

## Study on immunotherapy safety: clinical practice in allergy outpatient care

## Estudio de seguridad en inmunoterapia: práctica clínica en consulta de alergia

Margarita Tomás-Pérez,<sup>1</sup> Lourdes González-Cavero,<sup>1</sup> Javier Domínguez-Ortega<sup>1</sup>

### Abstract

**Background:** Immunotherapy with specific allergens is the only immune system-modifying treatment for allergic disease.

**Objective:** To identify the prevalence of adverse reactions during the subcutaneous immunotherapy initiation phase in real-life conditions and possible associated risk factors.

**Methods:** One-year retrospective, observational study. Epidemiological characteristics of 481 patients, type of immunotherapy used and adverse reactions were recorded.

**Results:** 16.8% of patients suffered atopic dermatitis, 8.9% food allergy, 4% drug allergy and 7.3 % had experienced idiopathic urticaria. Grass pollen was the main allergen. In polysensitized patients, the use of polymerized extracts that contained grasses in their composition was higher (89.2%) than that of native extracts (78.9%). A total of 1292 doses of specific immunotherapy were administered: 881 polymerized extracts and 411 depot extracts; 30 patients had an adverse reaction (6.2 %): 4.4% of those who received polymerized extract and 14.3 % of those who received a native one (OR = 3.657). In patients who received polymerized extracts, the adverse reaction was local in 82.4%, mild systemic in 11.8% and only in one it was serious systemic; 66.7 % of those who received native extract had local reactions, 25 % mild systemic and only one, serious systemic.

**Conclusion:** Subcutaneous immunotherapy under real life conditions is not free of risk, but the incidence of severe reactions is very low, especially with polymerized extracts, even when grouped or ultra-rapid testing is used.

**Keywords:** Safety; Immunotherapy; Adverse reaction

Este artículo debe citarse como: Tomás-Pérez M, González-Cavero L, Domínguez-Ortega J. Estudio de seguridad en inmunoterapia: práctica clínica en consulta de alergia. Rev Alerg Mex. 2018;65(4):357-361

### ORCID

Margarita Tomás-Pérez, ORCID 0000-0002-6816-3880; Lourdes González-Cavero, 0000-0002-7492-878X; Javier Domínguez-Ortega, 0000-0002-5397-2327

<sup>1</sup>Hospital Universitario La Paz, Servicio de Alergología, Madrid, España

Correspondencia: Margarita Tomás-Pérez.  
margui.tomas@gmail.com

Recibido: 2018-03-04  
Aceptado: 2018-07-06  
DOI: 10.29262/ram.v65i4.367



## Resumen

**Antecedentes:** La inmunoterapia con alérgenos específicos es el único tratamiento modificador del sistema inmunológico para la enfermedad alérgica.

**Objetivo:** Identificar la prevalencia de reacciones adversas durante la fase de inicio de inmunoterapia subcutánea en condiciones de vida real y los posibles factores de riesgo que se asociaron.

**Métodos:** Estudio observacional retrospectivo de un año. Se registraron características epidemiológicas de 481 pacientes, inmunoterapia utilizada y reacción adversa.

**Resultados:** 16.8 % de los pacientes sufría dermatitis atópica, 8.9 % alergia alimentaria, 4 % alergia a fármacos y 7.3 % había presentado urticaria idiopática. El polen de gramíneas fue el principal alérgeno. En los pacientes polisensibilizados, el uso de extractos polimerizados que llevaban gramíneas en su composición fue mayor (89.2 %) que los extractos nativos (78.9 %). Se administraron 1292 dosis de inmunoterapia específica: 881 extractos polimerizados y 411 extractos depot; 30 pacientes presentaron reacción adversa (6.2 %): 4.4 % de quienes recibieron extracto polimerizado y 14.3 % de quienes recibieron uno nativo (RM = 3.657). En los pacientes que recibieron extractos polimerizados, la reacción adversa fue local en 82.4 %, en 11.8 % sistémica leve y solo uno, sistémica grave; 66.7 % de quienes recibieron extracto nativo presentó reacciones locales, 25 % sistémicas leves y solo uno, sistémica grave.

**Conclusión:** La inmunoterapia subcutánea en condiciones de vida real no está libre de riesgo, pero la incidencia de reacciones graves es muy baja, especialmente con extractos polimerizados, incluso cuando se utilizan tratamientos agrupados o ultrarrápidos.

**Palabras clave:** Seguridad; Inmunoterapia; Reacción adversa

## Abreviaturas y siglas

EAACI, European Academy of Allergy and Clinical Immunology  
IT, inmunoterapia

ITE, inmunoterapia específica con alérgenos  
RA, reacciones adversas  
SCIT, inmunoterapia subcutánea

## Antecedentes

La inmunoterapia específica con alérgenos (ITE) es el único tratamiento modificador de la evolución natural de la enfermedad alérgica. Con limitaciones, se reconoce su eficacia en el alivio de síntomas, control de las enfermedades alérgicas y prevención de desarrollo de asma.<sup>1</sup> La seguridad de la inmunoterapia subcutánea (SCIT) ha supuesto una de sus debilidades y una limitación para su uso. Sin embargo, la incidencia de reacciones adversas (RA) es baja, generalmente locales en el sitio de administración. En una revisión, Asamoah F *et al.*<sup>2</sup> identificaron reacciones sistémicas en varios de los estudios revisados. Incluso en cuatro de ellos, controlados con placebo, se han descrito reacciones anafilácticas y todos los casos fueron en los pacientes que recibieron la inmunoterapia (IT). Llama la atención que son pocos los estudios en vida real

que analizan su seguridad, tanto en adultos como en niños, en un entorno asistencial homogéneo. Por ello, presentamos un estudio que identifica la prevalencia de RA que se produjeron durante la fase de inicio de SCIT en condiciones de vida real y los posibles factores de riesgo que se asociaron con sufrir una RA.

## Métodos

Realizamos un estudio observacional retrospectivo, unicéntrico, de un año de duración. Se analizaron todas las RA acontecidas durante el inicio con SCIT prescrita por especialistas en alergología del Hospital Universitario La Paz, Madrid, España, y administrada en ese centro de especialidades. A los pacientes se les prescribía IT con extractos comerciales estandarizados aprobados por la Agencia Española del Medicamento, según las recomendaciones

de la European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)<sup>3</sup> e indicaciones de IT de las guías ARIA para rinoconjuntivitis y GEMA 4.2 para asma alérgica. La IT se administró en pauta rápida o clúster, según el protocolo validado en cada extracto y publicado en su respectiva ficha técnica por cada laboratorio farmacéutico, en un único día para extractos polimerizados y de tres semanas para extractos nativos. Se administró siempre por el mismo personal de enfermería, siguiendo los mismos protocolos de administración y en cualquier época del año, siempre y cuando el paciente no refiriese síntomas de alergia en ese momento. No se utilizó premedicación en ningún caso y se disponía de medidas de soporte y tratamiento de cualquier tipo de RA. Tras cada dosis administrada, el paciente permanecía en observación por enfermería durante un mínimo de 30 minutos. Finalmente, se entregaba un plan de tratamiento y actuación por escrito, con indicaciones en caso de que se produjese una reacción tardía en el domicilio y en cuyo supuesto, el paciente acudiría a consulta de alergia al día siguiente para valoración.

La composición de la IT fue para pólenes (gramíneas, *Olea europea*, *Cupressus arizonica* y *Platanus acerifolia*) aisladamente o en mezcla de hasta tres alérgenos y para alérgenos perennes (*Alternaria alternata*, *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Dermatophagoides farinae*, epitelio de perro o gato). Se evaluó, siempre de forma individualizada, el número de RA y severidad de estas de acuerdo con las recomendaciones de la EAACI para reacciones locales y sistémicas.

El análisis estadístico se realizó con SPSS versión 16.0 para Windows. Las variables continuas se describieron mediante media, mediana, percentiles 25 y 75, desviación estándar y rango. Las variables discretas se presentaron mediante la distribución de frecuencias, porcentajes y, en los casos en que fuera preciso, se calcularon los intervalos de confianza a 95 %. Las comparaciones se realizaron mediante pruebas bilaterales y se consideraron significativas con una  $p < 0.05$ . Las pruebas para las variables discretas fueron la chi cuadrada de Pearson o la prueba exacta de Fisher; en las variables continuas, la comparación se realizó mediante t de Student para muestras independientes.

## Resultados

Se incluyeron 481 pacientes (257 hombres, 224 mujeres), entre cinco y 70 años. 390 recibieron SCIT con extractos polimerizados y 91 con nativos.

Las características de los pacientes y de la IT administrada se detallan en el cuadro 1.

Un 16.8 % de los pacientes sufría dermatitis atópica, 8.9 % presentaba alguna alergia alimentaria, 4 % tenía alergia a fármacos y 7.3 % había presentado algún episodio de urticaria idiopática. El polen de gramíneas fue el más utilizado, tanto en pacientes polisensibilizados como monosensibilizados. Entre los polisensibilizados, el uso de extractos polimerizados que llevaban gramíneas en su composición fue significativamente mayor (89.2 %) respecto a los extractos nativos (78.9 %) ( $p = 0.013$ ). Cuando la composición era 100 % *Cupressus*, el uso de extracto nativo era mayor (55.6 *versus* 4.4 %) y en caso de *Alternaria* y epitelios, 100 % era extracto nativo.

En los 481 pacientes incluidos se administraron 1292 dosis de ITE: 881 con extractos polimerizados y 411 con extractos depot). Solo 30 sufrieron algún tipo de RA (6.2 %): 4.4 % del total de pacientes que recibieron un extracto polimerizado y 14.3 % de los que recibieron uno nativo ( $p = 0.001$ ), obteniendo una razón de momios de 3.657 para presentar algún tipo de reacción con extracto nativo.

En los pacientes que recibieron IT con extractos polimerizados, el tipo de RA fue mayoritariamente local (82.4 %), 11.8 % sistémica leve y solamente una reacción sistémica severa (anafilaxia). Entre los pacientes que recibieron IT con extracto nativo, 66.7 % presentó reacciones locales, 25 % sistémicas leves y solo una reacción sistémica grave. El 100 % de los pacientes que tuvieron algún tipo de RA con extractos nativos recibió tratamiento y solo 76.5 % de los que recibieron un extracto polimerizado.

## Discusión

La principal desventaja para el uso de SCIT han sido las RA, que pueden ser incómodas para el paciente y ocasionalmente graves, por lo que ha sido ampliamente evaluada en distintos trabajos.<sup>4,5,6</sup>

Este estudio de vida real demuestra que la IT es segura cuando se utiliza de acuerdo con su indicación, con extractos estandarizados y en condiciones de seguridad para el paciente. Aunque el riesgo de presentar una RA es bajo, es casi cuatro veces mayor cuando se utiliza un extracto nativo frente a un polimerizado, independientemente de la composición de la IT y de si el paciente era mono o polisensibilizado. Además, destaca que las reacciones con extracto nativo tienden a ser más intensas derivado del mayor

Cuadro 1. Características de los pacientes que recibieron inmunoterapia específica con alérgenos según tipo de extracto administrado (nativo o polimerizado)

	Con extractos nativos	Con extractos polimerizados	p
Sexo			1
Femenino	46.2 %	46.7 %	
Masculino	53.8 %	53.3 %	
Edad (mediana y rango)	34 (6-70)	28 (5-68)	0.013
AP atopia	14.3 %	17.4 %	0.536
Diagnóstico			
Rinoconjuntivitis	42.9 %	37.4 %	0.558
Asma	1.1 %	2.1 %	0.547
Rinoconjuntivitis y asma	56 %	60.5 %	0.380
Pacientes polisensibilizados	83.5 %	82.8 %	
Pacientes monosensibilizados	16.5 %	17.2 %	
Composición de IT en pacientes polisensibilizados (2 o 3 pólenes)			
Gramíneas	78.9 % (71 pacientes)	89.2 % (346 pacientes)	0.013
<i>Olea europea</i>	49.5 % (45 pacientes)	54.2 % (211 pacientes)	0.417
<i>Platanus acerifolia</i>	23.2 % (19 pacientes)	20.9 % (90 pacientes)	0.679
Composición de IT en pacientes monosensibilizados			
Gramíneas	11.1 % (7 pacientes)	88.9 % (56 pacientes)	0.041
<i>Olea europea</i>	40 % (2 pacientes)	60 % (3 pacientes)	0.208
Cupresáceas	55.6 % (5 pacientes)	44.4 % (4 pacientes)	0.046
<i>Platanus acerifolia</i>	0 %	0 %	Nd
Ácaros	0 %	100 % (4 pacientes)	1
Hongo <i>Alternaria</i>	100 % (6 pacientes)	0 %	Nd
Epitelio de gato	100 % (1 paciente)	0 %	0.174
Epitelio de perro	100 % (1 paciente)	0 %	0.174

ITE = inmunoterapia alérgeno específica, AP = antecedentes personales. Nd = no disponible.

uso de medicación para tratarlas. Aunque la tolerabilidad de los extractos nativos ha sido demostrada en modalidades agrupadas,<sup>7,8</sup> estos sigue provocando mayor número de RA, si bien en nuestro caso un sesgo podría ser el uso exclusivo de extractos nati-

vos para epitelios y *Alternaria*, vinculados con mayor frecuencia a asma y peor control de esta.<sup>9</sup>

En cualquier caso, aunque no exento, el riesgo de reacción sistémica severa es muy bajo. Lo anterior resulta relevante porque, al menos para el polen, los

procedimientos convencionales de administración de IT, aunque seguros, son lentos y a menudo conducen a mala adherencia al tratamiento; en este estudio se demostró que las modalidades de inicio rápidas no se vinculan con pérdida de seguridad. Ninguna otra variable, salvo ser varón, se asoció con mayor riesgo de reacción, 2.7 veces superior respecto a ser mujer; llama la atención que no parece estar influida por tener otros antecedentes de atopía o por el diagnóstico de asma del paciente. Otros estudios<sup>10</sup> vinculan el aumento de reacciones graves con el asma mal controlada, pero en este caso al acudir a un centro

especializado ese factor no pareció influir, puesto que se valoró el grado de control del asma antes de la administración de cada dosis. Es posible que no se haya observado relación con la estación del año en la que se administra la IT.

### Conclusión

La SCIT en condiciones de vida real no está libre de riesgo, pero la incidencia de reacciones graves es muy baja, especialmente con extractos polimerizados, incluso cuando se utilizan protocolos agrupados o ultrarrápidos.

---

### Referencias

1. Domínguez-Ortega J, Delgado J, Blanco C, Prieto L, Cimarra M, Henríquez-Sanrana A, et al. Specific allergen immunotherapy for the treatment of allergic asthma: a review of current evidence. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2017;27(Suppl. 1):1-35. DOI: 10.18176/jiaci.0149
2. Asamoah F, Kakourou A, Dhami S, Lau S, Agache I, Muraro A, et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: a systematic overview of systematic reviews. *Clin Transl Allergy.* 2017;7:25. DOI: 10.1186/s13601-017-0160-0
3. Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W, et al. International Consensus On (ICON) Allergy Immunotherapy (AIT). *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(3):556-568. Disponible en: <https://www.eaaci.org/documents/EAACI-ICON-AIT.pdf>
4. Casanovas M, Martín R, Jiménez C, Caballero R, Fernández-Caldas E. Safety of immunotherapy with therapeutic vaccines containing depigmented and polymerized allergen extracts. *Clin Exp Allergy.* 2007;37(3):434-440. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2007.02667.x
5. Bousquet J, Michel FB. Safety considerations in assessing the role of immunotherapy in allergic disorders. *Drug Saf.* 1994;10(1):5-17. DOI: 10.2165/00002018-199410010-00002
6. Netti E, Giordano D, Ferrannini A, Tursi A. Systemic reactions to allergen immunotherapy: a review of the literature. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2003;25(1):1-11. DOI: 10.1081/IPH-120018279
7. Serrano P, Justicia JL, Sánchez C, Cimarra M, Fernández-Távora L, Orovitg A, et al. Systemic tolerability of specific subcutaneous immunotherapy with index-of-reactivity-standardized allergen extracts administered using clustered regimens: a retrospective, observational, multicenter study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009;102(3):247-252. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60088-9.
8. Cox L. Accelerated immunotherapy schedules: review of efficacy and safety. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;97(2):126-137. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60003-8
9. Valero A, Quirce S, Dávila I, Delgado J, Domínguez-Ortega J. Allergic respiratory disease: Different allergens, different symptoms. *Allergy* 2017; 72:1306-1316.
10. Calderón MA, Vidal C, Rodríguez-Del Río P, Just J, Pfaar O, Tabar AI, et al. European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI): a real-life clinical assessment. *Allergy* 2017;72(3):462-472. DOI: 10.1111/all.13066