

Alérgenos de veneno de abeja y veneno de avispa en inmunoterapia frente a alergias

▼ALUTARD SQ Apis mellifera® (ALK-Abelló)
▼ALUTARD SQ Vespa spp® (ALK-Abelló)

Carlos Fernández Moriano

Resumen

Estamos ante dos medicamentos a base de extractos estandarizados de alérgenos de veneno de abeja y avispa, respectivamente, que representan una nueva inmunoterapia desensibilizante para reducir los síntomas de la respuesta inmunitaria, actuando sobre los mecanismos humorales y celulares de la inflamación alérgica: median la modulación de la respuesta de anticuerpos alérgeno-específicos, la disminución en el reclutamiento y activación de células proinflamatorias y los cambios en el patrón de respuesta de las células T alérgeno-específicas (hacia Th₁). En base a ello, los medicamentos han sido autorizado para su administración por vía subcutánea en pacientes con historia clínica documentada de reacciones alérgicas generalizadas y/o sistémicas mediadas por IgE –confirmada por prueba cutánea de prick, prueba intradérmica o prueba IgE específica– debidas a la sensibilización al veneno de abeja (*Apis mellifera*) y de avispa (*Vespa spp.*), respectivamente.

La potencial amenaza vital que representan esas reacciones alérgicas y otros motivos éticos han impedido la realización de estudios específicos controlados por placebo. Su autorización se ha visto sustentada por la literatura científica derivada de estudios clínicos de hasta 5 años de duración, que, en tratamientos de hasta 1 año con el veneno de abeja y hasta 3 años con veneno de avispa, han permitido contrastar tasas de eficacia protectora consistentemente superiores al 80%; o sea, esa amplia proporción de pacientes no sufrió una reacción alérgica sistémica o generalizada como consecuencia de una picadura, bien fortuita en el medio natural o bien tras una prueba hospitalaria de re-picadura. Los medicamentos presentan, además, una relativa buena tolerabilidad, gracias sobre todo a la pauta de administración con dosis crecientes de alérgeno. El perfil toxicológico se caracteriza por eventos

Fernández Moriano C. Alérgenos de veneno de abeja (▼Alutard SQ Apis mellifera®) y veneno de avispa (▼Alutard SQ Vespa spp.®) en inmunoterapia frente a alergias. Panorama Actual Med. 2021; 45(444): 620-630

adversos asociados a la respuesta alérgica al veneno, que pueden manejarse con la administración de antihistamínicos. Aunque la incidencia de los eventos adversos locales es variable según los estudios (6-79% en la fase de inicio y 0-47% en mantenimiento), los mayoritarios son las reacciones inmediatas en el lugar de inyección (urticaria, dolor, eritema, hinchazón, prurito, etc.). Entre las reacciones adversas sistémicas se describen prurito ocular, rinitis, asma y tos, urticaria y angioedema; son menos frecuentes (0-25% en la fase de inicio y 0-16% en mantenimiento) y en su mayoría leves-moderadas, si bien por su severidad sobresale el riesgo de shock anafiláctico, que requeriría tratamiento inmediato con adrenalina.

En vista de lo anterior, los dos nuevos medicamentos no suponen una novedad excepcional en el tratamiento de enfermedades alérgicas desde el punto de vista del mecanismo farmacológico, pero aportan un grado notable de innovación terapéutica por ser las primeras opciones de inmunoterapia desensibilizante para pacientes con alergia debidamente contrastada al veneno de abejas y avispas que sufren reacciones sistémicas o generalizadas (se ha descrito una prevalencia de reacciones alérgicas al veneno de estos insectos en torno al 3% de la población en Europa). Se debe subrayar que no se indican en pacientes con reacciones locales (la mayoría de las personas), aunque sean intensas, ni en reacciones no-mediadas por IgE. Si bien la ruta de administración subcutánea puede conllevar ciertos inconvenientes en términos de adherencia terapéutica (frente a la vía oral o sublingual), la formulación depot –adsorción en hidróxido de aluminio– de los dos medicamentos representa una ventaja potencial, al asociarse con una mejor tolerabilidad local que los extractos acuosos de veneno de himenópteros.

Aspectos fisiopatológicos

La **alergia** se define como un conjunto de reacciones de hipersensibilidad del sistema inmunitario de algunas personas frente a determinadas sustancias (alérgenos) que normalmente son inocuas para el resto, como ciertos alimentos, caspa, pelo de algunos animales, pólenes de diferentes especies vegetales, veneno de insectos, restos o excrementos de ácaros, polvo doméstico, hongos o determinados medicamentos. El sistema inmunitario de la persona alérgica reconoce como extraño cualquiera de estos elementos¹ y pone en marcha una reacción específica para identificar el alérgeno y destruirlo a través de un proceso inflamatorio (Zaragozá *et al.*, 2014).

La alergia es, pues, uno de los cuatro tipos descritos de reacciones de hipersensibilidad (**Tabla 1**), un término que hace referencia a una excesiva o inadecuada respuesta inmunitaria frente a antígenos ambientales, habitualmente no patógenos, pero que en algunas personas causan inflamación tisular y malfuncionamiento orgánico. En definitiva, la alergia no está en el alérgeno, sino en el paciente que tiene una predisposición genética a desarrollar una respuesta exagerada tras el contacto repetido con el alérgeno.

Estos cuatro tipos básicos de mecanismos inmunopatogénicos o reacciones

de hipersensibilidad no actúan, generalmente, de forma independiente para producir daño tisular, sino que varios tipos de lesión suelen estar implicados en un mismo proceso. En cada tipo de reacción de hipersensibilidad participan de forma secuencial diferentes tipos de células y mediadores. Los tipos I a III están mediados por anticuerpos y se distinguen por los diferentes tipos de antígenos reconocidos y las diversas clases de anticuerpo que intervienen. Las reacciones de tipo I están mediadas por IgE, que inducen la activación de los mastocitos, mientras que las de tipo II y III están mediadas por IgG, que se pueden acoplar a mecanismos mediados por el receptor Fc y el complemento en diversos grados, dependiendo del tipo de IgG y de la naturaleza del antígeno implicado. Las reacciones de tipo IV están mediadas por células, generalmente linfocitos T facilitadores (*helper; Th*) o citotóxicos (CTL).

La mayor parte de las **reacciones alérgicas inmediatas** son **reacciones de hipersensibilidad de tipo I**. El antígeno o alérgeno puede ser un agente inhalante transportado por el aire o un antígeno alimentario; también puede proceder de animales o del ambiente profesional u ocupacional. No es diferente del resto de los antígenos convencionales capaces de inducir cualquier otro tipo de reacción inmunológica. La diferencia

consiste en la predisposición genética del individuo a reaccionar con la síntesis de anticuerpos IgE. Esta tendencia, denominada **atopia**, es familiar y está restringida genéticamente en diversos grados de la respuesta. Los procesos atópicos están asociados con valores altos de IgE total y específica en el suero de los pacientes. Cursan con una reacción inmediata al antígeno y ésta es seguida en muchas ocasiones por una reacción tardía (tras varias horas), inflamatoria, con infiltración de eosinófilos y linfocitos T.

Las reacciones alérgicas de tipo I generalmente se desencadenan cuando el antígeno une como un puente a dos moléculas de IgE que están, a su vez, sobre los receptores de las células efectoras, basófilos y mastocitos. La agregación de los receptores pone en marcha una cascada de señales intracelulares que conducen a la liberación de los mediadores (**Figura 1**) y al consiguiente desencadenamiento de los síntomas característicos de la reacción alérgica. En función de su localización, origina manifestaciones tan variables como rinitis alérgica, broncoconstricción o asma bronquial, síntomas digestivos o cutáneos, o anafilaxia generalizada.

En definitiva, la alergia se considera a menudo como un concepto equi-

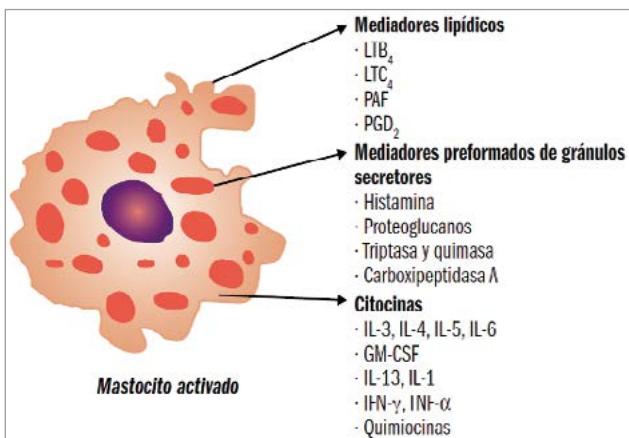
Tabla 1. Tipos de reacciones de hipersensibilidad. CTL: células T citotóxicas.

	Tipo I	Tipo II	Tipo III	Tipo IV		
Reactivo inmunitario	IgE	IgG	IgG	Células Th ₁	Células Th ₂	CTL
Antígeno	Antígeno soluble	Antígeno asociado a células o a matriz	Antígeno soluble	Antígeno soluble	Antígeno soluble	Antígeno asociado a células
Mecanismo efector	Activación de mastocitos	Células FcR+ (fagocitos, células NK)	Células FcR+ Complemento	Activación de macrófagos	Activación de eosinófilos	Citotoxicidad
Ejemplo de reacción de hipersensibilidad	Rinitis alérgica, asma, anafilaxis sistémica	Algunas alergias a fármacos (p. ej., penicilina)	Enfermedad del suero, reacción de Arthus	Dermatitis de contacto, reacción de la tuberculina	Asma crónico, rinitis alérgica crónica	Dermatitis de contacto

1 También se pueden producir respuestas de hipersensibilidad frente a antígenos propios, como es el caso de las enfermedades autoinmunes, o frente a antígenos extraños en reacciones de rechazo a injerto tras un trasplante o en la defensa frente a los tumores.

Figura 1. Mediadores generados por la activación de los mastocitos, dependiente de IgE.

GM-CSF: factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos; IFN: interferón; IL: interleucina; LT: leucotrieno; PAF: factor activador de plaquetas; PG: prostaglandina; TNF: factor de necrosis tumoral.



valente al de la hipersensibilidad de tipo I (reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato mediadas por IgE). La IgE es producida por las células plasmáticas localizadas en los ganglios linfáticos que drenan el sitio de entrada del antígeno o, localmente, en los sitios de las reacciones alérgicas por las células plasmáticas derivadas de los centros germinales en desarrollo en el tejido inflamado. La IgE difiere de otros isótipos de anticuerpo en que se localiza de forma predominante en los tejidos, donde se halla unida a los mastocitos por receptores de superficie de alta afinidad, denominados FcR1. La unión del antígeno a la IgE entrecruza estos receptores, lo que provoca la liberación de mediadores químicos por parte de los mastocitos, que podrían conducir al desarrollo de una reacción de hipersensibilidad de tipo I.

La alergia es la enfermedad crónica más frecuente en Europa y su prevalencia ha ido en aumento durante las últimas décadas, admitiéndose que un 20-30% de la población presenta patología alérgica y un 20% es atópica. Este incremento de la prevalencia de las enfermedades alérgicas en los países industrializados durante las últimas décadas, demostrado mediante estudios epidemiológicos, se achaca fundamentalmente a factores externos ambientales.

Las sustancias desencadenantes, los alérgenos, suelen ser proteínas, a

menudo glicoproteínas o lipoproteínas. Excepcionalmente, algunos hidratos de carbono pueden también generar anticuerpos, funcionar como alérgenos y provocar reacciones alérgicas. El origen de los alérgenos es muy variado (**Tabla 2**).

Desde el punto de vista clínico, las **manifestaciones** de la alergia son diversas, destacando sobre el resto las que se exponen a continuación.

Rinitis alérgica (RA)

Es un estado inflamatorio de la mucosa nasal caracterizado por episodios repetidos de un conjunto variado de síntomas, tales como estornudos, rino-rrea y obstrucción de las fosas nasales; puede asociarse a prurito conjuntival y faríngeo, lagrimo y sinusitis. Es la manifestación alérgica más común, con una incidencia en torno al 20-25% de la población en los países industrializados; alcanza una prevalencia máxima en los últimos años de la infancia y la

adolescencia (si bien puede debutar a los 3-5 años, e incluso ser causa de problemas de aprendizaje y trastornos del sueño en los niños). A pesar de una relevancia progresivamente creciente e interferir de forma notable en la calidad de vida de los pacientes (especialmente en aquellos que padecen RA crónica), es considerada con frecuencia un problema banal porque no pone en riesgo la vida de los pacientes. Se identifican dos formas clínicas: a) RA estacional (~75% de los casos), también llamada polinosis o fiebre del heno, que tiene carácter periódico, coincidiendo sus fases de máxima incidencia con la época de polinización de las especies alérgicas (primavera), especialmente en las horas de mayor polinización (5:00-10:00 h y 19:00-22:00 h); y b) la RA perenne, que varía la gravedad de sus síntomas a lo largo del año, si bien la congestión nasal crónica es generalmente intensa y puede extenderse hacia el oído interno, teniendo como posibles causas: hongos, detergentes, ácaros, látex, maderas, animales de laboratorio, etc.

La RA supone el fracaso de los mecanismos defensivos de la mucosa para eliminar al antígeno. La reacción alérgica se desencadena con la liberación de mediadores químicos que determinan la activación de linfocitos B y maduración de linfocitos T. Así, la liberación

Tabla 2. Principales tipos de alérgenos.

Tipo de alérgeno	Ejemplo
Polen de árboles	Olivero (España), abedul (Centroeuropa)
Polen de plantas herbáceas	Grama
Esporas de hongos	<i>Aspergillus, Alternaria, Penicillium y Cladosporium</i>
Ácaros presentes en el polvo doméstico	<i>Dermatophagoides pteronyssinus, D. farinae, Euroglyphus maynei</i>
Insectos	Cucarachas, polillas
Epitelios o plumas de animales	Perro, gato, aves
Alimentos	Leche de vaca, huevos, pescado, frutas, verduras, frutos secos, mariscos
Picaduras de himenópteros	Abejas, avispas
Alérgenos de origen industrial y profesional	Sales de platino y de níquel, poliuretano
Medicamentos	Penicilina
Colorantes artificiales (alimentos, medicamentos, cosméticos)	Tartrazina

de histamina en la mucosa nasal y en la conjuntiva –y su actuación sobre los receptores H₁ y H₂– da lugar a una vasodilatación de las vérulas poscapilares y edema, que originan los síntomas de obstrucción nasal, estimula los receptores irritativos provocando prurito y estornudos, y la secreción de las células globulares y las glándulas submucosas. Por otro lado, diversas enzimas (por ejemplo, exoglucosidasas y proteasas neutras) facilitan la rotura de la membrana mucosa. Además, la prostaglandina D2 provoca un engrosamiento vascular de la mucosa, mientras que el leucotrieno C4 incrementa la permeabilidad vascular, provocando la formación de un exudado. La emigración quimiotáctica y la activación subsiguiente de eosinófilos, neutrófilos y basófilos hacia la zona en la que se ha producido la desgranulación mastocitaria provoca una mayor liberación de mediadores inflamatorios, que convierten la situación en un proceso autoperpetuante de hiperreactividad nasal crónica.

La RA tiene como comorbilidades típicas la sinusitis, la poliposis nasal, la conjuntivitis, la otitis media con derrame, las infecciones respiratorias de las vías aéreas superiores, etc., y es un factor de riesgo para el asma bronquial. De hecho, asma y RA son procesos que a menudo se solapan, pues implican a los mismos tejidos y participan del mismo proceso inflamatorio. Hasta el 80% de las personas asmáticas tiene RA, y los asmáticos que padecen simultáneamente RA tienen peor evolución, con crisis más graves y mayor necesidad de medicación de rescate. Se ha probado que los pacientes con RA no tratada evolucionan a asma en mayor medida que aquellos que reciben el tratamiento específico para los alérgenos a los que están sensibilizados.

Asma alérgico

Es una enfermedad producida por la inflamación crónica de las vías aéreas (caracterizada por la presencia continua de cantidades crecientes de

linfocitos Th₂, eosinófilos, neutrófilos y otros leucocitos) que se asocia con cambios estructurales variables, y afecta a niños y adultos de todas las edades. Acontece con una hiperreactividad bronquial y obstrucción del flujo de aire, a menudo reversible espontáneamente o con tratamiento. Se suele desencadenar por la activación –inducida por el alérgeno– de los mastocitos submucosos en las vías aéreas bajas, que provoca una rápida broncoconstricción y secreción aumentada de fluido y moco, dificultando la respiración al quedar atrapado el aire inhalado en los pulmones.

Si bien el asma alérgico constituye inicialmente una respuesta contra un alérgeno específico, la inflamación crónica posterior parece perpetuarse incluso en ausencia de una nueva exposición al mismo: las vías aéreas se vuelven hiperactivas y otros factores diferentes a la exposición al antígeno pueden desencadenar los ataques de asma. Por ejemplo, las vías respiratorias de pacientes muestran una respuesta exagerada a agentes irritantes químicos ambientales, como el humo de los cigarrillos o el dióxido de sulfuro; las infecciones víricas o bacterianas del tracto respiratorio pueden exacerbar la enfermedad al inducir una respuesta local dominada por Th₂.

Urticaria y angioedema

El atravesamiento de la piel por una inyección local de pequeñas cantidades de alérgeno en la epidermis y dermis, como la picadura de un insecto, causa por lo general una reacción alérgica localizada. Esta puede expresarse como urticaria, que es una de las dermatosis más frecuentes (prevalencia de 15-20%, mayor en mujeres y tras la adolescencia, con un pico de incidencia entre los 30 y los 40 años) y se caracteriza por la aparición brusca de máculas o pápulas edematosas de tamaño variable, posiblemente agrupadas, con bordes serpiginosos elevados y centros pálidos, bien

circunscritas, y con halo eritematoso; el síntoma principal es el prurito. La distribución de las lesiones urticantes es casi siempre diseminada, con más frecuencia en áreas cubiertas (tronco, nalgas o pecho), y suele resolverse espontáneamente en el curso de unas horas. Se definen con el nombre de “roncha” o “habón” y se deben a un edema localizado en la parte superficial de la dermis.

Sin embargo, cuando se afectan las capas profundas de la piel, incluyendo el tejido celular subcutáneo, se produce angioedema, también llamado *edema angioneurótico* o *edema de Quincke*, que se manifiesta como áreas de edema localizado, que no dejan fóvea y sin prurito. Su localización más frecuente es en la cara, párpados, labios, mucosas, genitales y el dorso de manos y pies. El cuadro clínico puede ir acompañado de síntomas prodrómicos inespecíficos que pueden aparecer horas o días antes; durante el brote de urticaria o angioedema puede observarse también la aparición de fiebre, taquicardia, hipotensión, cefalea, náuseas, vértigo u otra sintomatología más específica que podría orientar a un diagnóstico etiológico.

La urticaria y el angioedema pueden aparecer juntos o por separado y, a pesar de que obedecen al mismo mecanismo, hasta el momento se desconoce el motivo por el que pueden o no coexistir en un mismo episodio². En general, se producen como consecuencia de un aumento de la permeabilidad capilar, que permite la extravasación de proteínas y líquidos plasmáticos, y la consiguiente aparición de edema masivo en la dermis (urticaria) y el tejido subcutáneo (angioedema), en un proceso mediado por numerosas sustancias químicas, de acción rápida, y con escaso efecto inflamatorio. La principal causante del eritema, el edema y el prurito de la urticaria es la histamina procedente de los gránulos de los mastocitos y/o basófilos; en la patogenia del eritema

² Los factores etiológicos implicados en la urticaria son muy numerosos y, en muchas ocasiones, difíciles de precisar, por lo que en un gran porcentaje de los enfermos no es posible determinar de forma fehaciente la causa responsable.

también está implicada la serotonina, que se encuentra en las plaquetas y es liberada por el factor activador de plaquetas (producido por el mastocito). Otras sustancias vasoactivas responsables de la vasodilatación son la bradicinina, la acetilcolina, los metabolitos del ácido araquidónico (prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos), y el sistema del complemento, que produce desgranulación de los mastocitos, y los linfocitos CD4 (en la urticaria crónica).

Dermatitis atópica (DA)

Es una patología que puede iniciarse y finalizar a cualquier edad, en la que los pacientes pueden desarrollar, de forma continuada o intermitente, lesiones de los diversos estadios, o bien desaparecer a partir de cualquiera de ellos. La DA del lactante, la más frecuente, suele empezar hacia los 5 meses de vida, pero puede hacerlo antes. Algunos niños desarrollan lesiones de eccema seborreico, que de forma gradual va adquiriendo el aspecto de la dermatitis o eccema atópico. La localización más habitual es la cara, respetando las zonas alrededor de los ojos, la nariz y la boca, aunque son también frecuentes en el cuero cabelludo, las orejas, el dorso de las manos y las zonas de extensión de las extremidades. Las lesiones suelen ser pápulas o placas eritematosas y edematosas, muchas veces con erosiones, exudación y costras; es raro que se aprecien las vesículas características del eccema. El prurito es un síntoma constante.

La DA infantil suele iniciarse hacia los 2 años y finalizar entre los 7 años y la pubertad. Las lesiones características se observan sobre todo en las flexuras, en especial en los codos y las rodillas, pero pueden aparecer en otras zonas.

En esta fase es más fácil ver lesiones eccematosas con vesículas, pero el intenso prurito hace que rápidamente se transformen en erosiones, con exudación y formación de costras. A partir de la pubertad (menos común), las lesiones típicas son las placas de liquenificación o liquen simple crónico, consistentes en un engrosamiento de la piel, con aumento de su reticulado normal; son consecuencia del raspamiento crónico y es muy frecuente que sobre ellas aparezcan excoriaciones. Se producen mayoritariamente en la nuca, el dorso de las manos y los pies, la cara de flexión de las muñecas y las zonas de extensión de las piernas, coexistiendo a menudo con lesiones de dermatitis flexural, semejantes a las del periodo infantil o con lesiones similares a las de los lactantes.

Anafilaxia

Si un alérgeno se introduce directamente en el torrente sanguíneo o se absorbe rápidamente en el intestino pueden activarse los mastocitos del tejido conectivo que están asociados a los vasos sanguíneos. Esta activación provoca un síndrome muy peligroso denominado anafilaxis sistémica, que se trata de una reacción de hipersensibilidad sistémica que pone en peligro la vida y puede aparecer minutos después de la exposición a la sustancia nociva. Las manifestaciones incluyen: dificultad respiratoria, prurito, urticaria, hinchazón de mucosas, trastornos digestivos (náuseas, vómitos, dolor y diarrea) y colapso vascular. En los casos potencialmente fatales a este síndrome se le denomina **shock anafiláctico**.

A priori, casi cualquier alérgeno puede desencadenar una reacción anafiláctica. Así, es posible su desarrollo si se administran fármacos³ a individuos

que poseen IgE específicas frente a ellos, tras la picadura de un insecto en individuos alérgicos a su veneno o tras la ingestión de algunos alimentos en individuos susceptibles. El síndrome puede ser letal con gran rapidez, pero suele poder controlarse mediante una inyección inmediata de adrenalina, que relaja el músculo liso e inhibe los efectos cardiovasculares de la anafilaxis. La alergia al veneno de himenópteros (especialmente abejas y avispas) también puede causar anafilaxia fatal, ya que la presencia de anticuerpos IgE específicos para veneno de himenópteros es elevada en la población general, aunque solo una parte de estas personas es capaz de desarrollar una reacción sistémica.

TRATAMIENTO

Si bien el tratamiento de los procesos alérgicos puede involucrar el uso de fármacos de diversos grupos (antihistamínicos H₁, broncodilatadores anticolinérgicos, corticoides, adrenalina, descongestivos nasales, cromonas, teofilina, antagonistas de los receptores de leucotrienos, anticuerpos monocionales anti-IgE, inmunomoduladores e inhibidores de la fosfodiesterasa-4), la única terapia que puede modificar el curso natural de dichos procesos, evitando la evolución de la rinitis a asma bronquial o la aparición de las reacciones alérgicas generalizadas y/o sistémicas mediadas por IgE, es la administración de **alérgenos desensibilizantes** (Zaragozá et al., 2014).

Un tratamiento durante 3-5 años, consistente en la administración -a dosis progresivamente crecientes en intervalos regulares de tiempo- de un extracto del alérgeno responsable de

³ La reacción alérgica más frecuente a fármacos es la que se produce frente la penicilina y los antibióticos derivados de ella. En personas con anticuerpos IgE anti-penicilina, su administración parenteral puede causar anafilaxis e incluso la muerte. Esto es debido a que la penicilina actúa como un haptoeno: es una molécula pequeña con un anillo β-lactámico altamente reactivo que reacciona con grupos amino sobre las proteínas del huésped para formar conjugados covalentes. Los péptidos propios, al modificarse por el fármaco, pueden desencadenar una respuesta Th₂ en algunos individuos, de modo que esas células Th₂ activan a las células B, que se unen al fármaco para producir anticuerpos IgE contra el haptoeno: la penicilina y sus derivados actúan como antígeno para las células T. Cuando se inyectan por vía intravenosa a un individuo alérgico, las proteínas modificadas por el fármaco pueden entrecruzarse con las IgE en los mastocitos y desencadenar anafilaxis.

la enfermedad, consigue por lo general inducir la tolerancia necesaria a los alérgenos implicados para controlar la respuesta alérgica, es decir, disminuir el nivel de sensibilización y suprimir los síntomas que ésta causa. Además, evita que la persona afectada aumente su capacidad de respuesta alérgica, sensibilizándose a nuevos alérgenos o progresando a asma bronquial.

Por este motivo, el tratamiento debe comenzarse cuanto antes y sus resultados son más positivos en niños y jóvenes adolescentes. Está indicado en pacientes expuestos a alérgenos "no evitables" y con relevancia en la aparición de sus síntomas alérgicos (rinitis, conjuntivitis y/o asma), siendo necesario, antes de la administración, haber demostrado la sensibilización alérgica tanto por medio de pruebas cutáneas como mediante la determinación en el laboratorio de IgE específica para el alérgeno responsable en el suero del paciente. No obstante, es preciso subrayar que la administración de alérgenos desensibilizantes está contraindicada en algunas situaciones, tales como: enfermedades de origen neoplásico o inmunológico, enfermedades cardiovasculares graves, patologías que contraindiquen el uso de adrenalina (cardiopatía isquémica, hipertiroidismo o hipertensión arterial), tratamientos concomitantes con betabloqueantes (que dificultarían la recuperación en caso de anafilaxia), asma grave o mal controlada, causas que originen un mal cumplimiento terapéutico (trastornos psiquiátricos, dificultades económicas, problemas

laborales o escolares, etc.), o en embarazo (contraindicación relativa).

En líneas generales, los extractos alergénicos son mezclas de proteínas que se obtienen incubando la materia prima natural (por ejemplo, ácaros del polvo doméstico, polenes, hongos *Alternaria* y *Cladosporium*, epitelio de gato) en tampones acuosos, con el fin de reproducir las condiciones en que dicha materia prima interacciona con las mucosas del organismo. La mezcla se purifica mediante filtración y diálisis y posteriormente se comprueba la presencia de todos aquellos alérgenos que se consideran relevantes y que deben encontrarse en los diferentes extractos para que sean útiles en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades alérgicas. Este tratamiento es un complemento a las medidas de evitación del alérgeno y al tratamiento farmacológico.

Para este tipo de terapias se utilizan actualmente dos **vías de administración**, aunque los mecanismos inmunológicos que intervienen son similares en ambos casos. Por un lado, la administración subcutánea del extracto en dosis crecientes es la modalidad estándar, en una pauta preestablecida (fase de iniciación) –generalmente semanal– hasta llegar a la dosis máxima o de mantenimiento, que se repite de forma mensual (fase de mantenimiento); es la preferida para las conocidas como "vacunas individualizadas". La vía subcutánea tiene como principales inconvenientes el riesgo de reacciones adversas graves (rinitis, asma, urti-

caria, y hasta shock anafiláctico, que obligan a interrumpir el tratamiento), las molestias locales originadas por la inyección (prurito, eritema, edema) y la incomodidad que supone acudir periódicamente a un centro médico para recibir el tratamiento.

Como solución a estos problemas se han desarrollado productos de administración por vía sublingual: en España están autorizados tres medicamentos: extractos estandarizado de varias plantas gramíneas (Oralair®) o de solo una de ellas –*Phleum pratense*– (Grazax®), indicados en el tratamiento de la rinitis y la conjuntivitis inducidas por polen de gramíneas en pacientes adultos con síntomas clínicamente relevantes y diagnosticados mediante prueba cutánea de prick positiva y/o test de IgE específica a polen de gramíneas; y el más reciente Acarizax®, un extracto estandarizado de los ácaros del polvo doméstico *Dermatophagoides pteronyssinus* y *D. farinae*, indicado en adultos diagnosticados por historia clínica y prueba positiva de sensibilización a los mismos, que presenten rinitis alérgica y/o asma alérgica. Por esta vía de administración pueden aparecer reacciones adversas locales (prurito bucal o bucolabial, sensación de ardor bucolabial, edema labial o sublingual y efectos gastrointestinales), pero suelen ser leves y autolimitadas, y no obligan a modificar la pauta de administración; las reacciones sistémicas son poco frecuentes y consisten en la reaparición de los síntomas del proceso alérgico o en urticaria.

Acción y mecanismo

Los dos medicamentos objeto del presente artículo representan una inmunoterapia desensibilizante con extractos estandarizados de alérgenos por vía subcutánea. En base a ello, Alutard SQ *Apis mellifera*® ha sido autorizado para su uso en pacientes con una historia clínica documentada de reacciones alérgicas generaliza-

das y/o sistémicas mediadas por IgE debido a la sensibilización al veneno de abeja (*Apis mellifera*), confirmada a través de prueba cutánea de prick y/o prueba intradérmica y/o prueba IgE específica (AEMPS, 2018a). De forma similar, Alutard SQ *Vespula spp.*® se ha aprobado para su uso en pacientes con una historia clínica

documentada de reacciones alérgicas generalizadas y/o sistémicas mediadas por IgE debido a la sensibilización al veneno de avispa (*Vespula spp.*), confirmada a través de prueba cutánea de prick y/o prueba intradérmica y/o prueba IgE específica (AEMPS, 2018a; AEMPS, 2018b).

En ambos casos el órgano diana del efecto farmacodinámico es el sistema inmunitario, con el objetivo de modificar –suprimir– la reacción inflamatoria alérgica que provoca el alérgeno con el que se está tratando al paciente. Los medicamentos que actúan como anticuerpos anti-IgE pueden impedir la unión de la IgE a la superficie de las células cebadas; este efecto daría lugar a la disminución de la formación de complejos antígeno-IgE activados, con la consiguiente supresión de la liberación de mediadores que inducen la aparición de estornudos, sibilancias, prurito, tos y la broncoconstricción inmediata en la fase temprana (Mesa et al., 2019).

De forma general, se acepta que este tipo de inmunoterapia con alérgenos reduce los síntomas de la respuesta inmediata y de la respuesta tardía actuando sobre los mecanismos hu-

morales y celulares involucrados en la inflamación alérgica, a través de tres tipos de efectos:

- La inhibición de la activación y del reclutamiento al órgano diana de células proinflamatorias, como linfocitos T y eosinófilos, y la disminución de la liberación de histamina procedente de los basófilos en sangre periférica (resultado del menor número de basófilos recirculantes).
- Una subsiguiente alteración del patrón de respuesta de las células T alérgeno-específicas, esto es, un cambio pronunciado en la producción de citoquinas Th₂ en favor de las citoquinas Th₁; además, aumenta la síntesis de IL-10, que conduce a la anergia de linfocitos T.
- Modulación de la respuesta de anticuerpos alérgeno-específicos: es-

tudios serológicos empleando tanto el alérgeno incluido en Alutard SQ Apis mellifera (derivado de veneno de abeja) como el incluido en Alutard SQ Vespula spp. (derivado de veneno de avispa) han demostrado un aumento temporal de IgE al comenzar el tratamiento, mientras que hay un incremento sustancial de IgG a largo plazo.

Con estos medicamentos no se han realizados los estudios habituales en animales de farmacodinamia primaria, secundaria y de seguridad, pues no se consideran necesarios dada la especificidad de su acción farmacológica y el hecho de que los humanos hayan estado expuestos de forma natural durante milenios a los alérgenos contenidos en ellos, existiendo amplia experiencia clínica.

Aspectos biológicos

Se trata, respectivamente, de un extracto estandarizado de alérgeno de veneno de abeja (especie *Apis mellifera*) y de un extracto estandarizado de alérgeno de veneno de avispa –constituido por una mezcla de venenos procedentes de las especies *Vespula germanica*, *V. alascensis*, *V. maculifrons*, *V. flavopilosa*, *V. pensylvanica* y *V. squamosa*–, en ambos casos adsorbidos en hidróxido de aluminio hidratado. Los venenos son productos de alto peso molecular y la mayor parte del extracto está constituido por polipéptidos y proteínas, de los cuales se espera que sean metabo-

lizados y degradados a aminoácidos y péptidos más pequeños antes de alcanzar el torrente sanguíneo; no hay evidencias de que los alérgenos sean absorbidos directamente al sistema vascular. La adsorción del alérgeno al hidróxido de aluminio resulta en una liberación lenta del mismo desde el lugar de administración (formulación depot), lo cual reduce la alergenicidad y posiblemente prolongue la estimulación del sistema inmunitario.

La actividad biológica de los medicamentos, expresada en SQ-U/ml, está

relacionada con la concentración de alérgeno. Los distintos viales que componen el tratamiento se distinguen por su diferente color (variable en los dos medicamentos) y numeración. Se puede realizar un tratamiento de escalado de dosis al inicio de 7, 15 o 25 semanas, de modo que cuando se alcanza la dosis de mantenimiento, el intervalo entre inyecciones se aumenta gradualmente (de 1 a 2, 4 y 6 a 8 semanas y, posteriormente, cada 6 a 8 semanas), continuándose el tratamiento de mantenimiento durante 3-5 años.

Eficacia y seguridad clínicas

[Este apartado difiere de lo habitualmente reflejado para otros medicamentos por la limitación de la información disponible, por ejemplo, en la ficha técnica de los medicamentos. La parte de información clínica se basa

en una revisión bibliográfica de los estudios clínicos publicados y de la experiencia poscomercialización]

Habida cuenta de la naturaleza de la potencial amenaza vital que repre-

sentan las reacciones alérgicas a las picaduras de abeja y de avispa, y otros motivos éticos, todos los datos que han permitido contrastar la eficacia y seguridad clínicas de los dos medicamentos proceden de ensayos en los que no

había controles con placebo. No obstante, la evidencia derivada de estudios clínicos es limitada, y los fabricantes recomiendan consultar las guías específicas de inmunoterapia con alérgenos⁴ para definir el régimen de administración óptimo y la duración de la terapia, así como el uso de biomarcadores.

Los estudios realizados a lo largo de las últimas tres décadas, con una duración de hasta 5 años, han demostrado una elevada eficacia clínica tanto para Alutard SQ Apis mellifera® como para Alutard SQ Vespa spp.®. Así, tras el tratamiento con los dos fármacos, la proporción de pacientes que no sufrió una reacción alérgica sistémica debida a la picadura –bien picadura fortuita o tras una prueba hospitalaria de re-picadura– fue consistentemente superior al 80%, demostrándose cambios uniformes en los niveles de IgE e IgG₄.

La tasa de protección –en pruebas hospitalarias de re-picadura– con el tratamiento de Alutard SQ Apis mellifera® durante 6 a 12 meses fue elevada en términos de proporción de pacientes sensibilizados que toleraron otra picadura de abeja sin sufrir una reacción alérgica sistémica: en concreto, 25 de los 30 pacientes tratados en un ensayo (Rueff et al., 2004). Por otro lado, la tasa de protección en el caso de un tratamiento de 4 meses a 3 años con Alutard SQ Vespa spp.® fue también alta tras la realización de pruebas hospitalarias de re-picadura o de picaduras fortuitas, con un importante porcentaje de pacientes sensibilizados que toleraron

otra picadura sin sufrir una reacción sistémica: 52 de un total de 56 pacientes tratados en 3 ensayos clínicos (Malling et al., 1985; Mosbech et al., 1986; Oude Elberink HNG et al., 2007).

En relación con la seguridad, el perfil es en general favorable para ambos medicamentos. Las reacciones adversas que surgen durante el tratamiento son debidas a una reacción inmunitaria local o sistémica al veneno de abeja o de avispa, bien de tipo inmediato (hasta 30 min después de la inyección) o bien de tipo tardío (en las primeras 24 h). Dada la limitación de los datos clínicos, no se puede estimar adecuadamente la frecuencia de aparición de cada una de ellas. Los eventos adversos mayoritarios relacionados con la administración son las reacciones locales en el lugar de inyección (por ejemplo, urticaria, decoloración, dolor, eritema, hinchazón difusa, prurito, nódulos subcutáneos, etc.), posiblemente favorecidas por el contenido en aluminio, que suelen aparecer de forma inmediata, pero pueden persistir tras 6 h, pudiendo tratarse con antihistamínicos si fuera necesario. Su incidencia puede variar –según la descripción en la literatura– entre el 6% y el 79% en la fase de inicio y del 0 al 47% en la fase de mantenimiento.

Respecto a las reacciones sistémicas, la mayoría suelen ser leves-moderadas y también pueden manejarse con éxito mediante la administración de antihistamínicos. Con una frecuencia descrita desde el 0 al 25% en la fase de

inicio y hasta el 16% en el tratamiento de mantenimiento, la más grave es sin duda la aparición de shock anafiláctico a los pocos minutos tras la exposición al alérgeno; es potencialmente mortal y requiere tratamiento inmediato, por ejemplo, con adrenalina. También pueden aparecer otros eventos relacionados con la propia reacción alérgica del paciente al alérgeno, no limitándose a los siguientes: prurito ocular, asma, tos, sibilancias y disnea, urticaria o angioedema en diversas localizaciones (como la cara), rinitis, estornudos, cefalea o exacerbación de una dermatitis atópica, entre otras.

En todo caso, a fin de evaluar y minimizar las reacciones adversas a un alérgeno específico, si un paciente estuviera en tratamiento concomitante con más de un alérgeno, es recomendable administrar las inyecciones en diferentes zonas del brazo y espaciarlas por un intervalo de unos 30 min. El día de la inyección se debe evitar el ejercicio físico, los baños calientes y el alcohol, factores que podrían aumentar el riesgo de una reacción anafiláctica. Y, en caso de reacciones adversas graves durante la fase de inicio, se debe considerar una dosis menor a la dosis máxima recomendada en el mantenimiento. Los datos clínicos disponibles en población pediátrica son aún más limitados, no permitiendo sacar conclusiones sólidas sobre el balance beneficio-riesgo de la inmunoterapia con estos dos medicamentos a base de veneno de himenópteros en niños menores de 5 años.

Aspectos innovadores

Alutard SQ Apis mellifera® y Alutard SQ Vespa spp.® son dos medicamentos a base de extractos estandarizados de alérgenos de veneno de abeja y avispa, respectivamente, que representan una nueva inmunoterapia

desensibilizante que pretende reducir los síntomas de la respuesta inmunitaria inmediata y tardía actuando sobre los mecanismos humorales y celulares de la inflamación alérgica. Se ha planteado que median la modu-

lación de la respuesta de anticuerpos alérgeno-específicos, la disminución en el reclutamiento y activación de células proinflamatorias y los cambios en el patrón de respuesta de las células T alérgeno-específicas (hacia

⁴ Entre las principales guías de práctica clínica se pueden destacar las siguientes:

- La Guía Farmacoterapéutica de Inmunoterapia, elaborada por el Comité de Inmunoterapia de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC), disponible en: <https://www.seaic.org/inicio/guia-farmacoterapeutica-de-inmunoterapia>

Th₂). En base a ello, los medicamentos han sido autorizado para su administración por vía subcutánea en pacientes con historia clínica documentada de reacciones alérgicas generalizadas y/o sistémicas mediadas por IgE – confirmada por prueba cutánea de prick y/o prueba intradérmica y/o prueba IgE específica– debidas a la sensibilización al veneno de abeja (*Apis mellifera*) y de avispa (*Vespa spp.*), respectivamente.

Es preciso destacar el hecho de que, en la mayoría de las personas, la picadura de himenópteros provoca solamente una reacción inflamatoria transitoria y local (dolor, enrojecimiento e hinchazón). No obstante, se ha descrito que la prevalencia de reacciones alérgicas a las picaduras –al veneno– de dichos insectos es de aproximadamente el 3% en la población general de Europa y Estados Unidos (Antonicelli et al., 2002), una proporción nada desdeñable. Los pacientes alérgicos al veneno de himenópteros sufren una morbilidad y mortalidad significativas, con una importante afectación de la calidad de vida: interfiere sustancialmente en su actividad diaria por el temor a sufrir picaduras.

Así, la potencial amenaza vital que representan esas reacciones alérgicas y otros motivos éticos han impedido la realización de estudios específicos controlados por placebo. Si bien la evidencia de eficacia clínica derivada

de ensayos clínicos es limitada para ambos medicamentos, su autorización por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios se ha visto sustentada por la literatura científica de estudios con hasta 5 años de duración, que, en tratamientos de hasta 1 año con el veneno de abeja y hasta 3 años con veneno de avispa, han permitido contrastar adecuadamente tasas de protección superiores al 80%; o sea, esa amplia proporción de pacientes no sufrió manifestaciones clínicas de reacción alérgica sistémica como consecuencia de una picadura, bien fortuita en el medio natural o bien tras una prueba hospitalaria de re-picadura.

Se trata, además, de medicamentos con una relativa buena tolerabilidad, gracias fundamentalmente a la pauta de administración con dosis crecientes de alérgeno. El perfil toxicológico se caracteriza por eventos adversos asociados a la respuesta inmunitaria –alérgica– al veneno. Aunque la incidencia de los eventos adversos locales es variable según los estudios consultados (6-79% en la fase de inicio y 0-47% en la de mantenimiento), los mayoritarios con el tratamiento son las reacciones en el lugar de inyección (urticaria, dolor, eritema, hinchazón, prurito, etc.), que aparecen en torno a 30 min tras la inyección, pudiendo manejarse fácilmente con antihistamínicos. Entre las reacciones adversas sistémicas se describen prurito ocular, rinitis, asma

y tos, urticaria y angioedema; son menos frecuentes (0-25% en la fase de inicio y 0-16% en mantenimiento), en su mayoría leves-moderadas y también manejables con antihistamínicos. Por su severidad destaca el riesgo de shock anafiláctico a los pocos minutos tras la exposición al alérgeno, que requeriría tratamiento inmediato con adrenalina.

En definitiva, los dos nuevos medicamentos no suponen, desde el punto de vista de mecanismo farmacológico, una novedad excepcional en el tratamiento de enfermedades alérgicas, pero aportan un grado notable de innovación terapéutica por ser las primeras opciones de inmunoterapia desensibilizante para pacientes con alergia debidamente contrastada al veneno de abejas y avispas que sufren reacciones sistémicas o generalizadas. Se debe subrayar que no se indican en pacientes con reacciones locales, aunque sean intensas, ni en reacciones no-mediadas por IgE. Si bien la ruta de administración subcutánea puede conllevar ciertos inconvenientes en términos de adherencia terapéutica (frente a la vía oral o sublingual), la formulación depot (adsorción en hidróxido de aluminio) de los dos medicamentos representa una ventaja potencial, pues se ha probado que se asocian con una mejor tolerabilidad local que los extractos acuosos de veneno de himenópteros (Alessandrini et al., 2006).

Valoración

Alérgeno de veneno de abeja

▼ Alutard SQ Apis mellifera® (ALK Abelló)

Grupo Terapéutico (ATC): V01AA07 – Extractos alergénicos. Insectos.

Indicaciones autorizadas: Inmunoterapia con alérgenos para pacientes con una historia clínica documentada de reacciones alérgicas generalizadas y/o sistémicas mediadas por IgE debido a la sensibilización al veneno de abeja (*Apis mellifera*), confirmada a través de prueba cutánea de prick y/o prueba intradérmica y/o prueba IgE específica

INNOVACIÓN MODERADA (**)

Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.

Alérgeno de veneno de avispa

▼ Alutard SQ *Vespula spp.*® (ALK Abelló)

Grupo Terapéutico (ATC): V01AA07 – Extractos alergénicos. Insectos.

Indicaciones autorizadas: Inmunoterapia con alérgenos para pacientes con una historia clínica documentada de reacciones alérgicas generalizadas y/o sistémicas mediadas por IgE debido a la sensibilización al veneno de avispa (*Vespula spp.*), confirmada a través de prueba cutánea de prick y/o prueba intradérmica y/o prueba IgE específica.

INNOVACIÓN MODERADA (**)

Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.

Fármacos relacionados registrados en España

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
Extracto alergénico de <i>Dermatophagoides</i>	Acarizax	ALK Abelló	2016
Polen de gramíneas	Oralair	Stalergenes Iberica	2011
Polen de <i>Phleum pratense</i>	Grazax	ALK Abelló	2009

Bibliografía

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Ficha técnica Alutard SQ Apis mellifera® (alérgeno de veneno de abeja). 2018a. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/82856/FT_82856.pdf.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Ficha técnica Alutard SQ Vespuia spp.® (alérgeno de veneno de avispa). 2018b. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/82858/FT_82858.pdf.

Alessandrini AE, Berra D, Rizzini FL, Mauro M, Melchiorre A, Rossi F et al.

Flexible approaches in the design of subcutaneous immunotherapy protocols for Hymenoptera venom allergy. Ann Allergy Asthma Immunol. 2006; 97(1): 92-7. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)61376-2.

Antonicelli L, Bilo MB, Bonifazi F. Epidemiology of Hymenoptera allergy.

Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2002; 2: 341-6.

Malling HJ, Djurup R, Sondergaard I, Weeke B. Clustered immunotherapy with Yellow Jacket venom. Evaluation of the influence of time interval on in vivo and in vitro parameters. Allergy. 1985; 40: 373-83.

Mesa del Castillo M, Martínez-Cañavate AM, Tortajada-Girbés M. Inmu-

noterapia específica con alérgenos inhalantes en alergia respiratoria.

Protoc diagn ter pediatr. 2019; 2: 87-102.

Mosbech H, Malling HJ, Biering I, Bowadt H, Soborg M, Weeke B et al.

Immunotherapy with yellow jacket venom. A comparative study including three different extracts, one adsorbed to aluminium hydroxide and two unmodified. Allergy. 1986; 41: 95-103.

Oude Elberink HNG, Kleinjans HA, de Groot H. Comparison of a modified yellow jacket venom extract (allergoid) with conventional yellow jacket venom (aluminum hydroxide bounded) for the treatment of yellow jacket allergy by sting challenges. J Allergy Clin Immunol. 2007; 119: S32.

Rüeff F, Wolf H, Schnitker J, Ring J, Przybilla B. Specific immunotherapy in honeybee venom allergy: a comparative study using aqueous and aluminium hydroxide adsorbed preparations. Allergy. 2004; 59(6): 589-95.

Zaragozá García F, Villaescusa Castillo L. Farmacología y terapéutica de los procesos alérgicos. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos de los aparatos respiratorio, osteomuscular y genitourinario*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2014; pp. 45-74.

#StopAgresiones

Nace el Observatorio de Agresiones a Farmacéuticos

Amenazas verbales por negarse a dispensar un fármaco sin receta, acoso en redes sociales, intimidaciones, agresiones, robos...

No lo silencies y notifícalo.

¡Accede desde aquí!



<https://n9.cl/c5szf>