

## Immunoterapia *cluster* con extracto *depot* de *Dermatophagoides pteronyssinus*: estudio prospectivo de tolerancia

C. Vidal, L. Fernández-Távora<sup>a</sup>, C. Moreno<sup>b</sup>, P. Guardia<sup>c</sup>

Unidades de Alergia del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, <sup>a</sup>C.P.S. Virgen de la Cinta (Huelva),  
<sup>b</sup>Hospital General Reina Sofía (Córdoba) y <sup>c</sup>Hospital Universitario Virgen de la Macarena (Sevilla)

**Fundamento:** Comprobar la tolerancia clínica de un extracto *depot* de *Dermatophagoides pteronyssinus* (Alutard SQ, ALK-Abelló, Madrid) administrado, durante su fase de iniciación, según una pauta *cluster*.

**Métodos:** Se incluyeron 67 pacientes diagnosticados de alergia respiratoria a *Dermatophagoides pteronyssinus*. El esquema de tratamiento consistió en 10 inyecciones repartidas en 4 sesiones (3 dosis los primeros dos días y 2 dosis los dos últimos, con una semana de intervalo entre cada sesión de tratamiento). El tiempo de espera después de cada dosis fue de 30 minutos. La dosis de mantenimiento de 0,8 ml. del vial 4 (100,000 SQ-U/ml) se alcanzó el día 21 y se repitió a los 15 días y, posteriormente, durante la fase de mantenimiento, una vez al mes.

**Resultados:** Se administraron 683 dosis y todos los pacientes alcanzaron la dosis de mantenimiento. La frecuencia de reacciones sistémicas por dosis administrada fue del 0,87%. Todas las reacciones aparecieron tras la inyección de dosis del vial más concentrado (vial 4) y respondieron adecuadamente al tratamiento. No se registró ninguna reacción grave o shock anafiláctico. No se detectaron diferencias significativas entre la frecuencia o gravedad de las reacciones en los pacientes diagnosticados de asma bronquial o de rinitis.

**Conclusión:** La tolerancia de la pauta *cluster* ensayada con un extracto *depot* de *Dermatophagoides pteronyssinus* es buena y podría utilizarse para reducir la duración de la fase de iniciación de la inmunoterapia.

**PALABRAS CLAVE:** Inmunoterapia / Pauta *Cluster* / Tolerancia / *Dermatophagoides pteronyssinus*.

## Cluster Immunotherapy with *Dermatophagoides pteronyssinus* depot extract: a prospective tolerance study

**Background:** To assess the clinical tolerance of a depot extract of *Dermatophagoides pteronyssinus* (Alutard SQ, ALK-Abelló, Madrid) administered during its starting phase following a cluster schedule.

**Methods:** A total of 67 patients with the diagnosis of respiratory allergy to *Dermatophagoides pteronyssinus* were included. The therapeutic schedule consisted of 10 injections given in four sessions (three doses on the first 2 days and two doses on the last 2 days, with a week interval between each treatment session). The waiting time after each dose was 30 minutes. The maintenance dose of 0.8 ml of the vial no. 4 (100 000 SQ-U/ml) was reached on day 21 and repeated after 15 days and once a month, thereafter, during the maintenance phase.

**Results:** A total of 683 doses were administered and maintenance doses were attained in all patients. The occurrence of systemic reactions per dose given was 0.87%. All reactions developed after injection of the most concentrated dose (vial no. 4) and were successfully treated. No case of anaphylactic shock nor other type of life-threatening reaction was recorded. There were no statistically significant differences in the occurrence or severity of reactions between asthma patients and patients with rhinitis.

**Conclusion:** The cluster schedule tested with a depot extract of *Dermatophagoides pteronyssinus* showed a good tolerance, so that it may be used to reduce the duration of immunotherapy starting phase.

**KEY WORDS:** Immunotherapy / Cluster schedule / Tolerance / *Dermatophagoides pteronyssinus*.

La eficacia clínica de la inmunoterapia específica con extractos alérgicos de alta calidad está bien documentada<sup>1</sup>; sin embargo, uno de los

inconvenientes que presenta es la posibilidad de inducir reacciones adversas, por lo que son necesarios estudios de tolerancia<sup>2</sup>. En general, las

reacciones más graves se presentan durante la fase de incremento de dosis o fase de iniciación y son menos probables durante el período de mantenimiento. En este sentido, parecería recomendable el empleo de pautas lentas o convencionales de inmunoterapia, con pequeños incrementos semanales de dosis durante la fase de iniciación, al asociarse con un menor número y gravedad de reacciones adversas<sup>3</sup>. Por el contrario, está bien demostrada la seguridad de las pautas rápidas de iniciación que emplean extractos hiposensibilizantes de veneno de himenóptero que alcanzan la dosis de mantenimiento en muy pocos días consecutivos<sup>4</sup>. Las llamadas pautas *cluster*, cuya traducción al español correspondería a «arracimada» o «agrupada», en las que se administran varias dosis del extracto en un mismo día, con un intervalo de una a tres semanas entre dos sesiones consecutivas de tratamiento, se presentan como una alternativa intermedia entre las pautas convencionales y las rápidas y consiguen disminuir el tiempo que se emplea en alcanzar una dosis de mantenimiento apropiada. Hasta la actualidad, la mayoría de los extractos utilizados con este propósito han sido los acuosos<sup>5</sup>. El único trabajo realizado hasta la actualidad con extractos *depot* para aplicación en pauta *cluster* corresponde a Nielssen et al.<sup>6</sup>; en concreto, estos autores comprobaron la tolerancia de extractos *depot* de pólenes de *Phleum pratense* y *Betula verrucosa* en una pauta *cluster* de 7 semanas de duración. El presente estudio se diseñó para comprobar la tolerancia clínica de un extracto *depot* estandarizado biológicamente de *Dermatophagoides pteronyssinus* administrado según una pauta *cluster*.

## PACIENTES Y METODOS

### Pacientes

Se incluyeron 67 pacientes, 32 varones y 35 mujeres (edad media 18,3±9,1 años, intervalo 5-59 años) con alergia respiratoria a *Dermatophagoides pteronyssinus* procedentes de las Unidades de Alergia de Huelva (n=33), Córdoba (n=11) y Santiago de Compostela (n=23). Todos los pacientes tenían prueba cutánea positiva en *prick* (diámetro de la pápula superior a 3 mm respecto al control de suero salino) e IgE específica en suero (Farmacia

**Tabla I.** Esquema de tratamiento (pauta *cluster*)

| Día | Vial (SQ-U/ml) | Volumen inyectado (ml) |
|-----|----------------|------------------------|
| 0   | 2 (1.000)      | 0,2; 0,4; 0,8          |
| 7   | 3 (10.000)     | 0,2; 0,4; 0,8          |
| 14  | 4 (100.000)    | 0,1; 0,2               |
| 21  | 4 (100.000)    | 0,4; 0,4               |

CAP System) positiva frente a *Dermatophagoides pteronyssinus*; cincuenta y siete (85%) estaban diagnosticados de asma bronquial leve o moderada y 10 (15%) de rinitis perenne intensa de, al menos, un año de evolución. En todos los pacientes estaba indicada la inmunoterapia, de acuerdo con los criterios del Subcomité de Inmunoterapia de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI)<sup>2</sup>. A todos ellos se les administró tratamiento farmacológico para conseguir la estabilización clínica de sus síntomas antes y durante la fase de incremento de dosis; así, los pacientes con asma leve recibieron terbutalina o salbutamol inhalado a demanda, en los casos de asma moderada se añadió budesonida inhalada 2 veces al día y los pacientes con rinitis se trataron con budesonida tópica nasal y antihistamínicos por vía oral. Se les solicitó el consentimiento para su inclusión en el estudio.

### Inmunoterapia específica

Se utilizó un extracto *depot* de *Dermatophagoides pteronyssinus*, adsorbido en hidróxido de aluminio (Alutard SQ, ALK-Abelló, Madrid), estandarizado biológicamente (SQ-U). La primera dosis administrada fue de 200 SQ-U, correspondiente a 0,2 ml. del vial 2 (1000 SQ-U/ml); el vial 1 no se empleó en el tratamiento (Tabla I). Cada dosis fue administrada por personal de enfermería entrenado o por los propios investigadores que participaron en el estudio. Los pacientes recibieron las dosis a intervalos de 30 minutos y permanecieron bajo observación durante, al menos, 30 minutos después de cada inyección. Las reacciones adversas se clasificaron de acuerdo con los criterios de la EAACI<sup>2</sup>. Las modificaciones en el esquema de tratamiento se realizaron en caso de aparecer alguna reacción sistémica; cuando ello ocurría, se retrocedía hasta la dosis previa tolerada sin problemas por los pacientes.

### Análisis estadístico

El estudio estadístico se realizó mediante el programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences)

**Tabla II.** Frecuencia de reacciones adversas según el diagnóstico

|                        | Rinitis | Asma bronquial | p  |
|------------------------|---------|----------------|----|
| Reacción sistémica     |         |                |    |
| Por paciente           | 0/10    | 8/57           | NS |
| Por dosis administrada | 0/102   | 10/581         | NS |
| Reacción local         |         |                |    |
| Por paciente           | 0/10    | 4/57           | NS |
| Por dosis administrada | 0/102   | 4/581          | NS |

Resultados expresados en n.º de reacciones adversas/n.º de pacientes o de dosis administrada. NS: diferencias no significativas.

en entorno Windows. Se empleó el test exacto de Fisher y la prueba t de Student con 2 colas para evaluar variables discretas y continuas, respectivamente.

## RESULTADOS

Se administraron 683 inyecciones. Se registraron 10 reacciones adversas (1,5%) en 8 pacientes; seis de ellas fueron sistémicas (cuatro de grado 2 y dos de grado 3) y aparecieron en 4 pacientes. No se presentó ningún caso de anafilaxia severa (grado 4). La frecuencia de reacciones sistémicas por dosis administrada fue del 0,87%. Todas las reacciones sistémicas se presentaron durante la administración de dosis del vial 4 y ninguna de ellas se precedió de una reacción local aumentada inmediata o tardía.

Todas las reacciones excepto una (83%) fueron inmediatas (aparecieron durante los primeros 30 minutos de espera). La excepción fue un niño de 8 años de edad, diagnosticado de asma bronquial moderada, que presentó una crisis de broncospasmo 2 horas después de la administración de las últimas dosis (día 21). No obstante, respondió adecuadamente a la inhalación de salbutamol y se recuperó en 30 minutos.

Sesenta y dos pacientes (92,5%) alcanzaron la dosis de mantenimiento después de 10 inyecciones. Cuatro pacientes necesitaron 12 inyecciones, por haber presentado una reacción sistémica en 3 casos y una reacción local aumentada (12 cm), dolorosa, en el otro. Tan sólo un paciente (1,5%) requirió más de 6 semanas (15 inyecciones) para alcanzar la dosis de mantenimiento; se trataba de una mujer de 20 años de edad, diagnosticada de asma bronquial leve, que presentó urticaria generalizada tras la inyección de 0,4 ml del vial 4 en tres

ocasiones consecutivas. A pesar de que ninguno de los pacientes diagnosticados de rinitis presentó reacción local importante o reacción sistémica, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia o en la gravedad de las reacciones adversas entre los pacientes con rinitis o asma bronquial (Tabla II). De la misma forma, no se observaron diferencias significativas entre los pacientes que presentaron algún tipo de reacción y los que toleraron perfectamente el extracto respecto al sexo (3 varones/5 mujeres frente a 29 varones/30 mujeres;  $p = \text{NS}$ ) o la edad ( $21,7 \pm 10,6$  frente a  $17,8 \pm 8,9$  años,  $p = \text{NS}$ ).

## DISCUSION

Los resultados obtenidos en este estudio, en el que se ha empleado un extracto *depot* estandarizado biológicamente de *Dermatophagoides pteronyssinus*, sugieren que la pauta *cluster* ensayada es bien tolerada. La frecuencia de reacciones sistémicas respecto al número total de dosis administradas es del 0,87% y se presentó en el 7,5% de los pacientes, siempre tras la administración de dosis del vial 4 (100.000 SQ-U/ml). No se detectaron reacciones adversas tras la inyección de la dosis correspondientes a los viales 2 y 3. Las reacciones fueron moderadas y respondieron al tratamiento de forma rápida y completa. No se registró ningún caso de shock anafiláctico.

Aunque los estudios de inmunoterapia publicados hasta la actualidad son difíciles de comparar debido a diferencias en la composición de los extractos alérgicos, al esquema de tratamiento e, incluso, al grado de la enfermedad de los pacientes estudiados, los resultados del presente trabajo se pueden equiparar a otros comunicados con pautas convencionales, que teóricamente se asocian a una menor frecuencia de reacciones adversas. Así, Olaguibel et al.<sup>7</sup> observaron que, durante la fase de incremento de dosis, la frecuencia de reacciones sistémicas fue del 4,8% tras la administración del vial 3 de un extracto *depot* de *Dermatophagoides pteronyssinus* (0,4-3,2 µg/Dp1). Al aumentar las dosis (vial 4, 4-16 µg/Dp1), el número de reacciones sistémicas se incrementó considerablemente (26,4%); sin embargo, estos últimos resultados no son comparables a los aquí expuestos, ya que el estudio de estos autores se había diseñado con la

intención de alcanzar la máxima dosis tolerada lo que, ya por definición, se asocia a un incremento en la frecuencia de reacciones.

Por su parte, González de la Cuesta et al.<sup>8</sup> observaron un 0,39% de reacciones sistémicas en un estudio de monitorización de la seguridad de la inmunoterapia con un extracto de *Dermatophagoides pteronyssinus* administrado según una pauta convencional, con una dosis semanal hasta un total de 15 semanas. Estos resultados son similares a los comunicados por Tabar et al.<sup>9</sup> (0,54% de reacciones sistémicas), autores que utilizaron el mismo extracto y una pauta similar.

Hasta la actualidad, los extractos que se han empleado para su administración en pautas de tipo *rush* o *cluster*, fueron los acuosos. La razón de ello estriba en su mayor rapidez de absorción, que permitiría detectar de forma temprana las reacciones adversas, las cuales aparecerían siempre durante el período de observación<sup>2, 10</sup>. Sin embargo, se ha demostrado que el tiempo de presentación de la mayoría de las reacciones durante la inmunoterapia ocurren en los primeros 15 a 20 minutos tras la inyección, con independencia del tipo de extracto o de la pauta de administración empleados<sup>11</sup>. Este hecho, unido a la mayor estabilidad que aportan los extractos *depot*<sup>2</sup>, son los que nos decidieron a utilizar este tipo de presentación. Nielsen et al.<sup>6</sup> realizaron un estudio a doble ciego, controlado con placebo, en el que comprobaron la tolerancia de extractos *depot* de pólenes de *Betula verrucosa* o *Phleum pratense* administrados en pauta *cluster*, con o sin premedicación. El esquema de tratamiento que utilizaron fue de 7 semanas, tres más que el empleado en el presente estudio. Siete pacientes de un total de 45 (33%) presentaron reacciones sistémicas cuando no se empleó premedicación. El porcentaje de reacciones sistémicas por dosis administrada fue del 9,5% en esta situación. Se observó, pues, una frecuencia de reacciones adversas mucho más elevada que la detectada en nuestros pacientes con un extracto de *Dermatophagoides pteronyssinus* y con una pauta más rápida. Es lógico pensar que la diferencia de frecuencia de reacciones detectada sea debida a la propia composición del extracto, pues, en general, los extractos de pólenes desencadenan un mayor número de reacciones tanto en ésta como en otros tipos de pautas<sup>12</sup>.

En 1992, Stewart y Lockett<sup>11</sup> llegaron a la conclusión de que el asma inestable (el asma en sí

mismo) se debía considerar un factor de riesgo para el desarrollo de reacciones sistémicas durante la inmunoterapia. En el presente estudio, no se han detectado diferencias significativas en cuanto al número de reacciones que presentaron los pacientes diagnosticados de asma bronquial o aquellos que, únicamente, tenían rinitis. Un hecho a considerar, es que los pacientes incluidos en el estudio se estabilizaron clínicamente antes y durante la fase de iniciación de la inmunoterapia, lo que facilita una mejor tolerancia de este tratamiento. Coincidimos con la EAACI que inmunoterapia y tratamiento farmacológico son medidas complementarias en la estrategia de tratamiento de las enfermedades alérgicas y la forma de conseguir los mejores resultados para el paciente<sup>2</sup>.

La pauta *cluster* ensayada con un extracto *depot* de *Dermatophagoides pteronyssinus* es segura y tiene la ventaja de acortar considerablemente la duración de la fase de iniciación de la inmunoterapia. No obstante, esta forma de administrar el tratamiento debe realizarse en Unidades especializadas de Alergia y no en Atención Primaria, a donde posteriormente se remitiría el paciente para la administración de las correspondientes dosis de mantenimiento. En este sentido, Tinkelman et al.<sup>13</sup> comprobaron que la adherencia al tratamiento aumenta cuando se administra en Unidades de Inmunoterapia, hecho corroborado en el presente estudio, ya que ningún paciente abandonó la inmunoterapia en esta fase el tratamiento.

## BIBLIOGRAFIA

1. Abramson, M. J.; Puy, R. M.; Weiner, J. M.: Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 969-74.
2. Malling, H. J.; Weeke, B.: EAACI Immunotherapy position papers. *Allergy* 1993; 48 (Suppl. 14): 9-35.
3. Hejjaoui, A.; Dhivert, H.; Michel, F. B.; Bousquet, J.: Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. IV. Systemic reactions according to the immunotherapy schedule. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 473-9.
4. Laurent, J.; Smiejan, J. M.; Bloch-Morot, E.; Herman, D.: Safety of hymenoptera venom *rush* immunotherapy. *Allergy* 1997; 52: 94-6.
5. Fernández-Távora, L.; García, D.: Inmunoterapia *cluster* con extractos de pólenes: estudios de tole-

- rancia, cambios inmunológicos y eficacia clínica. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1991; 6 (Supl. 1): 69-74.
6. Nielsen, L.; Johnsen, C. R.; Mosbech, H.; Poulsen, L. K.; Malling, H. J.: Antihistamine premedication in specific *cluster* immunotherapy: a double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 1207-13.
  7. Olaguibel, J. M.; Tabar, A. I.; García Figueroa, B. E.; Cortés, C.: Immunotherapy with standardized extract of *Dermatophagoides pteronyssinus* in bronchial asthma: a dose-titration study. *Allergy* 1997; 52: 168-78.
  8. González de la Cuesta, C.; Feijoo, R.; Rico, P.: A prospective safety-monitoring study of immunotherapy in mite-allergy patients with mass-unit-standardized extract. *Allergy* 1997; 52: 580-3.
  9. Tabar, A. I.; García, B. E.; Rodríguez, A.; Olaguibel, J. M.; Muro, M. D.; Quirce, S.: A prospective safety-monitoring study of immunotherapy with biologically standardized extracts. *Allergy* 1993; 48: 450-3.
  10. Ewan, P. W.: Allergen immunotherapy. *Curr Opin Immunol* 1989; 1: 672-8.
  11. Stewart, E.; Lockey, R. F.: Systemic from allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 567-78.
  12. Greenberg, M. A.; Kaufman, C. R.; González, G. E.; Rosenblatt, C. D.; Smith, L. J.; Summers, R. J.: Late and immediate systemic-allergic reactions immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77: 865-70.
  13. Tinkelman, D.; Smith, F.; Cole, W. Q.; Silk, H. J.: Compliance with an allergen immunotherapy regime. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 74: 241-6.

Dra. C. Vidal  
 Unidad de Alergia  
 Complejo Hospitalario Universitario de Santiago  
 Hospital de Conxo  
 Rúa Ramón Baltar, s/n  
 15076 Santiago de Compostela