eficacia y seguridad<sup>(13,14)</sup>.

#### Vías de administración

Se han ensayado diferentes vías de administración, las más utilizadas en la práctica diaria son:

- *Inmunoterapia parenteral:* administración subcutánea en la cara lateral externa del brazo, entre 7 y 10 cm por encima del codo y en brazos alternos. Aspirando con la jeringa antes de inyectar el líquido para asegurarnos de que no se ha comprometido ningún capilar ni vaso sanguíneo (Fig. 3).
- *Inmunoterapia sublingual:* se administra en forma de gotas o aplicaciones bajo la lengua. El paciente deberá mantenerla durante 2 minutos y, posteriormente, tragarla. Esta vía de administración tiene la ventaja de la comodidad, ya que el paciente se la administrará en su domicilio sin tener que acudir a un centro médico; asimismo, se observa escasa incidencia de reacciones adversas, pero tiene el inconveniente de la peor adherencia al tratamiento y abandonos.
- *Inmunoterapia oral:* se han desarrollado comprimidos liofilizados a dosis fija de una gramínea y, posteriormente, con 5 gramíneas. Los ensayos de seguridad y eficacia están mostrando buenos resultados en niños mayores de 5 años.



### Pautas de tratamiento ITE<sup>(15,16)</sup>

1. Según el tiempo utilizado en conseguir la dosis de mantenimiento:

- *Pauta convencional.* Se administran dosis crecientes de cada vial de forma gradual, inicialmente cada semana, hasta llegar a la dosis óptima, que se alcanzará entre 4 y 6 semanas. El mantenimiento se administrará cada cuatro semanas.
- *Pautas rápidas.* La dosis óptima se alcanza en un tiempo más limitado. Estas pautas se deben aplicar en unidades de inmunoterapia.
  - Clúster o agrupada: se administran varias dosis en un mismo día, subiendo cada semana y llegando a la dosis de mantenimiento en 2-6 semanas.
  - *Rush* o rápidas: en menos de una semana se llega a la dosis óptima.
  - *Ultra-rush* o ultra-rápidas: en menos de 24 horas llegaríamos a la dosis de mantenimiento.

2. Según la época del año en que se administren:

- *Preestacionales:* se utilizan en pólenes con calendario polínico recortado (p. ej.: gramíneas que polinizan en primavera). Se comienza su administración varias semanas o meses antes de la época de polinización y se suspenden al llegar esta.
- *Coestacionales o perennes:* se utiliza con alérgenos perennes (ácaros, epitelios, hongos) y pó-

lenes. Tras la fase de incremento de dosis, se llega a una dosis óptima de mantenimiento que se administra con una periodicidad mensual durante todo el año.

### Duración del tratamiento

Se recomienda mantener la inmunoterapia cuyos resultados sean satisfactorios un tiempo mínimo de tres años y hasta cinco años. En ese tiempo, la mayoría de los pacientes consiguen los efectos deseados con una baja tasa de recaídas. Algunos trabajos demuestran que los años adicionales conllevan beneficios en el tratamiento de la rinitis.

### Reacciones adversas

#### Reacciones locales

Son las reacciones más frecuentes. Nos referimos a aquellas reacciones que ocurren en la zona donde se inyecta la vacuna. Consisten en: eritema, edema, calor, inflamación y prurito en el lugar de la inyección. A su vez, pueden ser:

- **Inmediatas:** ocurren antes de los 30 min después de la inyección del extracto. Se consideran significativas si el diámetro de la reacción es superior a 5 cm en adultos y a 3 cm en niños.
- **Tardías:** aparecen a partir de los 30 min de la inyección. Se consideran relevantes cuando la induración presenta un diámetro mayor de 10 cm en adultos y mayor de 7 cm en niños.
- **Nódulos subcutáneos:** ocurren normalmente con las vacunas adsorbidas en hidróxido de aluminio. Desaparecen con el tiempo, aunque en

algunos casos pueden persistir pequeños nódulos organizados. No son una indicación para suspender la IT, aunque se puede valorar utilizar otra vía (p. ej.: sublingual).

### Reacciones sistémicas

Se caracterizan por signos y síntomas generalizados, es decir, que ocurren lejos de la zona de inyección. Normalmente, ocurren antes de los 30 min. de la inyección (inmediatas), aunque en algunos casos se han descrito varias horas e incluso días después (tardías). Según el Comité de IT de la EAACI, estas reacciones se pueden clasificar en:

- *Reacciones no específicas.* No son mediadas por IgE: malestar, cefaleas, artralgias, etc.
- *Reacciones sistémicas leves:* rinitis y/o asma leve que responden bien al tratamiento.
- *Reacciones sistémicas que no amenazan la vida:* urticaria, angioedema o asma grave que responden bien al tratamiento.
- *Shock anafiláctico:* reacción de instauración rápida con prurito, eritema, habones (urticaria), laringoespasmos, obstrucción bronquial (broncoespasmo), hipotensión, pérdida de consciencia, etc., que requiere **tratamiento intensivo e inmediato con adrenalina por el compromiso vital que representan para el paciente.**

### Factores de riesgo

- *Técnica incorrecta de administración de la IT:* En ocasiones, puede ocurrir de forma accidental que, a través de la red capilar (arterio-

Tabla I. Actitud a seguir tras la interrupción excesiva de la inmunoterapia subcutánea. [www.seicap.es](http://www.seicap.es)

Tiempo	Fase	Actitud
<2 semanas	Iniciación	Igual pauta
2-3 semanas		Repetir última dosis
3-4 semanas		Reducir 50%. Luego continuar con la pauta habitual
>4 semanas		Volver a empezar. Consultar al alergólogo
<8 semanas	Mantenimiento	Igual pauta
>8 semanas		Reducir 0,2 ml por cada dos semanas. Consultar con alergólogo
En pautas clúster (dosis total del primer día es la dosis óptima)		Administrar de nuevo la pauta agrupada. Consultar al alergólogo

venosa), pase a circulación sanguínea parte de la dosis administrada. Para evitarlo, se debe siempre aspirar antes y durante la inyección de la dosis.

- *Dosis errónea:* siempre se debe comprobar el vial y la dosis de la última administración para evitar aplicar una dosis superior o un vial diferente al que corresponde.
- *Asma no controlada o VEMS < 70%, rinitis severa:* no debe administrarse la IT mientras persistan síntomas intensos de la enfermedad alérgica. La administración de la IT en estas condiciones puede dar lugar a la aparición de reacciones adversas; por tanto, deberemos primero estabilizar al paciente con la medicación adecuada y posponer la administración durante el tiempo necesario.
- *Pacientes con estudio inmunoalérgico de riesgo elevado:* en función de las pruebas *in vivo* e *in vitro* obtenidas en estos pacientes, se deberá observar precaución durante la fase de inicio, fase de incremento de dosis o cambio de concentración de los viales. Estos pacientes se administran sus dosis en Unidades de Inmunoterapia hospitalarias.
- *Aumento de la carga antigénica ambiental:* se debe observar una mayor vigilancia en épocas en las que el alérgeno se encuentra en altas concentraciones; por ejemplo, en los meses de primavera, mantendremos y/o bajaremos la dosis en aquellos pacientes con IT coestacional en relación a la sintomatología que presente el paciente.
- *Administración de viales nuevos:* los extractos alérgicos pierden potencia o actividad con el tiempo, por lo que, al comenzar un lote nuevo recién fabricado, el alergólogo puede indicar iniciarlo en la unidad de inmunoterapia.
- *Interrupción de la IT:* no es infrecuente observar que algunos pacientes interrumpen la ITE por mal control de la enfermedad o por causas menos justificadas (períodos vacacionales, infecciones víricas...). Según pautas ya establecidas, se reducirán las dosis necesarias según el tiempo de interrupción, pudiendo incluso ser necesario

**Tabla II. Actitud a seguir tras la interrupción excesiva de la inmunoterapia sublingual. [www.seicap.es](http://www.seicap.es)**

Tiempo	Fase	Actitud
<3 días	Inicio	No modificar pauta
3-7 días		Dosis anterior
>7 días		Reiniciar el frasco que estaba tomando
<7 días	Mantenimiento	No modificar
>7 días		Reiniciar frasco

**Tabla III. Cómo administrar la inmunoterapia subcutánea en Atención Primaria**

- Preguntar al paciente por su estado clínico actual, necesidad de fármacos en los últimos días, administración de otras vacunas de virus vivos o atenuados, visitas a urgencias, etc.
- Preguntar por la tolerancia a la dosis anterior
- Hacer una medición de *Peak-Flow* (FEM)
  - Si FEM o PEF >80%: aplicar
  - Si FEM o PEF <80%: auscultación y visita médica. Iniciar tratamiento broncodilatador y postergar 1 semana
  - Caso de no disponer de Medidor de Función Respiratoria: auscultación
- Comprobar la temperatura del vial a administrar, pues excesivamente frío puede producir dolor y reacción local
- Deben utilizarse siempre jeringas desechables, graduadas hasta 1 ml
- La aguja deberá ser para uso subcutáneo
- Limpiar la piel y el tapón del vial a administrar con un antiséptico
- Se administrará por vía subcutánea
- La inyección del extracto debe realizarse en la cara externa o en la parte dorsal del brazo, unos 4-5 cm por encima del codo, alternando el izquierdo con el derecho
- Se reconstruirá en caso de extractos liofilizados, siempre con el diluyente del fabricante
- Agitar suavemente el vial y extraer la dosis precisa para su administración, comprobando que se corresponde a la indicada en su pauta
- Estirar la piel del brazo con una mano y, con la otra, se coloca la jeringa en ángulo de 45 grados en relación con la superficie de la piel; el bisel de la aguja estará dirigido hacia la piel
- Deberá aspirarse firmemente con el émbolo para asegurarnos que no hemos pinchado un vaso
- Introducir la dosis correcta, presionando suavemente el émbolo
- Retirar la jeringa y **no frotar** la zona después de la administración
- Anotar siempre la fecha de la dosis, cantidad administrada y vial del que se ha extraído. Anotar el resultado de la medición el FEM
- **Observación durante, al menos, 30 minutos en el centro**
- Recordar que no debe realizar actividades que aumenten la temperatura corporal durante, al menos, 3 horas: ejercicio físico intenso, baños en agua caliente, sauna, etc. (aceleran la absorción del extracto alérgico y aumentan la posibilidad de reacción)

tener que emplear de nuevo los frascos de menor concentración (Tabla I y II).

- *Administración de la IT en el domicilio del paciente:* totalmente contraindicado excepto en IT sublingual.

Se debe tener especial precaución en la fase de incremento de las dosis, ya que se asocia con mayor porcentaje de reacciones adversas que la fase de mantenimiento. Con el fin de minimizar las reacciones adversas que pudieran producirse, deberán tomarse una serie de precauciones, tales como: realizar una evaluación del paciente antes y después de la administración de IT, preguntando sobre reacciones ocurridas con la última dosis administrada. Se realizarán mediciones de PEF (pico flujo espiratorio) antes y después de la administración de IT, valorando la existencia de reacciones locales en los 30 minutos inmediatos con el fin de instaurar un tratamiento adecuado si fuera necesario, minimizando el riesgo vital antes de que el paciente abandone el centro (Tabla III).

La administración de inmunoterapia se efectuará siempre en un lugar en el que se disponga del personal y los medios materiales para poder atender una reacción anafiláctica (Tablas IV y V).

### Tratamiento de las reacciones adversas

#### Reacciones locales

Si la reacción es significativa, se debe aplicar hielo en la zona de inyección y administrar un antihistamínico oral si es preciso. Está también indicado aplicar corticoides tópicos. Los corticoides orales se reservan para las reacciones que persisten durante más de 48 horas con clínica intensa (prurito e inflamación importante, dolor). En la siguiente dosis, debemos asegurarnos de que la administración se realiza de forma correcta. La aparición de estas reacciones son una indicación para modificar la pauta de administración, descendiendo a la última dosis bien tolerada e intentando, posteriormente, alcanzar la dosis óptima eficaz que no produzca reacciones para que la respuesta de anticuerpos sea la adecuada. Si hay dudas, consultar al alergólogo pediátrico.

**Tabla IV. Factores asociados a reacciones adversas con inmunoterapia específica (ITE)**

	<b>Factores</b>
Paciente	Asma no controlada Rinoconjuntivitis manifiesta en época estacional Reacciones sistémicas previas Infecciones intercurrentes Fiebre Vacunación con virus vivos 10 días previos
Extracto	Tipo de extracto Acuosos: no se usan por reacciones adversas Modificados: menor incidencia Composición Alérgenos estacionales Polen en época estacional Alérgenos perennes Ácaros <i>Alternaria</i> : mayor incidencia
Pauta de inicio	Convencional Agrupada Clúster: no más incidencia de reacciones adversas <i>Rush</i> : más incidencia de reacciones adversas <i>Ultra-rush</i> : siempre administrarse en hospital
Pauta de mantenimiento	Es poco frecuente la aparición de reacciones adversas en esta fase del tratamiento
Personal-lugar	Personal inexperto Retraso en la identificación de reacciones Errores

*Modificada de: Mesa del Castillo M, et al. Inmunoterapia específica con alérgenos en Pediatría. Protoc Diagn Ter Pediatr. 2013; 1: 145-56.*

**Tabla V. Clasificación de las reacciones sistémicas en inmunoterapia específica (ITE) a neumalérgenos**

#### **Clasificación AAAI-ACAAI-EAACI-WAO 2010 de las reacciones sistémicas a ITE**

**Grado I.** Signos y síntomas de un solo órgano:

- Urticaria, prurito, eritema, rubefacción, angioedema (excepto si es de garganta)
- Rinitis, prurito faríngeo, tos faríngea, conjuntivitis
- Inespecíficos: cefalea, náuseas, sabor metálico

**Grado II.** Signos y síntomas de más de un órgano o de los siguientes:

- Broncospasmo (tos, disnea, sibilancias, FEV1 disminuido que responde a  $\beta$ -agonistas)
- Espasmo intestinal, vómito, diarrea
- Espasmo uterino

**Grado III.** Al menos, uno de los siguientes:

- Sibilancias con caída del FEV1 sin respuesta a  $\beta$ -agonistas
- Angioedema de garganta con/sin estridor

**Grado IV.** Al menos, uno de los siguientes:

- Fallo respiratorio
- Fallo hemodinámico

**Grado V:**

- Muerte

*Modificada de Simons FER, Arduso LR, Bilò MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: summary. J Allergy Clin Immunol. 2011;127: 587-93.*

### Reacciones sistémicas

El tratamiento debe instaurarse de forma inmediata, ya que podrían comprometer la vida del paciente.

Las medidas a realizar son:

- **Administración de adrenalina 1/1.000 vía intramuscular** en la zona, aplicando un torniquete proximal al lugar de la inyección. Deberá ser la primera medida a aplicar:
  - Dosis adultos y adolescentes >35 kg de peso: 0,3-0,5 ml. Estas dosis se pueden repetir hasta tres veces con intervalos de 15 minutos si fuera necesario.
  - Dosis niños <35 kg de peso: 0,01 ml por cada kg de peso (dosis máxima, 0,30 ml). Estas dosis se pueden repetir hasta tres veces con intervalos de 15 minutos si fuera necesario.
- Si existe broncoespasmo:
  - Oxigenoterapia O<sub>2</sub> a 6-8 L/min y fluidoterapia.
  - Broncodilatadores: salbutamol o bromuro de ipratropio nebulizados o en aerosoles presurizados con cámara.
- Antihistamínicos: dexclorfeniramina (Polaramine<sup>®</sup>): adultos, 1 ampolla (5 mg/ml) intramuscular o intravenosa cada 6 horas como máximo. Niños: 0,25 mg/kg/dosis.
- Corticoides (ev, im, orales): hidrocortisona e.v. (Actocortina<sup>®</sup>): adultos, 200-1.000 mg, niños 200 mg. Metilprednisolona i.m. (Urbasón): 80-120 mg en adultos y 2 mg/kg en niños, Prednisolona (Estilsona gotas): dosis 2 mg/kg. No debe ser la primera medicación a utilizar, ya que el tiempo de actuación es más lento. Su indicación es prevenir las reacciones bifásicas.
- Otras medidas: posición de Trendelenburg, administración de líquidos parenterales e ingreso en observación.

### Contraindicaciones de la inmunoterapia<sup>(17)</sup>

- **Absolutas:**
  - Clínica persistente en fase aguda: la existencia de asma inestable o clínica intensa de rino-

conjuntivitis aumenta la probabilidad de reacciones adversas; por lo que, en primer lugar, se debe estabilizar al paciente con la medicación adecuada.

- Enfermedades inmunológicas, inmunosupresoras y neofor-mativas: déficits inmunitarios, tiroiditis autoinmune, artritis reumatoide, neoplasias, etc.
- Enfermedades cardiovasculares: existe mayor riesgo de morbilidad si se presenta una reacción sistémica. Esta contraindicación es relativa en el caso de alergia a veneno de himenópteros.
- Contraindicaciones de adrenalina: nos referimos a patologías de base en las que esté contraindicado el uso de adrenalina como: HTA, hipertiroidismo, cardiopatías, etc.
- Fármacos beta-bloqueantes: si el paciente está en tratamiento con estos fármacos, ya que sería más difícil de tratar una anafilaxia si esta se presenta.
- Pacientes con dificultad para seguir el tratamiento: alteraciones psiquiátricas o mala colaboración.
- **Relativas:**
  - Edad: en los momentos actuales existe diversidad de criterios y opiniones en las distintas escuelas y grupos de trabajo respecto al inicio de la IT o a la edad a partir de la cual es aconsejable su administración. En nuestra experiencia, es una contraindicación que debería ser revisada.
  - Embarazo: no existe ningún trabajo en la literatura que demuestre efectos teratógenos en pacientes gestantes a las cuales se les haya administrado IT específica. Está ampliamente consensuado que, en el caso de una mujer a la cual se le está administrando inmunoterapia y quede embarazada, no es preciso interrumpir la misma si es bien tolerada. En las pacientes en las que se va a iniciar una IT y estén gestando, se aconseja posponer la misma.

- Asma inestable con FEV<sub>1</sub> < 70% de forma persistente a pesar de tratamiento broncodilatador y antiinflamatorio adecuado.
- Cutáneas: dermatitis atópica severa y otras enfermedades cutáneas en fase activa.

### Función del pediatra de Atención Primaria

El equipo de Pediatría de Atención Primaria (PAP) constituye la puerta de entrada al sistema sanitario, realiza la promoción, prevención, cuidado y/o recuperación, rehabilitación y educación para la salud de los niños y sus familias. Así, por un lado, a lo largo de la vida del niño se consolida un clima de conocimiento y confianza entre el personal sanitario y las familias, que hace que este marco sea el ideal para establecer cualquier programa que requiera complicidad, periodicidad, accesibilidad, enseñanza de habilidades y resolución, tanto urgente como a medio plazo, de un problema de salud. Por otro lado, el asma es la enfermedad crónica de mayor prevalencia en la edad pediátrica y el mejor ejemplo de que deben optimizarse los recursos y planificar su atención desde una perspectiva comunitaria. No es solo por la elevada prevalencia del asma en nuestro país, sino también por el impacto sobre la calidad de vida del paciente y sus familiares, el gasto sanitario y el consumo de recursos asistenciales. Además, debemos tener en cuenta que los asmáticos requieren intervenciones periódicas (educación, tratamiento de crisis y de fondo si lo precisan, revisión de material y fármacos, contacto con los profesores, administración de inmunoterapia, vacunación antigripal); es evidente, pues, que la PAP ha de tener un papel fundamental en el diagnóstico, tratamiento, control y seguimiento de esta enfermedad. También en el conocimiento, asesoramiento y rápida resolución de problemas que puedan surgir con la inmunoterapia nos será de gran ayuda.

Diferentes iniciativas han objetivado una mejora en todos estos aspectos después de la puesta en marcha de programas de atención comunitaria al asma en Pediatría. Recomendamos encarecidamente la revisión de estos



protocolos y su implantación en el ámbito de la PAP<sup>(18)</sup>.

## Bibliografía

Los asteriscos reflejan el interés del artículo a juicio del autor.

1. Ridao Redondo M. Inmunoterapia en patología alérgica pediátrica. *Pediatr Integral*. 2013; XVII(9): 608-15.
- 2.\*\*\* Martín Mateos M, Martorell A. Estado actual y expectativas de futuro de la inmunoterapia con alérgenos en el asma infantil. *An Pediatr*. 2012; 76: 181-3.
- 3.\*\*\* Mesa del Castillo M, Larramona H, Martínez-Cañavate A; Grupo de Inmunoterapia de la SEICAP. Inmunoterapia específica con alérgenos en Pediatría. *Protoc diagn ter pediatr*. 2013; 1: 145-56.
4. Vidal Pan, Cardona Dahl, et al. Mecanismos inmunológicos de la inmunoterapia con alérgenos. En: *Tratado de Alergología 2º Ed. Madrid; Ergon S.A.; 2016. p. 1167-76.*
5. Shamji MH, Durham SR. Mechanisms of allergen immunotherapy for inhaled allergens and predictive biomarkers. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 140: 1485-98. doi: 10.1016/j.jaci.2017.10.010.
6. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131: 1288-96.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2013.01.049. Epub 2013 Mar 14.
7. Calderón MA, Gerth van Wijk R, Eichler I, Matricardi PM, Varga EM, Kopp MV, et al. Perspectives on allergen-specific immunotherapy in childhood: An EAACI position statement. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012; 23: 300-6.
- 8.\*\*\* GEMA 4.2. Guía española para el manejo del Asma. En: *Gemasma.com* [en línea]. Disponible en: [www.gemasma.com](http://www.gemasma.com) [consultado el 10 /01/2018].
9. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*. 2017; 00: 1.33. <https://doi.org/10.1111/all.13317>.
10. Martínez-Cañavate Burgos A, Álvaro M, Larramona H, Lucas Moreno JM, Mesa del Castillo AM, Sancha J, et al; Grupo de Trabajo de Inmunoterapia de la SEICAP. Indicaciones de la inmunoterapia en la edad pediátrica. *Evid Pediatr*. 2011; 7: 78.
11. Nurmatov U, Dhimi S, Arasi S, Pajno GB, Fernández-Rivas M, Muraro A, et al. Allergen immunotherapy for IgE-mediated food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017; 72: 1133-47.
12. Tang ML, Martino DJ. Oral immunotherapy and tolerance induction in childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013; 24: 512-20.
13. Pohlit H, Bellinghausen F, Frey H, Salog J. Recent advances in the use of nanoparticles for allergen specific immunotherapy *Allergy*. 2017; 72: 1461-74.
14. Tabar AI, Serrano P, Beitia JM, Núñez B. Tipos de inmunoterapia. En: *Tratado de Alergología 2º Ed. Madrid; Ergon S.A.; 2016. p. 1195-207.*
- 15.\*\*\* De Luque V, Chivato T, Iglesias FJ, Estes O. Manejo práctico de la inmunoterapia. En: *Tratado de Alergología 2º Ed. Madrid; Ergon S.A.; 2016. p. 1212-24.*
- 16.\*\* Valdesoiro Navarrete L, Martínez-Cañavate Burgos A. Inmunoterapia. En: *Abordaje integral del asma en la infancia y la adolescencia, Continuum 2016.* [en línea] [consultado el 09.01.2018]. Disponible en: <http://continuum.aeped.es>.
17. Pitsios C, Demoly P, Bilo MB, Gerth van Wijk R, Pfaar O, Sturm GJ, et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy*. 2015; 70: 897-909.
- 18.\*\*\* Rodríguez Fernández Oliva CR, Pardos Martínez C, García Merino A, Úbeda Sansano MI, Callén Bleuca MT, Praena Crespo M. Recursos para la puesta en marcha de un programa de Atención al niño con asma. Documentos del GVR (DT-GVR-5) [consultado: 10/01/2018]. Disponible en: [www.aepap.org/gvr/protocolos.htm](http://www.aepap.org/gvr/protocolos.htm).

### Bibliografía recomendada

- Martín Mateos M, Martorell A. Estado actual y expectativas de futuro de la inmunoterapia con alérgenos en el asma infantil. *An Pediatr*. 2012; 76: 181-3.
- Revisión para pediatras de los conceptos fundamentales y perspectivas de futuro de la inmunoterapia en asma infantil.
- Mesa del Castillo M, Larramona H, Martínez-Cañavate A; Grupo de Inmunoterapia de la SEICAP. Inmunoterapia específica con alérgenos en Pediatría. *Protoc diagn ter pediatr*. 2013; 1: 145-56.
- Revisión de todos los aspectos vinculados a la inmunoterapia en el paciente pediátrico.

## Caso clínico

María tiene 8 años y acude con sus padres a la consulta por primera vez tras un cambio de domicilio. Tiene asma en cualquier estación del año, incluso en verano cerca del mar, 7-8 episodios anuales. Presenta obstrucción nasal perenne. En este momento, tiene tos persistente y sibilantes cuando juega. Está en tratamiento con 100 mcg de Budesonida cada 12 horas y salbutamol 3-4 dosis/semana. En consulta, realizamos un InmunoCAP rapid® que es muy positivo a ácaros.



# Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: [www.sepeap.org](http://www.sepeap.org).

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

## Inmunoterapia en patología alérgica pediátrica

1. Consideramos una contraindicación absoluta para la inmunoterapia, todas EXCEPTO:
  - a. Asma mal controlada.
  - b. Niño de 4 años.
  - c. Paciente en el que esté contraindicada la adrenalina.
  - d. Paciente con una inmunodeficiencia primaria.
  - e. Niño con patología cardiovascular.
2. En la sensibilización por picadura de himenópteros (abejas, avispas), la INDICACIÓN de inmunoterapia en Pediatría sería:
  - a. En todos los casos.
  - b. Siempre que haya reacciones alérgicas sistémicas graves tras la picadura.
  - c. Cuando la reacción sea moderada en pacientes que viven en el entorno rural o estén muy expuestos.
  - d. Siempre que el estudio alérgico demuestre una reacción IgE mediada.
  - e. b y c.
3. En el centro de salud, de cara a tratar una posible reacción a una dosis de ITE administrada, es imprescindible disponer de todos ellos, EXCEPTO:

- a. Adrenalina 1/1.000.
  - b. Antihistamínicos de corta duración (orales y parenterales).
  - c.  $\beta_2$ -adrenérgicos inhalados de corta duración con cámara espaciadora.
  - d. Antibióticos (pomada).
  - e. Corticoides sistémicos (orales, parenterales y en pomada).
4. ¿Son factores de RIESGO que pueden correlacionarse con mayor número de reacciones adversas en la administración de ITE?
    - a. Técnica incorrecta de administración de la ITE.
    - b. Dosis incorrecta.
    - c. Asma inestable, no controlado.
    - d. Interrupción prolongada de la inmunoterapia.
    - e. Todos ellos.
  5. Después de administrar una dosis de inmunoterapia a un paciente, ¿usted QUÉ recomendaría?
    - a. Observación durante, al menos, 30 minutos en el centro.
    - b. Recordar que no debe realizar ejercicio físico durante, al menos, 3 horas.
    - c. Después de la inmunoterapia no deben darse un baño caliente ni una sauna.
    - d. No es necesario evitar que coma si no han transcurrido 30 minutos.
    - e. Todas son ciertas.

## Caso clínico

6. ¿Cuál cree usted que es la PRIMERA medida a proponer en este momento?
  - a. Derivar al alergólogo para completar el estudio alérgico.
  - b. Ajustar la medicación de mantenimiento, ya que en este momento el asma no está controlado.
  - c. Antes de modificar medicaciones, programar un estudio funcional respiratorio.
  - d. Iniciar normas de control ambiental a ácaros y, tras comprobar que realiza correctamente la técnica de inhalación, aumentar un escalón en el tratamiento de mantenimiento.
  - e. a y d.
7. El estudio alérgico es muy positivo (*prick-test*) a ácaros. Tiene una Ig E: 199 ku/L y un Rast a *D. Pteronyssinus* de 83 Ku/l. En el momento de la visita, lleva 1 mes con una asociación de corticoides y beta-2 de larga duración con una importante mejoría, no ha presentado nuevas crisis, pero aún tiene tos de noche y al final del ejercicio. Toma beta-2 de rescate si juega partidos. En este momento:
  - a. Iniciaría inmunoterapia a ácaros como tratamiento etiológico de su patología.
  - b. Esperaría a poder retirar la medicación de fondo para iniciar inmunoterapia.

- c. La inmunoterapia está indicada, pero es necesario que la paciente esté estable y no precise broncodilatadores de rescate para comenzar la pauta.
- d. Por su edad, únicamente, está indicada la inmunoterapia sublingual.
- e. Como su sintomatología es persistente, pautaría Budesonida a doble dosis durante un año y revaloraría después.

**8. El alergólogo pauta inmunoterapia subcutánea a ácaros. La primera dosis se administra en la unidad de inmunoterapia del hospital, DESPUÉS:**

- a. Seguirá administrándose en el centro de salud por parte de la enfermera siguiendo la pauta prescrita.
- b. Será necesario administrarla en el Hospital, porque las vacunas

para la alergia dan muchas reacciones.

- c. Se la pondrá en casa una vecina que trabaja en una residencia de ancianos. Tienen problemas con el horario del centro.
- d. Seguirá administrándose en el centro de salud por parte del pediatra siguiendo la pauta prescrita.
- e. a y d.