

## Seguridad en inmunoterapia: ¿qué hemos aprendido de estudios de vigilancia?

Immunotherapy safety: what have we learned from surveillance surveys?

**Kannan JA, Epstein TG**

*Curr Allergy Asthma Resp* 2013;13:381-388

**Comentario a cargo de la Dra. Solange Gaviot**

*Servicio de Alergia e Inmunología, Hospital Privado Centro Médico de Córdoba. Grupo de Jóvenes Alergistas. Córdoba, Rep. Argentina.*

*Correspondencia: solange.gaviot@hospitalprivadosa.com.ar*

### Resumen

La inmunoterapia con alérgenos ha demostrado eficacia para el tratamiento de patologías como rinitis alérgica, asma alérgica e hipersensibilidad a venenos de himenópteros (abejas, avispas y hormigas).

En las últimas décadas se han realizado múltiples estudios retrospectivos para evaluar la seguridad de la inmunoterapia subcutánea (ITSC) con alérgenos con base en los índices de reacciones adversas fatales y casi fatales. El empleo de encuestas a prescriptores especialistas ha sido el método de preferencia.

Con este objetivo, el presente artículo de revisión nos describe cuatro estudios de vigilancia realizados desde el año 1987 en EE.UU. Combinados, estos estudios muestran un porcentaje estable de 3-3,4 fatalidades/año hasta el 2001 por colocación de ITSC en su mayoría, aunque también existen reportes de fatalidades tras prueba cutánea con alérgenos.

La validez de estos datos es cuestionada por el diseño retrospectivo de los estudios.

En el año 2008, Bernstein et al. inician el primer estudio prospectivo de vigilancia de ITSC. Se incluyeron miembros de ACAAI y de AAAAI para el registro y llenado de cuestionarios.

El sistema de clasificación modificado de la EAACI en el año 2008 propuesto por Bernstein incluye tres clases de reacciones sistémicas según severidad: Grado I o leves, Grado II o moderadas, Grado III o severas.

Entre el 2008 y 2009, se describieron 8.502 reacciones sistémicas en el 82% de los centros incluidos en el registro; 7,8 eventos por centro; 1 evento cada 1000 inyecciones (74% grado I y 3% grado III).

Entre los factores de riesgo para reacciones fatales y casi fatales por ITSC, se describió una asociación significativa en pacientes con: *\*asma no controlada* (30-92% casos, pacientes con broncoespasmo, recurrencia de síntomas posterior a ci-

clo de esteroides, múltiples visitas a SEM, previo paro respiratorio); *\*ITSC con pólenes* durante pico de polinización (29-41% según serie); *\*reacción sistémica previa* con ITSC (28-42% según serie); *\*uso de adrenalina retrasado o no utilización* (33% y 7-18% respectivo); *\*errores* en dosis o administración (6-27% según serie); *\*inadecuado tiempo de espera* en centro médico tras colocación de ITSC (6-13%); *\*reacciones retardadas* que iniciaron después de los 30 minutos de colocación (6-18%); *\*colocación de ITSC en lugares no supervisados* (4-18%); *\*uso concomitante de betabloqueantes* (0-18%), riesgo no confirmado, menor evidencia con respecto a IECA; *\*dosis de alérgeno administrada y esquema*, evidencia a favor de mayor riesgo de reacciones con mayores dosis de alérgenos (mantenimiento) y esquemas acelerados de ITSC.

### Comentario

Para lograr realizar una evaluación de riesgo, el primer paso debe consistir en la identificación de la incidencia de reacciones sistémicas por ITSC, su caracterización clínica y clasificación de acuerdo con su severidad, así como la descripción de aquellos factores que se han visto relacionados a ellas. Esto constituye el pilar para la formulación de guías prácticas significativas y con validez internacional para posterior aplicación clínica.<sup>1</sup>

Para la disminución de la incidencia de reacciones adversas por ITSC, debe ponerse énfasis en mejorar la seguridad. Esto debe incluir: minimizar el factor humano como errores en la identificación del paciente, extractos alérgicos utilizados no estandarizados con dosis y potencia desconocidas y/o seguridad en el uso de mezclas de alérgenos. La decisión del protocolo a utilizar, así como el uso de premedicación, ha demostrado reducir las reacciones sistémicas (esquemas *cluster* y *rush*). Otra opción a considerar sería el uso de omalizumab como premedicación.

El cuidado meticuloso en la vigilancia de los pacientes antes de la colocación requiere la educación y la capacitación del personal en el proceso de toma de decisiones, y es la piedra angular en la reducción de los efectos adversos.<sup>1</sup>

Diferentes vías de administración y alérgenos modificados están en investigación con el objetivo de mejorar el índice riesgo/beneficio, como se menciona en los párrafos siguientes.

Evidencia reciente también sugiere que la inmunoterapia sublingual a alta dosis (ITSL) es una alternativa eficaz. Canonica y Passalacqua<sup>3</sup> realizaron una revisión de las distintas vías de IT, describieron aspectos positivos y negativos de las rutas oral, bronquial, nasal y sublingual. Hacen hincapié en la potencial necesidad de encontrar alternativas más seguras a la subcutánea tradicional.

Muchos ensayos controlados apoyan la eficacia y seguridad de los ITSL para adultos y niños. Sin embargo, hacen falta más estudios comparativos antes de recomendar este tratamiento como un reemplazo para la inmunoterapia subcutánea.

Se encuentran en investigación el desarrollo de nuevos péptidos y alergoides (moléculas modificadas por tecnología del ADN recombinante) o las llamadas vacunas hipolaérgicas con perfil potencial de mayor seguridad.

Para finalizar, es importante destacar que la inmunoterapia es el único tratamiento que ha demostrado modificar la sensibilidad a alérgenos, por lo cual, al momento de evaluar riesgo/beneficio, y conociendo la incidencia de eventos y los factores de riesgo, continua siendo una opción con eficacia demostrada.<sup>4</sup>

## Bibliografía

1. Malling HJ. Minimising the risks of allergen-specific injection immunotherapy. *Drug Saf* 2000 Oct;23(4):323-332.
2. Casale TB. Status of immunotherapy: Current and future. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1036-1039.
3. Canonica GW, Passalacqua G. Noninjections routes form immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:437-448.
4. Norman PS. Immunotherapy 1999-2004. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1013-1023.