

# SOLUCIONES PRÁCTICAS PARA UN CONTROL EFECTIVO DEL ASMA

Manuel Alcántara Villar  
(coordinador)



Universidad  
Internacional  
de Andalucía

ISBN: 978-84-7993-427-9 (edición PDF web)

Enlace: <http://hdl.handle.net/10334/9571> Licencia de uso: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

## CAPÍTULO 9

### ¿DEBE SER LA INMUNOTERAPIA LA BASE DEL TRATAMIENTO DEL ASMA ALÉRGICA?

ELOÍNA GONZÁLEZ MANCEBO

*Unidad de Alergología. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada, Madrid*



### Resumen

El capítulo analiza la inmunoterapia específica con alérgenos (ITA) como la base del tratamiento del asma alérgica, junto con la farmacoterapia y la evitación de alérgenos. La ITA es el único tratamiento que aborda directamente la causa de la enfermedad, induciendo tolerancia al alérgeno, reduciendo síntomas y modificando el curso natural del asma. Sus beneficios incluyen disminuir la necesidad de medicación, prevenir la progresión de rinitis alérgica a asma y su efecto sostenido en el tiempo. Para obtener los mejores resultados, la ITA requiere una selección adecuada del paciente, extractos de calidad y cumplimiento a largo plazo. Está indicada en casos de asma alérgica leve a moderada bien controlada o rinitis alérgica con potencial para prevenir el desarrollo de asma. La eficacia y seguridad de la ITA dependen de una administración estrictamente supervisada por alergólogos, representando un pilar fundamental en el manejo integral del asma alérgica.

### Palabras clave

Inmunoterapia específica, alérgenos, asma alérgica, tratamiento etiológico, tolerancia al alérgeno, rinitis alérgica, selección de pacientes, farmacoterapia, supervisión médica, manejo integral.

### Abstract

*The chapter examines allergen-specific immunotherapy (AIT) as the cornerstone in allergic asthma treatment, alongside pharmacotherapy and allergen avoidance. AIT is the only therapy directly addressing the disease's root cause, inducing allergen tolerance, reducing symptoms, and modifying asthma's natural course. Its benefits include reducing medication needs, preventing the progression from allergic rhinitis to asthma and its long-term sustained effect. For best results, AIT requires proper patient selection, high-quality extracts, and consistent adherence. It is indicated in well-controlled mild to moderate allergic asthma or allergic rhinitis with potential to prevent the development of asthma. The efficacy and safety of AIT depend on strictly allergist-supervised administration, representing a fundamental pillar in the comprehensive allergic asthma management.*

### Keywords

*Specific immunotherapy, allergens, allergic asthma, etiological treatment, allergen tolerance, allergic rhinitis, patient selection, pharmacotherapy, medical supervision, comprehensive management.*



## 1. Introducción

El tratamiento del asma alérgica debe tener un enfoque integral y se basa en tres pilares fundamentales:

- Evitación del alérgeno responsable de los síntomas.
- Farmacoterapia preventiva y sintomática.
- Inmunoterapia específica con alérgenos (ITA).

La farmacoterapia constituye el primer paso del tratamiento del asma alérgica. Su objetivo es lograr un control efectivo de los síntomas mediante el uso de medicamentos como corticosteroides inhalados, broncodilatadores de acción prolongada, antileucotrienos y, en casos de asma grave no controlada, fármacos biológicos.

Al mismo tiempo, es esencial identificar de manera precisa los alérgenos responsables de los síntomas del paciente para implementar medidas de evitación siempre que sea posible.

Sin embargo, la ITA es el único tratamiento etiológico disponible que aborda directamente la causa subyacente del asma alérgica, es capaz de modificar el curso natural de la enfermedad dirigiéndola a la desensibilización y tolerancia.

La ITA consiste en la administración gradual de dosis crecientes del alérgeno al que el paciente está sensibilizado, con el objetivo de disminuir los síntomas en futuras exposiciones al agente causante de la sintomatología alérgica.

Los beneficios del tratamiento con ITA en el asma alérgica son claros y numerosos:

- Reducción de los síntomas y la necesidad de medicación: La ITA puede disminuir la gravedad de los síntomas del asma y la necesidad de medicamentos a largo plazo.
- Prevención de la progresión de la enfermedad: Hay evidencia de que la ITA puede prevenir la progresión de la rinitis alérgica hacia el asma.
- Modificación de la respuesta inmunitaria: Induce tolerancia al alérgeno específico, lo que reduce la inflamación alérgica.

Limitaciones:

- No todos los pacientes con asma alérgica son candidatos: La ITA está contraindicada en casos de asma de no controlada, ya que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas.



- No sustituye el tratamiento farmacológico: debe ser considerado después de lograr un buen control del asma con el tratamiento estándar.
- Resultados a largo plazo: La ITA requiere un compromiso a largo plazo (al menos 3 años de tratamiento) para obtener beneficios sostenidos.

A continuación, se exponen las características principales del tratamiento con inmunoterapia específica con alérgenos.

## 2. Mecanismo de acción (VAN ZELM, MC. 2019)

### 2.1. Mecanismo de sensibilización y producción de síntomas alérgicos

La sensibilización a los alérgenos está mediada por la filtración epitelial, que activa un entorno proinflamatorio por el aumento de cito y quimiocinas con factores específicos que provocan una respuesta Th2 (TSLP, IL-25, IL-33). Como resultado, se reclutan células inflamatorias y células linfoides innatas (ILC2) que producen citocinas tipo 2 (IL-5, IL-13 y TSLP) que juegan un papel en la activación de las células T y B. Cuando se produce el reconocimiento del antígeno por las células dendríticas (DC), este entorno conduce a las células T hacia un fenotipo Th2 y estas células Th2 impulsan la memoria de las células B y la diferenciación de las células plasmáticas con producción de anticuerpos IgE específicos.

Cuando el alérgeno desaparece, la inflamación cede, pero la memoria específica del alérgeno permanece en las células plasmáticas, en la memoria B y Th2 local y circulante, así como en la IgE soluble y unida a las células efectoras.

Ante un nuevo contacto con el mismo alérgeno, las células diana cargadas con IgE se degranulan y provocan la respuesta de hipersensibilidad inmediata, ayudada por las células T y B de memoria, la ILC2 y los eosinófilos

### 2.2. Modulación inmune por ITA

La exposición repetida a dosis bajas al alérgeno provoca una inflamación limitada o nula. Como resultado, se produce una desviación de la respuesta hacia Th1 y Treg, que posteriormente modifican la respuesta de las células B. En particular, se cree que la producción de IL-10 impulsa el cambio de clase de IgG<sub>4</sub>. Por tanto, se



reequilibra la memoria local y sistémica, tanto en las células T como en las células B, y hay un fuerte aumento de anticuerpos IgG<sub>4</sub> específicos de alérgenos.

Tras la exposición al alérgeno, se cree que la IgG<sub>4</sub> y otros factores solubles inhiben la degranulación de las células diana mediada por IgE, es decir, la desensibilización. Y esto junto con la pérdida del ambiente Th2, lleva a la tolerancia clínica.

Probablemente en los 2 primeros años de ITA se produce una desensibilización de las células efectoras (efecto dosis-respuesta), y entre el 2º y 3er año se inicia una respuesta reguladora, por eso es importante no suspender el tratamiento antes de tiempo para conseguir un efecto sostenido. Se calcula que en el 60% de los pacientes se induce una respuesta reguladora que se mantiene al suspender el tratamiento.

### 3. Indicaciones

La ITA está indicada en el tratamiento de enfermedades en las que se confirma un mecanismo de hipersensibilidad mediado por IgE, tales como:

- Rinoconjuntivitis alérgica.
- Asma alérgica.
- Alergia a veneno de himenópteros.
- Alergia a alimentos.

### 4. Recomendaciones de las guías de práctica clínica

#### 4.1. Guía ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) (MULLOL, J. 2008)

La ITA está indicada para la rinitis alérgica con:

- Síntomas persistentes leves o intermitentes moderados/graves que no mejoran con farmacoterapia, ni con la evitación de los alérgenos implicados o cuando no es posible la evitación.
- También puede considerarse por su efecto a largo plazo sobre la rinitis y por su potencial para prevenir el desarrollo de asma.



#### 4.2. GEMA 5.4 (Guía española para el manejo del asma) (GEMA 5.4, 2024)

La ITA es un tratamiento eficaz para:

- el asma alérgica leve intermitente (escalón 1)
- el asma alérgica bien controlada con niveles bajos o medios de tratamiento (escalones terapéuticos 2 a 4).

#### 4.3. 2023 GINA (Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention) (GINA, 2023)

La inmunoterapia sublingual con liofilizado oral de ácaros, añadida al tratamiento farmacológico de mantenimiento, reduce las exacerbaciones moderadas y graves, mejora el control del asma, y presenta un perfil de seguridad excelente. Por ello, se recomienda su uso en pacientes adultos con asma moderada controlada o parcialmente controlada.

### 5. Selección del paciente

La eficacia de la ITA depende de tres factores clave:

- 1) Selección adecuada del paciente.
- 2) Uso de un extracto alérgico de alta calidad a dosis óptima.
- 3) Administración correcta del tratamiento, asegurando una duración mínima de tres años y un cumplimiento correcto por parte del paciente.

Para una correcta selección del paciente, es imprescindible realizar un diagnóstico preciso, evaluar posibles contraindicaciones y considerar las preferencias del paciente, tras informarle detalladamente sobre las características del tratamiento.

#### 5.1. Diagnóstico

Un diagnóstico correcto es imprescindible, ya que la ITA es un tratamiento etiológico.

En primer lugar, se debe confirmar que el paciente presenta síntomas de conjuntivitis, rinitis y/o asma mediante una anamnesis exhaustiva. Para identificar el o los alérgenos responsables se realizan:



- Pruebas cutáneas (prick test).
- Determinación de IgE total e IgE específica (frente a extractos completos y componentes moleculares) en suero.

Es crucial que exista correlación entre los resultados de las pruebas, los síntomas del paciente y la exposición al alérgeno. Para ello, son útiles herramientas como calendarios polínicos, mapas acarológicos y conteos de pólenes.

La sensibilización mediada por IgE se diagnostica cuando el paciente presenta pruebas cutáneas o IgE específica positivas frente a un alérgeno. Se define como alergia cuando esta sensibilización provoca síntomas clínicamente relevantes al exponerse al alérgeno.

### **Conceptos clave en el diagnóstico:**

- Polisensibilización: sensibilización frente a varias fuentes alérgicas, que puede deberse a:
  - Reactividad cruzada: Sensibilización a panalérgenos (proteínas homólogas presentes en distintas fuentes alérgicas).
  - Co-sensibilización: Sensibilización simultánea a diferentes alérgenos sin relación estructural.
- Polialergia: sensibilización frente a múltiples fuentes alérgicas con relevancia clínica demostrada.

Los panalérgenos son proteínas presentes en fuentes alérgicas distantes filogenéticamente, capaces de reaccionar con un mismo anticuerpo y responsables de reactividad cruzada.

El diagnóstico molecular (determinación de IgE específica frente a componentes moleculares) permite distinguir entre:

- Reactividad cruzada por panalérgenos.
- Sensibilización genuina a alérgenos especie-específicos.

Es importante recordar que la sensibilización a alérgenos especie-específicos no siempre implica relevancia clínica. Puede coexistir sensibilización a panalérgenos y alérgenos específicos en el mismo paciente. Dado que no existen puntos de corte definitivos para determinar relevancia clínica, en algunos casos es necesario



realizar provocaciones órgano-específicas para confirmar la importancia clínica de una sensibilización.

## 5.2. Elección del tratamiento en pacientes polialérgicos

En pacientes polialérgicos, la elección del tratamiento puede ser compleja y dependerá de sus características específicas. Las opciones incluyen (DEMOLY, P. 2016):

- ITA monocomponente con un solo extracto, si se identifica un alérgeno principal responsable de los síntomas.
- Varias ITA monocomponente separadas, dirigidas a los extractos clínicamente relevantes.
- ITA con mezcla de extractos, en casos donde varios alérgenos tienen relevancia clínica.

## 5.3. Contraindicaciones

La ITA está contraindicada en situaciones donde su administración pueda comprometer la seguridad del paciente o dificultar el manejo de reacciones adversas. A continuación, se detallan las principales contraindicaciones:

### 5.3.1. Asma (PITSIOS, C. 2015)

- Asma no controlada: Contraindicación absoluta.
- Asma parcialmente controlada: Contraindicación relativa.
- Asma bien controlada: No constituye contraindicación, independientemente de su gravedad.

### 5.3.2. Enfermedades autoinmunes

- No existe evidencia de que la ITA cause o empeore enfermedades autoinmunes ni de que aumente la frecuencia o gravedad de efectos adversos en estos pacientes. (PITSIOS, C. 2015)
- Contraindicación: Presencia de trastornos autoinmunes activos que no responden al tratamiento. (ROBERTS, G. 2018).



### **5.3.3. Neoplasias malignas**

- No se ha demostrado que la ITA empeore el curso de neoplasias malignas ni que incremente los efectos adversos en estos casos, sin embargo, siempre hay que tener en cuenta el tipo y estadio de la neoplasia. (PITSIOS, C. 2015)
- Contraindicación: Presencia de una neoplasia maligna activa. (ROBERTS, G. 2018).

### **5.3.4. Tratamiento con betabloqueantes**

- Los betabloqueantes pueden disminuir la efectividad de la adrenalina en caso de anafilaxia, lo que complica el tratamiento de reacciones adversas graves. (PITSIOS, C. 2015)

### **5.3.5. Enfermedades cardiovasculares**

- En pacientes con enfermedades cardiovasculares importantes (angina inestable, infarto agudo de miocardio reciente, arritmias graves o hipertensión no controlada), no se ha observado mayor frecuencia ni gravedad de efectos adversos. Sin embargo, estas condiciones pueden dificultar el manejo de reacciones adversas. (PITSIOS, C. 2015)

### **5.3.6. Inmunodeficiencias y VIH**

- En pacientes con inmunodeficiencias o VIH asintomático, no hay evidencia de que la ITA sea perjudicial ni que incremente los efectos adversos. Aunque es improbable que disminuya la eficacia del tratamiento, no puede descartarse completamente. (PITSIOS, C. 2015)

### **5.3.7. Embarazo (PITSIOS, C. 2015)**

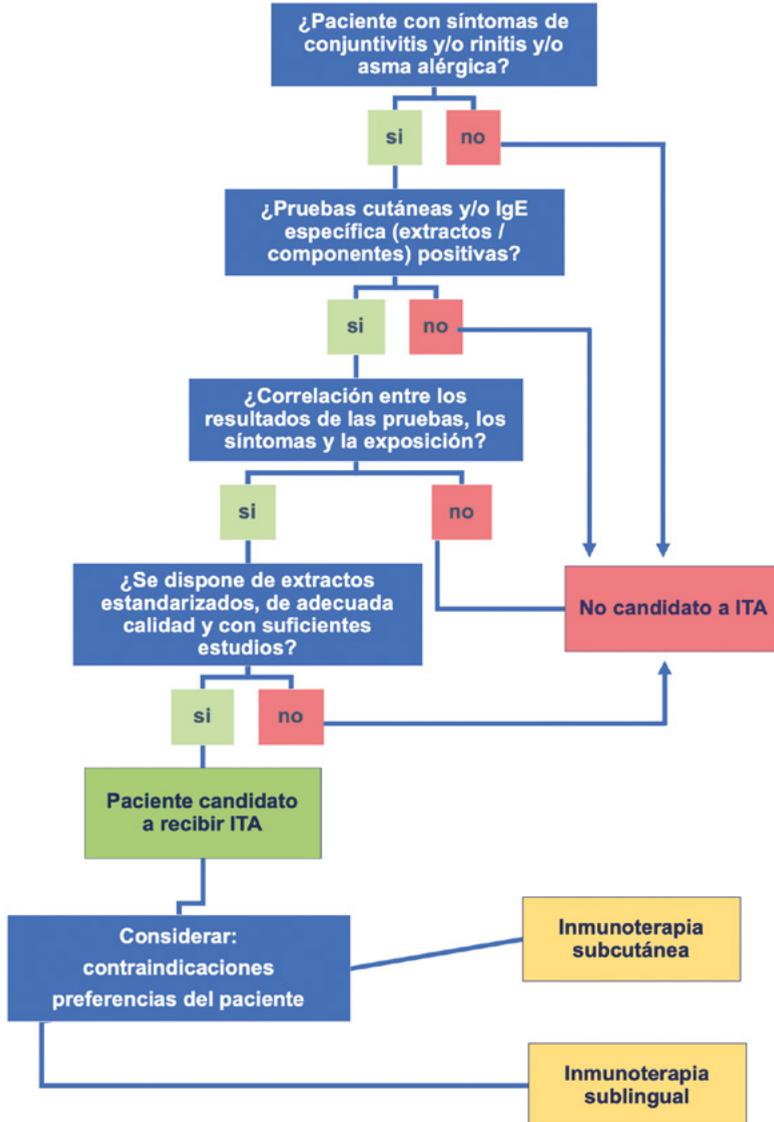
- No se recomienda iniciar ITA durante el embarazo debido al riesgo hipotético de reacciones alérgicas graves en pacientes sin experiencia previa con este tratamiento y las posibles repercusiones negativas del tratamiento para el feto en caso de anafilaxia.
- Se recomienda continuar la ITA en pacientes en fase de mantenimiento, siempre que esta sea bien tolerada y efectiva.

### **5.3.8. Edad (PITSIOS, C. 2015)**

- No existe limitación de edad para la ITA.
- Niños menores de cinco años: Los efectos adversos no son más frecuentes ni más graves, y no hay evidencia de menor eficacia, aunque se necesitan más estudios para evaluar la eficacia en este grupo.



Figura 1. Algoritmo de selección del paciente para inicio de tratamiento con inmunoterapia específica con alérgenos. (DÁVILA, I. 2014).



Modificado de: DÁVILA I. J Investig Allergol Clin Immunol. 2014;24 Suppl 1:1-35.



- Pacientes mayores: Tampoco hay una edad por encima de la cual no esté indicado iniciar el tratamiento. En ancianos con enfermedades relacionadas con la edad (hipertensión, coronariopatías, enfermedades cerebrovasculares, arritmias, etc.), se debe valorar cuidadosamente el balance riesgo/beneficio antes de iniciar el tratamiento.

### ***5.3.9. Cumplimiento y cooperación del paciente***

- En pacientes con poca colaboración o mal cumplimiento del tratamiento, la eficacia de la ITA puede verse comprometida. (PITSIOS, C. 2015)

Es fundamental analizar las condiciones individuales del paciente antes de prescribir ITA, asegurando que los beneficios potenciales superen los riesgos en cada caso. La Figura 1, muestra el algoritmo de selección del paciente para inicio de tratamiento con inmunoterapia específica con alérgenos.

## **6. Tipos y vías de administración**

### **6.1. Según la vía de administración existen dos tipos de ITA:**

#### ***6.1.1. Inmunoterapia subcutánea***

#### ***6.1.2. Inmunoterapia sublingual (gotas y comprimidos)***

#### ***6.1.3. También está disponible actualmente un producto para administración intradérmica.***

### **6.2. Según el tipo de extracto se clasifican en:**

#### ***6.2.1. Acuosa:***

- Descripción: alérgeno + diluyente
- Presentación: liofilizado
- Características: mayor potencia, menor estabilidad

#### ***6.2.2. Depot (extractos modificados físicamente):***

- Descripción: extracto acuoso + adyuvante (hidróxido aluminio, fosfato cálcico, tirosina (MCT))



- Presentación: liofilizados o solución inyectable
- Características: estabilidad

**6.2.3. Alergoideas o polimerizados (extractos modificados químicamente):**

- Descripción: extracto modificado con formaldehído, glutaraldehído, despigmentación
- Presentación: solución inyectable
- Características: seguridad

**6.2.4. Alergoideas depot (extractos modificados física y químicamente):**

- Descripción: polimerización + adyuvante
- Presentación: solución inyectable
- Características: seguridad, estabilidad

**6.2.5. Alergenos moleculares:**

- Descripción: Alt a 1, Cup a 1
- Presentación: liofilizado
- Características: única proteína purificada

### 6.3. Adyuvantes

Son sustancias que estimulan, activan, potencian o favorecen la respuesta inmunitaria frente a antígenos y mejoran la tolerancia.

Existen dos tipos:

- Los que actúan como sistema de transporte y liberación: modulan el modo de presentación del antígeno.
  - Hidroxido de aluminio
  - Fosfato cálcico
  - MCT (L-tirosina microcristalina)
- Los que actúan como Inmunopotenciadores: modulan directamente la respuesta inmune.
  - MPL: derivado de pared bacteriana: monofosforil-lípido A (agonista TLR4)
  - Manano: partículas basadas en carbohidratos



## 6.4. Pautas de administración

### 6.4.1. Dosis de inicio

Existen diferentes pautas de administración en función del tiempo que se tarde en alcanzar la dosis de mantenimiento.

- Convencional: 3-4 meses
- Agrupadas o cluster: 2-4 semanas. Se administran varias dosis cada día. Se administran en Unidades de inmunoterapia.
- Rápidas o rush: 1-3 días. Se administran varias dosis cada día. Se administran en Unidades de inmunoterapia.

### 6.4.2. Dosis de mantenimiento

Administración a intervalos regulares de la dosis óptima, lo más habitual es 1 dosis cada 4 semanas, pero existen otras pautas como 4 dosis anuales.

La administración de la ITA sublingual habitualmente es diaria y se realiza en domicilio.

Existen distintas pautas de mantenimiento:

- Perenne: Administración sin interrupción durante todo el año.
- Prestacional: Administración previa al periodo de polinización del alérgeno.
- Pre-coestacional: Administración antes y durante el periodo de polinización del alérgeno.

La duración mínima del tratamiento debe ser de 3 años, con un máximo 5 años.

La ITA se administrará siempre en un centro sanitario con capacidad para poder tratar las posibles reacciones adversas que pudieran aparecer. Para conseguir los objetivos de eficacia y seguridad de la ITA es imprescindible que su administración se lleve a cabo de manera controlada y monitorizada por personal experto en su manejo y con una estrecha supervisión por el alergólogo en Unidades de Inmunoterapia. Las pautas no convencionales solo deben ser administradas en Unidades de Inmunoterapia.



## 7. Seguridad

### 7.1. Clasificación de las reacciones adversas por ITA

Las reacciones adversas por ITA se clasifican según su localización en locales o sistémicas y según temporalidad en inmediatas (dentro de los 30-60 minutos) o tardías (surgen después de 60 minutos.).

#### **7.1.1. Reacciones adversas con Inmunoterapia subcutánea (SCIT)**

*Las Reacciones locales (RL)* ocurren adyacentes al sitio de administración (eritema, induración, dolor). Son muy comunes (26-86% de los pacientes; 0.7-4% de las dosis). Pueden ser a su vez inmediatas o tardías.

Las Reacciones sistémicas (RS) afectan a órganos o sistemas más allá del lugar de administración (rinitis, asma, angioedema/urticaria, síntomas gastrointestinales o anafilaxia). Son poco comunes (0.06-1% de las dosis). Pueden ser a su vez inmediatas o tardías.

#### **7.1.2. Reacciones adversas con Inmunoterapia sublingual (SLIT)**

La vía sublingual (SLIT) es especialmente segura.

Las reacciones locales (prurito orofaríngeo, angioedema, molestias gástricas (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal) son muy frecuentes (40% de los pacientes).

Las reacciones sistémicas son extremadamente infrecuentes (1.4/100,000 dosis).

### 7.2. Factores de riesgo para reacciones adversas

Los factores de riesgo para presentar reacciones adversas con ITA son:

- Fase inicial de la inmunoterapia.
- Asma no controlada.
- Uso de betabloqueantes.
- Actividades posteriores a la administración, como ejercicio, saunas o baños calientes.
- Infecciones orales (úlceras, gingivitis, periodontitis) y procedimientos dentales recientes (cirugía oral o extracción dentaria) con SLIT.



Siempre es necesario un período de observación mínimo de 30 minutos tras la administración.

### 7.3. Manejo de las reacciones adversas

#### 7.3.1. Reacciones locales

- SCIT (vía subcutánea):
  - Aplicar frío local.
  - Administrar antihistamínicos (antiH1) y corticoides si es necesario.
  - Considerar antiH1 previo a las siguientes dosis.
  - No es necesario modificar la pauta de tratamiento.
- SLIT (vía sublingual)
  - Frecuentes durante las dosis iniciales.
  - En la mayoría de los casos no requieren tratamiento, ya que desaparecen espontáneamente antes de 30 minutos.
  - Tienden a desaparecer completamente en 7-14 días.
  - Si son molestas:
    - Administrar antihistamínicos, antiácidos o inhibidores de la bomba de protones.
    - Escupir en lugar de deglutir puede reducir las reacciones gastrointestinales.

#### 7.3.2. Reacciones sistémicas

- Tratamiento inmediato:
  - Adrenalina.
  - Corticoides sistémicos.
  - Antihistamínicos (antiH1).
  - Beta-agonistas inhalados en caso de síntomas respiratorios.
- Considerar modificar la dosis o suspender el tratamiento.

#### 7.3.3. Derivación a la Unidad de Alergia

Debe remitirse a un especialista si se presentan los siguientes casos:

- Interrupciones o retrasos constantes en la administración.
- Intolerancia a la dosis pautada de ITA.



- Dudas sobre la administración por un retraso prolongado.
- Asma no controlada que retrasa la inmunoterapia.
- Reacción local anormal.
- Reacción adversa grave asociada al tratamiento.

## 8. Eficacia de la ITA

La inmunoterapia con alérgenos (ITA) es el único tratamiento capaz de modificar el curso natural de enfermedades alérgicas como la rinitis y el asma. Su eficacia incluye la reducción de la frecuencia y gravedad de los síntomas, así como la prevención de la progresión de la rinitis alérgica hacia el asma. (JUTEL, M. 2015).

Este tratamiento estimula una serie de mecanismos inmunitarios que se activan de forma secuencial, promoviendo:

- Tolerancia específica al alérgeno,
- Supresión de la inflamación
- Mejoría clínica sostenida. (JUTEL, M. 2016)

A continuación, se detalla la evidencia científica disponible sobre la eficacia de la ITA con aeroalérgenos para el tratamiento de la rinitis y el asma. Estos resultados se basan en revisiones sistemáticas y meta-análisis, y están clasificados según la escala de Oxford (Tabla 1).

### 8.1. Eficacia de ITA en asma

La ITA con ácaros del polvo reduce los síntomas y medicación para el asma en comparación con placebo o el tratamiento sintomático (1a, A). (TABAR, AI. 2021).

La ITA con polen de gramíneas reduce los síntomas y medicación para el asma en comparación con placebo o el tratamiento sintomático (1a, A). (TABAR, AI. 2021).

Existen diferencias en la eficacia dependiendo de los alérgenos utilizados en la ITA para la reducción de los síntomas del asma (1a: ácaros del polvo, polen de gramíneas; 1b: gato, polen de árboles; y 4d: perro). (TABAR, AI. 2021).

Existen diferencias en la eficacia dependiendo de los alérgenos utilizados en la ITA para la reducción del uso de la medicación (1a: ácaros del polvo; 1b: polen de gramíneas, hongos; y 4d: gato, perro). (TABAR, AI. 2021)



¿DEBE SER LA INMUNOTERAPIA LA BASE DEL TRATAMIENTO DEL ASMA ALÉRGICA?

Tabla 1. Niveles de evidencia y grados de recomendación según la escala de Oxford

Nivel de evidencia	Tipo de estudio	Grado de recomendación	
1a	RS con homogeneidad de EC controlados con asignación aleatoria	<b>A</b>	Altamente recomendable
1b	EC individual con intervalo de confianza estrecho		
1c	Eficiencia demostrada por la práctica clínica. Considera cuando algunos pacientes mueren antes de ser evaluados		
2a	RS de estudios de cohortes, con homogeneidad	<b>B</b>	Favorable
2b	Estudio de cohortes individual con seguimiento inferior a 80% (incluye EC de baja calidad)		
2c	Estudios ecológicos o de resultados en salud		
3a	RS de estudios de casos y controles, con homogeneidad		
3b	Estudios de casos y controles individuales		
4	Serie de casos, estudios de cohortes, y de casos y controles de baja calidad	<b>C</b>	Favorable pero no concluyente
5	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en trabajo de investigación juicio- so ni en "principios fundamentales"	<b>D</b>	No recomendable

Un reciente estudio retrospectivo de vida real examinó el impacto de la ITA en pacientes con rinitis alérgica y asma. Se incluyeron 46.000 pacientes con rinitis, de los cuales más de 14.000 también padecían asma y recibían ITA (SCIT o SLIT). Estos pacientes fueron emparejados con un grupo control de alérgicos que no recibían ITA. Tras 9 años de seguimiento, la ITA se asoció con una reducción en el uso de medicación para el asma, una disminución de las exacerbaciones



asmáticas y una mejora en el control del asma. Un hallazgo inesperado fue la reducción de las infecciones respiratorias. (CRETICOS, P.S., 2024 REF 63)

En un segundo estudio retrospectivo de cohortes, se confirmó el efecto de la ITA en la disminución tanto de las exacerbaciones asmáticas como de las infecciones de las vías respiratorias inferiores, en pacientes con asma estacional y perenne. (CRETICOS, P.S., 2024 REF 64)

### **8.1.1. ITA subcutánea (ITSC)**

La ITA subcutánea reduce los síntomas y medicación para el asma en comparación con placebo o el tratamiento sintomático en adultos (1a, A) y en niños (2b, B). (TABAR, AI. 2021) (DOMINGUEZ-ORTEGA, J. 2017)

Los sujetos sensibilizados a los ácaros del polvo requieren un tratamiento a largo plazo con ITA subcutánea para lograr sus beneficios clínicos (1b, A). (DOMINGUEZ-ORTEGA, J. 2017)

### **8.1.2. ITA sublingual (ITSL)**

No existen ensayos de fase III de ITSL con alérgenos estacionales en los que el criterio principal de valoración sea el control del asma. No obstante, la mayoría de los últimos ensayos con alérgenos estacionales consideran los resultados relacionados con el asma (síntomas y uso de medicación) como criterios de valoración secundarios o exploratorios.

La ITA sublingual reduce los síntomas del asma y la medicación para el asma en comparación con placebo o el tratamiento habitual (3 a, C). (TABAR, AI. 2021) (DOMINGUEZ-ORTEGA, J. 2017)

En niños, la ITA sublingual reduce los síntomas y medicación para el asma en comparación con placebo o el tratamiento habitual (comprimidos 2b, B) (gotas 3a, C) (TABAR, AI. 2021) (PENAGOS, M. 2022)

La inmunoterapia sublingual con comprimidos frente a ácaros del polvo doméstico es eficaz en la rinitis alérgica perenne y reduce el uso de corticoides inhalados y las exacerbaciones del asma alérgica por ácaros en niños y adultos. (DOMINGUEZ-ORTEGA, J. 2017) (CRETICOS, P.S. 2024)

En niños, la ITA sublingual se asocia con un mejor perfil de seguridad y una menor eficacia que la IT subcutánea (2b, B). (TABAR, AI. 2021) (DOMINGUEZ-ORTEGA, J. 2017)



El asma alérgica está asociada con una alteración de la inmunidad innata del epitelio y una disminución en la liberación de citocinas epiteliales. En un ensayo clínico aleatorizado de ITSL con comprimidos contra los ácaros del polvo, se restauró la producción deficiente de citocinas epiteliales, incluida la TSLP (linfopoyetina estromal tímica), en comparación con el placebo (CRETICOS, P.S., 2024 REF 66), esto podría explicar la reducción observada en las infecciones de las vías respiratorias inferiores en los estudios “de vida real”.

## 8.2. ITA en asma parcialmente controlada

La ITA sublingual con comprimidos de ácaros es una opción de tratamiento complementaria para adultos con rinitis y asma por ácaros con exacerbaciones a pesar de dosis bajas o altas de corticoides inhalados (1a, A). (TABAR, AI. 2021).

En el asma parcialmente controlada el único tipo de ITA que se recomienda como tratamiento complementario es la ITA sublingual en comprimidos de ácaros (1b, B). (TABAR, AI. 2021)

## 8.3. Efecto preventivo de la ITA

La ITA se recomienda para la prevención del asma en pacientes con rinitis alérgica (1a, A). (TABAR, AI. 2021)

La ITA previene el desarrollo del asma en pacientes pediátricos con rinitis alérgica (1b, B). (TABAR, AI. 2021)

En adultos con rinitis alérgica, la ITA subcutánea con ácaros, polen de parietaria y de gramíneas previene el desarrollo del asma (2b, B). (TABAR, AI. 2021)

En adultos con rinitis alérgica, la ITA sublingual con ácaros y polen de gramíneas previene el desarrollo del asma (2b, B). (TABAR, AI. 2021)

En niños con rinitis alérgica, la ITA subcutánea con polen de abedul/gramíneas previene el desarrollo del asma (1b, B). (TABAR, AI. 2021)

En niños con rinitis alérgica, la ITA sublingual con ácaros y polen por polen de gramíneas previene el desarrollo del asma (1b, B). (TABAR, AI. 2021)



## 8.4. Eficacia de ITA a largo plazo

Los estudios a largo plazo con ITA con polen de gramíneas en la rinitis estacional demuestran eficacia prolongada y efectos modificadores de la enfermedad. (PENAGOS, M. 2022)

Los ensayos controlados con placebo con inmunoterapia sublingual con comprimidos de polen demuestran que esta vía produce beneficios clínicos a largo plazo y tolerancia inmunológica. (PENAGOS, M. 2022)

Las directrices internacionales establecen que tanto la ITA subcutánea como la sublingual debe mantenerse durante un mínimo de 3 años para conseguir beneficios a largo plazo (1b, A). (TABAR, AI. 2021) (PENAGOS, M. 2022)

## 9. Conclusión

En el asma alérgica, tras obtener el control adecuado de los síntomas con los tratamientos farmacológicos disponibles, la ITA tiene un papel básico y fundamental, ya que es el único tratamiento capaz de modificar la historia natural de la enfermedad, ofreciendo beneficios significativos y duraderos.

## 10. Bibliografía

- 1) CRETICOS, P.S., et al. (2024). «*Allergen Immunotherapy: The Evidence Supporting the Efficacy and Safety of Subcutaneous Immunotherapy and Sublingual Forms of Immunotherapy for Allergic Rhinitis/Conjunctivitis and Asthma*», J Allergy Clin Immunol Pract 12, pp. 1415-1427.
- 2) DÁVILA, I., et al. (2014). «*SLIT: indications, follow-up, and management*», J Investig Allergol Clin Immunol 24(Suppl. 1), pp. 1-35.
- 3) DEMOLY, P., et al. (2016). «*Management of the polyallergic patient with allergy immunotherapy: a practice-based approach*», Allergy Asthma Clin Immunol 12, pp. 2.
- 4) DOMÍNGUEZ-ORTEGA, J., et al. (2017). «*Specific allergen immunotherapy for the treatment of allergic asthma: a review of current evidence*», J Investig Allergol Clin Immunol 27(Suppl. 1), pp. 1-35.



- 5) GEMA 5.4, (2024). URL: [www.gemasma.com](http://www.gemasma.com) [13/12/2024]
- 6) GINA, (2023). «*Global Strategy for Asthma Management and Prevention*», URL: [www.ginaasthma.org/2023-gina-main-report/](http://www.ginaasthma.org/2023-gina-main-report/) [13/12/2024]
- 7) JUTEL, M., et al. (2015). «*International consensus on allergy immunotherapy*», *J Allergy Clin Immunol* 136(3), pp. 556–568.
- 8) JUTEL, M., et al. (2016). «*International Consensus on Allergen Immunotherapy II: mechanisms, standardization, and pharmacoeco-nomics*», *J Allergy Clin Immunol* 137(2), pp. 358–368.
- 9) MULLOL, J., et al. (2008). «*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma update (ARIA 2008). The perspective from Spain*», *J Investig Allergol Clin Immunol* 18(5), pp. 327-334.
- 10) PENAGOS, M., et al. (2022). «*Long-term efficacy of the sublingual and subcutaneous routes in allergen immunotherapy*», *Allergy Asthma Proc* 43(4), pp. 292-298.
- 11) PITSIOS, C., et al. (2015). «*Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper*», *Allergy* 70, pp. 897–909.
- 12) ROBERTS, G. et al. (2018). «*EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis*», *Allergy* 73(4), pp. 765-798.
- 13) TABAR, A.I., et al. (2021). «*Recent Advances in Allergen-Specific Immunotherapy as Treatment for Allergic Asthma: A Practical Overview*», *Int Arch Allergy Immunol* 182 (6), pp. 496-514.
- 14) VAN ZELM, M.C., et al. (2019). «*Recent developments and highlights in immune monitoring of allergen immunotherapy*», *Allergy* 74, pp. 2342-2354.

