

Actualizaciones

El Médico

Tratamiento de la alergia respiratoria con inmunoterapia con alérgenos por vía sublingual

Dr. Albert Roger
Director Unidad de Alergia
Hospital Universitario Germans
Trias i Pujol (Badalona)



Comisión de Formación Continuada
de las Profesiones Sanitarias de
la Comunidad de Madrid

Actividad acreditada por la Comisión Nacional de Formación
Continuada del Sistema Nacional de Salud con

3,8 créditos

saned.
GRUPO

© SANED 2015

Reservados todos los derechos.

Ninguna parte de esta publicación podrá ser reproducida, almacenada o transmitida en cualquier forma ni por cualquier procedimiento electrónico, mecánico, de fotocopia, de registro o de otro tipo, sin el permiso de los editores.

Sanidad y Ediciones, S. L.

Capitán Haya, 60. 28020 Madrid. Tel: 91 749 95 00

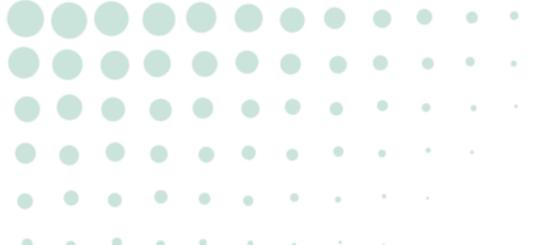
Fax: 91 749 95 01.

Antón Fortuny, 14-16. Edificio B, 2º - 2º. 08950

Espluges de Llobregat (Barcelona). Tel: 93 320 93 30

Fax: 93 473 75 41. gruposaned@gruposaned.com

Soporte Válido: SVR



Tratamiento de la alergia respiratoria con inmunoterapia con alérgenos por vía sublingual

Dr. Albert Roger

*Director Unidad de Alergia
Hospital Universitario Germans Trias i Pujol
(Badalona)*

INTRODUCCIÓN

Hasta finales del siglo XX, la vía subcutánea era la modalidad estándar para la administración de inmunoterapia específica con alérgenos (ITE). Múltiples estudios doble ciego controlados con placebo confirman su eficacia para el tratamiento de la rinitis o el asma alérgico. La inmunoterapia subcutánea (ITSC) también reduce el desarrollo de nuevas sensibilizaciones en pacientes monosensibles y el desarrollo de asma en niños que solo padecen rinitis. Además sus efectos persisten durante años después de su discontinuación.

Por otro lado, los primeros estudios con inmunoterapia sublingual (ITSL) ya se realizaron durante el siglo pasado. En 1986 se publicó el primer ensayo doble ciego controlado con placebo. En 1993, la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI) consideraba que la ITSL podría ser una ruta “prometedora” para la desensibilización. En 1997 se publicó el primer estudio pediátrico y en 1998 el primer ensayo clínico con ITSL administrada mediante comprimidos.

Un hito importante fue que en 1998 la Organización Mundial de la Salud (OMS) aceptó que la ITSL podía ser considerada como una alternativa viable a la ruta inyectada en adultos. El mismo año, la EAACI publicó un documento de posicionamiento sobre vías no inyectadas, postulando que el uso de la ITSL en la práctica clínica estaba justificado debido a la eficacia comprobada y el perfil favorable de seguridad. Posteriormente, en 2001, la guía ARIA (*Allergic Rhinitis Impact Asthma*) lo extendió a los niños. Desde ese momento aparecieron diversos meta-análisis, como los de Wilson (1), Calamita (2) o Penagos (3,4), y se publicaron amplios estudios con inmunoterapia sublingual con tabletas de polen de gramíneas. La revisión de la guía ARIA en 2008 (5) se reafirma en su validez tanto para adultos como población pediátrica. Todo ello llevó a la *World Allergy Organization* (WAO) ha promover en 2009, con el aval de 60 estudios randomizados doble ciego controlados con placebo, su primer documento de posicionamiento sobre ITSL (6).

Debido al incremento en la prevalencia y relevancia social de las alergias, los productos usados para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades alérgicas respiratorias requieren una atención particular dentro del área terapéutica inmunológica. Como consecuencia de esto, nacen acciones regulatorias promovidas en la Comunidad Europea, como la Guía para el Desarrollo Clínico de Productos para ITE para el Tratamiento de las Enfermedades Alérgicas (7). Asimismo está previsto que en 2015 entre en vigor localmente una regulación sobre registros de extractos alérgicos. Bajo esta filosofía, y teniendo en cuenta las múltiples novedades y cambios producidos en este campo, la WAO publicó en 2014 una actualización de su documento inicial de posicionamiento sobre ITSL (8), que sirve de inspiración a esta publicación.

Puntos clave

- En 1998, la EAACI publicó un documento de posicionamiento en donde por primera vez se postula-

ba que el uso de la ITSL en la práctica clínica estaba justificado debido a la eficacia comprobada y el perfil favorable de seguridad.

- El documento de posicionamiento de la WAO publicado en 2014 es la guía de referencia en este momento.

MECANISMOS DE LA INMUNOTERAPIA SUBLINGUAL

Como prolegómeno, cabe recordar el mecanismo de acción de la ITSC, que se produce por diferentes vías: supresión de la inflamación alérgica mediada por linfocitos Th2, aumento de la IgG antígeno-específica, probablemente por la inducción de células T reguladoras, desviación inmune (Th2 a Th1) y apoptosis de las células Th2 efectoras de memoria.

Tabla I • Mecanismos de la inmunoterapia sublingual

▪ Retención del alérgeno en la mucosa sublingual durante varias horas.
▪ Rápido aumento de la IgE antígeno-específica y embotamiento de la IgE estacional.
▪ Un incremento persistente en la IgG4 antígeno-específica y la actividad bloqueante de la IgE que asemeja los beneficios clínicos a largo término de la ITSC y la ITSL.
▪ La inhibición de los eosinófilos y la reducción de las moléculas de adhesión en los órganos diana.
▪ Un aumento temprano (4-12 semanas) en los fenotipos Treg periféricos y una desviación inmune hacia las respuestas Th1 retardada (1 año).
▪ La detección de células con el fenotipo Treg CD25+ FOXP+ en la mucosa sublingual.
▪ Alteraciones en marcadores de células dendríticas (ej: incremento en la expresión del complemento C1Q) que correlacionan con la respuesta clínica al tratamiento.

La mucosa oral, con gran presencia de células de Langerhans, es un lugar natural de tolerancia inmune. La ITSL produce cambios sistémicos parecidos a la ITSC, pero también son importantes los mecanismos locales adicionales en la mucosa oral y en los ganglios linfáticos regionales. En la ITSL se producen (9) múltiples acontecimientos inmunológicos (tabla I):

Pese a la descripción previa de efectos inmunológicos, actualmente no disponemos para el uso rutinario en la práctica clínica habitual de biomarcadores predictivos de respuesta clínica a la ITE para la selección de pacientes candidatos ni para la monitorización de la respuesta al tratamiento. De todas formas, existen investigaciones y comunicaciones preliminares y prometedoras relativas a la identificación de biomarcadores en este sentido, aunque habrá que esperar hasta que se traduzcan en herramientas de uso rutinario para la práctica clínica (10, 11).

Puntos clave

- La ITSL produce cambios sistémicos parecidos a la ITSC, pero también son importantes los mecanismos locales adicionales en la mucosa oral y en los ganglios linfáticos regionales.
- No disponemos para el uso rutinario en la práctica clínica habitual de biomarcadores predictivos de respuesta clínica a la ITE, aunque existen datos preliminares en fase de investigación en este sentido.

EFICACIA CLÍNICA DE LA INMUNOTERAPIA SUBLINGUAL

Antes de adentrarnos en el tema, una puntualización importante: lo que se va a comentar se refiere a los productos que han demostrado su eficacia en estudios apropiados, pues no podemos considerar del mismo modo a todas las vacunas sublinguales comercializadas. A la espera de que el proyecto



CREATE (12) inspirado por la EAACI desarrolle materiales de referencia certificados para productos alergénicos y métodos de validación para su cuantificación, actualmente los extractos de los diferentes laboratorios todavía están cuantificados en unidades propias de cada fabricante, por lo que es imposible para el alergólogo prescriptor comparar los diferentes productos de ITSL en cuanto a la potencia relativa entre ellos (8).

El ya mencionado documento de posicionamiento sobre ITSL de la WAO (8), que valora artículos publicados hasta 2013, suma 77 ensayos clínicos doble ciego controlados con placebo, de los cuales 39 se llevaron a cabo con extractos de gramíneas, 23 con ácaros del polvo, 5 con parietaria y 10 con otros alérgenos (ambrosía, ciprés, olivo, abedul, cedro y gato).

La literatura sugiere que, en conjunto, la ITSL es clínicamente efectiva en la rinoconjuntivitis y el asma alérgicos, aunque existen diferencias entre los alérgenos. Aunque las conclusiones son limitadas debido a la heterogeneidad de los estudios en términos de dosis, duración y selección de pacientes, los meta-análisis disponibles están a favor de la ITSL: rinitis y conjuntivitis en adultos, asma y rinitis en niños. El cambio relativo *versus* placebo oscila entre el 20% y más del 35%. Esta eficacia de la ITSL es dosis-dependiente, como ha quedado demostrado en ensayos clínicos con pacientes que padecían rinoconjuntivitis por polen de gramíneas.

Entre los meta-análisis recientes, destacaremos el de Radulovic (13), ya que es específico sobre rinitis alérgica, la patología susceptible de ser tratada con ITSL de mayor prevalencia, pues afecta aproximadamente a una de cada 4 personas. Aunque este meta-análisis no incluye los más recientes y grandes estudios, valoró 22 estudios y casi 1000 pacientes. Globalmente, los resultados para los síntomas de rinitis y la puntuación de consumo de medicación hallaron una diferencia estadísticamente signi-

ficativa a favor del tratamiento activo *versus* placebo. Sirva como ejemplo que la diferencia media estandarizada fue -0.42 ($p = 0.002$) y -0.43 ($p = 0.00003$) para los síntomas y la medicación respectivamente.

También se han realizado meta-análisis en función del tipo de alergia (alérgeno) a tratar. Disponemos de meta-análisis restringidos a las causas líderes de alergia a nivel global: la alergia por ácaros del polvo (14) y la alergia por polen de gramíneas (15), que mostraron claramente la superioridad de la ITSL sobre el placebo, tanto para el control de los síntomas como para la necesidad de medicación.

No parece que una edad avanzada sea impedimento para la utilización de la ITSL. Con un diseño doble ciego, pacientes de 60-75 años de edad con rinitis alérgica por ácaros del polvo fueron tratados durante 3 años (16): la puntuación total de síntomas nasales disminuyó un 44% en el grupo activo (6% en el grupo placebo) y la de medicación un 51% (disminución no significativa con placebo). También se han obtenido resultados parecidos con una pauta pre-estacional durante 3 años en pacientes entre 60 y 70 años de edad con rinitis alérgica por gramíneas (17): descenso significativo respecto a placebo de la puntuación total de medicación (51%).

A los efectos clínicos a corto plazo ya descritos, la ITSL le suma eficacia a largo plazo, pues diversos ensayos clínicos doble ciego controlados con placebo en pacientes con rinoconjuntivitis polínica confirman la persistencia de los efectos clínicos por lo menos 1-2 años después de la finalización de la vacuna. Incluso, hay un estudio en pacientes adultos alérgicos a los ácaros del polvo, seguidos durante 10-12 años, con datos respecto a la protección a largo plazo después de cesar el tratamiento (18).

Además de la eficacia sobre los síntomas que ya presentan los pacientes, la ITE puede alterar el curso natural de las enfermedades alérgicas al pre-

venir la aparición de nuevas sensibilizaciones y reducir el riesgo de aparición de asma. Estudios aleatorizados han demostrado que la ITSL reduce la aparición de nuevas sensibilizaciones alérgicas. Más de 500 pacientes fueron seguidos durante 3 años (19): aparecieron nuevas sensibilizaciones en el 38% del grupo tratado únicamente con farmacoterapia *versus* solo en el 6% del grupo tratado con ITSL (ácaros o pólenes).

Estudios controlados aleatorizados en niños con rinitis sugieren que la ITSL reduce el riesgo de aparición de asma (6). Un estudio con más de 100 niños con rinitis estacional demostró que tras 3 años la aparición de asma fue 3.8 veces más frecuente en el grupo control, solamente tratados con farmacoterapia, respecto al grupo tratado también con ITSL. En otro estudio con más de 200 niños con rinitis alérgica se observó que la tasa de asma persistente tras 3 años era del 1.5% en el grupo tratado con ITSL y del 30% en el grupo control. En conjunto, la tasa de prevención de aparición de asma en niños, como la objetivada en los estudios mencionados, es bastante similar a la descrita para la ITSC en el estudio PAT (*Preventive Allergy Treatment*). Con la previsión de finalizar en 2015, está en marcha el ambicioso estudio GAP (*Grass Asthma Prevention*), en donde más de 800 niños con rinoconjuntivitis alérgica por gramíneas reciben ITSL durante 3 años y posteriormente serán controlados durante 2 años más (20).

Puntos clave

- Es imposible comparar los diferentes productos de ITSL en cuanto a la potencia relativa entre ellos.
- Los meta-análisis disponibles están a favor de la ITSL: rinitis y conjuntivitis en adultos, asma y rinitis en niños.
- La eficacia de la ITSL persiste tras su finalización.
- La ITSL reduce la aparición de nuevas sensibilizaciones alérgicas y también el riesgo de aparición de asma.

SEGURIDAD DE LA INMUNOTERAPIA SUBLINGUAL

La mayoría de los efectos adversos producidos por la ITSL son reacciones locales orofaríngeas, que ocurren durante el inicio del tratamiento y se resuelven en pocos días o semanas sin ninguna intervención médica.

En los estudios que especifican el tipo de reacción, 169 (0.05%) de 314959 dosis administradas fueron clasificadas como reacciones sistémicas. Para tener perspectiva de la importancia del dato, se calcula que la tasa de reacciones sistémicas con ITSC está alrededor del 0.1% de las inyecciones. Globalmente, la aparición de efectos adversos es la causante de un 3% de abandonos en pacientes en tratamiento con ITSL (21). Se han comunicado unos pocos casos de anafilaxia relacionada con la administración de ITSL, pero no ha habido ninguna reacción mortal. Por todo ello, a los pacientes que reciben ITSL no se les receta autoinyectores de adrenalina para tratar una hipotética anafilaxia.

Para comunicar las reacciones adversas, se recomienda utilizar la clasificación genérica de la inmunoterapia específica si se trata de una reacción sistémica. Si la reacción adversa es local, la WAO ha desarrollado una clasificación específica para la ITSL (8) que se divide en 3 grados en función de la clínica asociada (tabla II).

¿Las diferentes pautas de inicio pueden influenciar la tasa de reacciones adversas? A diferencia de la ITSC, las pautas de inicio aceleradas no parece que estén asociadas con un mayor riesgo de reacciones sistémicas. Sirva como ejemplo una pauta ultra-rush como la utilizada en un estudio multicéntrico por Roger *et al*, en donde con un extracto de ácaros se alcanzaba la dosis de mantenimiento en solo 2 horas: fue bien tolerada, sin ningún efecto adverso grave, tanto en pacientes adultos como pediátricos (22).

Tabla II • Clasificación WAO de las reacciones adversas locales con ITSL (8)

SÍNTOMA / SIGNO (VER TABLA I)	GRADO 1 – LEVE	GRADO 2 – MODERADO	GRADO 3 – GRAVE	GRAVEDAD DESCONOCIDA
Prurito / hinchazón de la boca, la lengua o los labios	No es problemático Problemático	Grado 2	El tratamiento se interrumpe pero no hay descripción	Subjetiva y/o descripción objetivo de la gravedad por el paciente / médico
Irritación de garganta	Y	O	Y	
Náuseas	No es requerido tratamiento sintomático	Requiere tratamiento sintomático	Interrupción del ITSL debido a los efectos locales	
Dolor abdominal	Y	Y		
Vómitos	Sin interrupción del ITSL debido a los efectos locales	Sin interrupción del ITSL debido a los efectos locales		
Diarrea				
Acidez				
Edema uvular				

Cada reacción adversa local puede ser inmediata (<30 minutos) o tardía.

Cuando se ha analizado en nuestro medio, de manera retrospectiva, la aplicación de estas pautas de inicio no convencionales en la práctica clínica habitual diaria [23], se ha mantenido el buen perfil de seguridad, independientemente de la edad (pacientes adultos y pediátricos) o de la patología de base a tratar (rinitis o asma).

Tradicionalmente se ha recomendado que una ITE con pólenes no debiera iniciarse durante la estación polínica. En cambio, en un estudio PMS (*Post Marketing Surveillance*) llevado a cabo en Alemania y España en pacientes con rinoconjuntivitis alérgica con o sin asma, tanto adultos como niños, se comparó el número y gravedad de las reacciones adversas producidas por una ITSL con pólenes en función de si la pauta de tratamiento se iniciaba antes de la poliniza-

ción o durante ella, no encontrándose diferencias significativas entre ambos grupos [24]. Por otro lado, en estudios que han utilizado pautas discontinuas (prestadional o pre-coestadional), la frecuencia e intensidad de los efectos adversos parece que disminuye en las tandas siguientes.

¿La utilización de ITSL con múltiples alérgenos supone un incremento de riesgo? Colectivamente, los estudios que han comparado la tolerancia en función de si la ITSL contenía en su formulación múltiples alérgenos o uno solo, sugieren que la administración de vacunas multialérgicas no está asociada con un mayor riesgo para la seguridad.

Merecen una consideración especial las siguientes situaciones. En inmunodeficiencias y enfermedades

autoinmunes, el “*practice parameter*” sobre ITE (25) de la *American Academy of Allergy Asthma and Immunology* (AAAAI) dice que “la inmunoterapia puede ser considerada”. Generalmente, la ITE no se inicia durante el embarazo, pero puede ser continuada sin incrementar la dosis si la paciente ya estaba en dosis de mantenimiento.

Una edad avanzada tampoco parece ser un factor de riesgo, pues dos estudios (16, 17) focalizados en pacientes con una edad superior a 60 años no describen ninguna reacción adversa grave. No se han establecido factores de riesgo para la aparición de efectos adversos graves, pese a que se sugiere que los pacientes que padecieron una reacción sistémica previa con ITSC tendrían un riesgo superior.

En la práctica clínica habitual, los especialistas citan a los pacientes en sus consultas para iniciar la pauta de ITSL, circunstancia que se puede aprovechar para realizar la necesaria educación sanitaria respecto al uso de las vacunas. Debido a que este tratamiento se administra en casa sin una supervisión médica directa, hay que explicar a los pacientes instrucciones específicas acerca del manejo de posibles reacciones adversas o interrupciones no planeadas del tratamiento. También deben conocer las situaciones donde la ITSL deba ser temporalmente aplazada, como en el caso de infecciones respiratorias, exacerbaciones asmáticas, gastroenteritis, etc. Asimismo, deben saber cuándo y cómo deben contactar con el médico prescriptor de la vacuna.

En general, la ITSL parece que se tolera mejor (menores efectos adversos y menos severos) que la ITSC, pero, pese a esto, solo debe ser prescrita por médicos con una formación y experiencia apropiadas en alergia.

Puntos clave

- La mayoría de los efectos adversos producidos por la ITSL son reacciones locales orofaríngeas, que

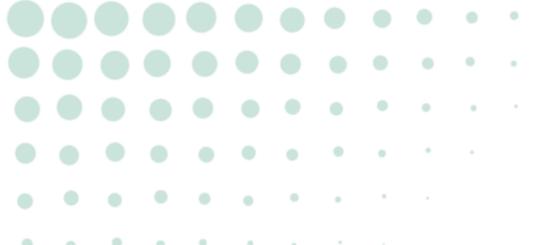
ocurren durante el inicio del tratamiento y se resuelven en pocos días o semanas sin ninguna intervención médica.

- Las pautas de inicio aceleradas no parece que estén asociadas con un mayor riesgo de reacciones sistémicas.
- La ITE no se inicia durante el embarazo, pero puede ser continuada sin incrementar la dosis si ya estaba en dosis de mantenimiento.
- Hay que explicar a los pacientes instrucciones específicas acerca del manejo de posibles reacciones adversas o interrupciones no planeadas del tratamiento.

INMUNOTERAPIA SUBLINGUAL EN PEDIATRÍA

Las guías de ITE no especifican un límite de edad inferior para iniciar la misma. El mencionado “*practice parameter*” de la AAAAI (25) expresa que la ITE puede ser iniciada en niños de menos de 5 años si está indicada. Un reciente estudio que incluía niños con rinitis alérgica entre 3 y 13 años de edad, con 133 pacientes en el rango 3-5 años, demostró que no había diferencias significativas entre los niños mayores o menores de 5 años en términos de eficacia clínica, rapidez de acción, parámetros inmunológicos o seguridad (26).

La ITSL con gramíneas es efectiva en niños con rinitis alérgica estacional, también pudiendo ser usada para la rinitis alérgica en niños con asma. La ITSL con ácaros del polvo es efectiva en niños con asma y rinitis alérgicas (8). Si nos centramos en el asma, un estudio demostró que 1 año de tratamiento con ITSL con ácaros del polvo fue más efectivo que la farmacoterapia en el control de los síntomas del asma, la medicación y la puntuación de una escala visual analógica. Asimismo hubo una reducción en la hiperreactividad nasal y bronquial específicas. En otro estudio, esta vez con un extracto



de gramíneas, la ITSL mejoró los síntomas del asma y las puntuaciones de medicación en comparación con el placebo (8).

Aunque con solo 10 pacientes en cada uno de los 4 grupos, Yukselen *et al* (27) realizaron un interesante estudio aleatorizado doble ciego para comparar la ITSL con la ITSC con un extracto de ácaros del polvo durante 1 año de tratamiento, concluyendo que ambos tratamientos mejoraban los síntomas de rinitis y asma, así como la puntuación de medicación, pero los cambios solo alcanzaron significancia estadística en comparación con placebo en el grupo tratado con ITSC. Asimismo, la respuesta al test de provocación nasal específico mejoró en ambos grupos, pero el test de provocación bronquial específico solo mejoró en el grupo tratado con ITSC.

En cambio, por otro lado, algún estudio controlado abierto sugiere que la eficacia clínica de la ITSL es similar a la de la ITSC. Sirva como ejemplo el estudio de Elfan *et al* (28) que se realizó con niños alérgicos a ácaros del polvo, que fueron tratados con ITSC, ITSL o farmacoterapia durante 1 año. Ambas rutas de administración de inmunoterapia no fueron diferentes en términos de eficacia clínica, pero, y esto es muy destacable, las dos fueron superiores al tratamiento meramente farmacológico.

En 3 estudios específicamente diseñados para valorar la seguridad de la ITSL en niños, se incluyeron 231 niños menores de 5 años, que fueron tratados con vacunas de pólenes o ácaros del polvo: la tolerancia osciló entre 0.2 y 1.7 reacciones adversas cada 1.000 dosis, siendo la gran mayoría de las reacciones leves o moderadas, que resolvieron sin ningún tratamiento.

Al plantearse la indicación de ITE en niños pequeños, hay que tener en cuenta que, además de la eficacia a corto plazo, los efectos preventivos de la misma serán superiores si la iniciamos pronto, dentro del curso natural de la enfermedad alérgica.

Puntos clave

- Las guías de ITE no especifican un límite de edad inferior para iniciarla.
- Al plantearse la ITE en niños, hay que tener en cuenta que, además de la eficacia a corto plazo, los efectos preventivos de la misma serán superiores si la iniciamos pronto.

SELECCIÓN DE PACIENTES PARA INMUNOTERAPIA SUBLINGUAL

El primer documento de posicionamiento de la WAO ya citaba que la ITSL con altas dosis es efectiva en pacientes seleccionados con rinitis, conjuntivitis y/o asma causados por alergia al polen o ácaros del polvo (6). El paciente, para ser elegido para recibir ITSL, debe tener una historia de síntomas relacionada con la exposición alérgica y una prueba que demuestre una reacción alérgica IgE específica. La edad no parece ser una limitación. La identificación de los alérgenos que provocan la enfermedad es un prerrequisito para una correcta prescripción de ITE, porque el alérgeno que se use para la ITE debe ser clínicamente relevante dentro de la historia clínica. El diagnóstico molecular por componentes representa un gran avance y puede ser una ayuda añadida para una prescripción adecuada de la ITE. En función básicamente de la farmacoterapia, la ITSL puede estar particularmente indicada (8) en ciertas situaciones (tabla III).

En la práctica clínica diaria nos encontramos ante el hecho de tener que decidir qué vía de administración, ITSL o ITSC, utilizamos en un paciente concreto tras llegar a la conclusión de que se beneficiará de un tratamiento con vacunas. Una revisión sistemática que valoró 8 estudios publicada en 2013, que comparaba la efectividad de ambas vías de inmunoterapia, concluía que había evidencia de bajo grado que soportaba la superioridad de la ITSC sobre la ITSL en la

Tabla III • Situaciones en que la ITSL está particularmente indicada

- No controlados con farmacoterapia, aunque el fracaso del tratamiento farmacológico no es un prerrequisito para el uso de ITE, por lo que la ITSL puede ser propuesta como un tratamiento inicial en la estrategia terapéutica de la alergia respiratoria.
- Si la farmacoterapia induce efectos adversos.
- Los que no quieren tomar farmacoterapia constante o a largo término.
- Los que no quieren las inyecciones de la ITSC.

reducción de síntomas asmáticos y la medición combinada de síntomas de rinitis y uso de medicación. Asimismo describía una mayor efectividad de la ITSC respecto a la ITSL con una evidencia de grado moderado en cuanto a la reducción de síntomas nasales y/o oculares (29). En cambio, en condiciones de práctica clínica habitual en nuestro medio, el estudio Energy (30), observacional multicéntrico español, 183 pacientes alérgicos a ácaros tratados con el mismo extracto no presentaron diferencias significativas en las variables de eficacia, satisfacción, calidad de vida, mejora en la productividad laboral/académica o satisfacción que permitan recomendar una vía de administración sobre la otra.

¿La inmunoterapia debe quedar restringida a pacientes monosensibles o también se pueden beneficiar los polisensibilizados? Un estudio comparó la eficacia de la ITSL con ácaros del polvo en pacientes monosensibles y polisensibilizados: después de 1 año de tratamiento la puntuación de síntomas y medicación disminuyó significativamente en ambos grupos, sin diferencia entre ellos. Lo mismo se observó en otro ensayo que comparaba la calidad de vida en pacientes mono o polisensibles que recibían ITSL. También los estudios de ITSL con comprimidos para la alergia al polen de gramíneas sugieren que los pacientes polisensibilizados se benefician del tratamiento tanto como los monosensibilizados. Con estos y otros

datos, los autores de una revisión de la evidencia publicada respecto al tratamiento con inmunoterapia de pacientes polisensibilizados concluyen que la ITSL puede ser efectiva en pacientes con múltiples sensibilizaciones, siempre y cuando la relevancia clínica de cada alérgeno sea correctamente identificada (31). En este mismo sentido, el último documento de posición de la WAO (8) nos dice que la ITSL con un único alérgeno ha demostrado ser efectiva, tanto en pacientes monosensibilizados como polisensibilizados.

Puntos clave

- El paciente debe tener una historia de síntomas relacionada con la exposición alérgica y una prueba que demuestre una reacción alérgica IgE específica.
- La ITSL puede ser efectiva en polisensibilizados, si la relevancia clínica de cada alérgeno es correctamente identificada.

ASPECTOS PRÁCTICOS DE LA ITSL EN LA PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL

Aunque la decisión de prescribir una ITE, sin diferencias en función de la vía de administración, sea ITSC o ITSL, debe ser tomada por el alergólogo, la mayoría de los enfermos alérgicos son controlados por el médico de Atención Primaria, por lo que debe estar formado en todos los aspectos relacionados con la ITSL, con especial énfasis en la detección y manejo de los posibles efectos adversos (8). Es por ello que la colaboración y cooperación de todo el equipo sanitario (especialista, atención primaria, enfermería) sea fundamental para conseguir el éxito del tratamiento.

Como los pacientes se autoadministran las dosis en casa (diferencia fundamental con la ITSC), se produce un considerable ahorro de tiempo, tanto para el pa-



ciente como para el equipo de Atención Primaria, que no debe pinchar inyecciones ni comprobar su correcta tolerancia. Solamente la primera dosis se debe administrar bajo supervisión médica, por lo que el tratamiento es cómodo y coste-eficaz para el paciente [8].

Al igual que con la ITSC, la ITSL se puede administrar con diversas pautas. En la fase de inicio, se puede seguir una pauta convencional, u otras más rápidas como la *cluster* o *rush*. En la fase de mantenimiento, la vacuna puede ser administrada de forma continua durante todo el año o solo una temporada en el caso de alergias polínicas (preestacional o pre-coestacional).

Se ha valorado la administración a niños de una misma ITSL, en este caso de gramíneas, con diferentes pautas. Pajno GB *et al* [32] trató pacientes con rinitis y asma estacionales durante 3 años con una pauta continua o coestacional. Al final ambos tratamientos fueron igualmente eficaces para inducir cambios inmunológicos y reducir los síntomas totales, pero durante los 2 primeros años estos cambios fueron más pronunciados en el grupo con pauta continua. Stelmach I *et al* [33] comparó una pauta pre-coestacional a lo largo de 2 temporadas consecutivas con el tratamiento continuo durante 2 años y placebo en rinitis alérgica. Ambos tratamientos activos disminuyeron la puntuación combinada de síntomas y medicación significativamente respecto a placebo, por lo que parece que una pauta pre-coestacional es tan efectiva como un tratamiento continuo.

Un muy reciente estudio en adultos con rinoconjuntivitis alérgica también ha comparado la administración, en este caso de una ITSL para gramíneas en comprimidos, pre-coestacional *versus* continua durante 3 años [34]. Hubo un descenso en la severidad de los síntomas y el consumo de medicación con las 2 pautas de tratamiento. Las puntuaciones de la calidad de vida relacionada con la rinitis y la escala visual analógica mejoraron respecto a la basal en los 2

grupos, sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

Para que un tratamiento pueda ser eficaz, los pacientes deben cumplir la pauta prescrita por el médico. En enfermedades crónicas, como las alergias respiratorias, una buena adherencia al tratamiento es una cuestión básica. En los ensayos clínicos, llevados a cabo tanto en adultos como niños con ITSL en comprimidos, la adherencia oscilaba entre el 88% y el 94% [35]. Por otro lado, estudios post-marketing indican que el cumplimiento con la ITSL oscila entre el 50% y el 95%, dependiendo de la edad y duración del tratamiento [36]. Sin embargo, estos datos tienen una limitación, y es que el saberse observado puede distorsionar los resultados al alza. En cambio, un análisis alemán sobre las renovaciones de prescripciones de ITSL mostró que tras 2 años solo la mitad de los pacientes habían solicitado un tratamiento de continuación [37]. Por último, los números que proporcionan los laboratorios fabricantes muestran una alarmante tasa de discontinuación, aproximándose al 90% tres años después de la prescripción inicial [38].

El coste del tratamiento es uno de los factores más relevantes en el cumplimiento del mismo, pero para incrementar la adherencia deberíamos también mejorar la educación e información del paciente y aumentar el contacto con el mismo, reduciendo el intervalo entre las visitas de seguimiento [39].

La tecnología también puede ayudarnos en la tarea de mejorar la adherencia al tratamiento. Sirva como ejemplo la plataforma online *Allergymonitor*, con acceso tanto para pacientes como sus médicos responsables. En ella, los pacientes pueden consultar su plan de tratamiento individualizado, registrar los síntomas o posibles efectos adversos y consultar con el alergólogo prescriptor mediante un chat interactivo. Por otro lado, el especialista responsable tiene acceso a todos los datos y puede realizar los ajustes necesarios en el plan terapéutico. Si los pacientes no meten los datos, reciben automáticamente un email

o mensaje al teléfono como recordatorio. En un estudio para comprobar este novedoso sistema implementado en la práctica clínica, se consiguió reducir la tasa de abandono de la ITSL del 50% al 4% (40).

Asimismo, la percepción que el médico de Atención Primaria tiene sobre la ITSL es muy importante para que el paciente siga con la vacunación. Un estudio italiano (41) constató que menos de la mitad de los médicos de cabecera sabían que las guías internacionales incluyen la ITSL como una opción terapéutica y proporcionan sugerencias sobre su uso, por lo que su formación específica en este campo es primordial para conseguir una óptima adherencia al tratamiento.

Puntos clave

- La decisión de prescribir una ITE debe ser tomada por el alergólogo.
- Solo la primera dosis se debe administrar bajo supervisión médica.
- Para incrementar la adherencia deberíamos mejorar la educación e información del paciente y aumentar el contacto con el mismo.

PERSPECTIVAS FUTURAS DE LA ITSL

Ya consolidada la ITSL mediante comprimidos para la alergia al polen de gramíneas, el siguiente paso será extender esta forma de terapia a otros alérgenos. A nivel global, los ácaros del polvo son un alérgeno líder como causa de enfermedades respiratorias alérgicas. Una ITSL en comprimidos con extracto de *Dermatophagoides* (aún no comercializada) ya ha demostrado, en pacientes con rinitis alérgica, una reducción estadísticamente significativa en la puntuación de síntomas respecto a placebo, ya percibiéndose ese efecto desde los 4 meses de tratamiento. Es resaltable que tras un año de tratamien-

to inicial, tras suspender la vacuna, sus efectos beneficiosos perduraron al menos otro año más (42). También en pacientes asmáticos, adultos y adolescentes, una ITSL en comprimidos para ácaros del polvo (aún no disponible) ha reducido en 81 mcg (adicionales al efecto placebo) la dosis total de corticoides inhalados necesarios que permitía mantener el control del asma (43). La vía de administración y resultados como los comentados han hecho que en una reciente revisión sobre esta ITSL en comprimidos se considerara su futura comercialización como un "hito" en el tratamiento de la alergia a los ácaros del polvo (44).

Los alergoides, vacunas modificadas físico y/o químicamente, que incrementan la inmunogenicidad disminuyendo al mismo tiempo la alergenidad (mejor perfil de seguridad) son cada vez más utilizadas (en detrimento de los extractos nativos) en el mercado español de ITSC y son una posibilidad que se comienza a investigar en ITSL (45).

Tal como ya se ha hecho con la ITSC, el uso de adyuvantes, sustancias que tienen la capacidad de aumentar la inmunogenicidad de los antígenos para mejorar su respuesta terapéutica, es otro campo con buenas perspectivas. En un estudio que incluía pacientes con rinitis alérgica por gramíneas, los grupos que fueron tratados con las vacunas con mayores dosis de adyuvante obtuvieron mejores resultados en el test de provocación nasal y un más temprano incremento en la IgG específica (46).

Los alérgenos recombinantes, que ya se usan actualmente en la práctica clínica diaria para el diagnóstico de las enfermedades alérgicas, son un futuro prometedor en el campo de la ITE, que podría llevar a una inmunoterapia "personalizada". Muy recientemente se ha publicado un estudio con ITSL en tabletas que contenían alérgeno recombinante de abedul. El tratamiento diario durante 5 meses a 483 pacientes con rinoconjuntivitis produjo una disminución de la puntuación de síntomas un 17% su-

perior al placebo, con una buena tolerancia del mismo (47).

Además de tratar a pacientes que ya padecen una enfermedad, el mañana también podría pasar por la prevención de las patologías respiratorias alérgicas. En un estudio piloto, 31 niños, con edades entre 2 y 5 años, monosensibles a gramíneas o ácaros del polvo, pero clínicamente asintomáticos, fueron vacunados con ITSL durante 2 años, observándose un incremento significativo en la IgG alérgeno-específica. Futuros estudios deberán aclarar si es posible una inmunomodulación de las sensibilizaciones y alergias clínicamente relevantes (48).

La legislación sobre el registro de extractos alérgicos debería permitir la regulación de productos específicos, y de esta manera ayudar al alergólogo prescriptor en su práctica clínica diaria a escoger vacunas con un soporte científico demostrado; ya que en el fondo, la eficacia no depende de la ruta de administración, sino del producto en concreto (49).

Como ha quedado claro en este documento, la ITE es efectiva para aliviar los síntomas de la alergia respiratoria, al menos tanto como la farmacoterapia. Además, y aún más importante, es actualmente la única intervención médica que potencialmente puede alterar el curso natural de la enfermedad alérgica. Sin embargo, la conciencia pública de este hecho es aún pobre. Estrategias para aumentar esta conciencia y de esta manera su posible indicación son todavía necesarias, tanto a nivel médico (necesaria colaboración del alergólogo con el médico de Atención Primaria/otros especialistas), como a nivel de los gestores sanitarios o la población general.

Puntos clave

- La ITSL con comprimidos se extenderá.
- Investigación de nuevos productos con alergoides, adyuvantes o recombinantes.

FICHA RESUMEN

En 1998, la EAACI publicó un documento de posicionamiento en donde por primera vez se postulaba que el uso de la ITSL en la práctica clínica estaba justificado debido a la eficacia comprobada y el perfil favorable de seguridad. El documento de posicionamiento de la WAO publicado en 2014 es la guía de referencia en este momento.

La ITSL produce cambios sistémicos parecidos a la ITSC, pero también son importantes los mecanismos locales adicionales en la mucosa oral y en los ganglios linfáticos regionales. No disponemos para el uso rutinario en la práctica clínica habitual de biomarcadores predictivos de respuesta clínica a la ITE.

Es imposible comparar los diferentes productos de ITSL en cuanto a la potencia relativa entre ellos. Los metaanálisis disponibles están a favor de la ITSL: rinitis y conjuntivitis en adultos, asma y rinitis en niños. La eficacia de la ITSL persiste tras su finalización. La ITSL reduce la aparición de nuevas sensibilizaciones alérgicas y también el riesgo de aparición de asma.

La mayoría de los efectos adversos producidos por la ITSL son reacciones locales orofaríngeas, que ocurren durante el inicio del tratamiento y se resuelven en pocos días o semanas sin ninguna intervención médica. Las pautas de inicio aceleradas no parece que estén asociadas con un mayor riesgo de reacciones sistémicas. La ITE no se inicia durante el embarazo, pero puede ser continuada sin incrementar la dosis si ya estaba en dosis de mantenimiento. Hay que explicar a los pacientes instrucciones específicas acerca del manejo de posibles reacciones adversas o interrupciones no planeadas del tratamiento.

Las guías de ITE no especifican un límite de edad inferior para iniciarla. Al plantearse la ITE en niños hay que tener en cuenta que, además de la eficacia a corto plazo, los efectos preventivos de la misma serán superiores si la iniciamos pronto.

Un paciente, para ser seleccionado para ITE, debe tener una historia de síntomas relacionada con la exposición alérgica y una prueba que demuestre una reacción alérgica IgE específica. La ITSL puede ser efectiva en polisensibilizados si la relevancia clínica de cada alérgeno es correctamente identificada.

La decisión de prescribir una ITE debe ser tomada por el alergólogo. Solo la primera dosis se debe administrar bajo supervisión médica. Para incrementar la adherencia deberíamos mejorar la educación e información del paciente y aumentar el contacto con el mismo.

En un futuro próximo, la ITSL con comprimidos se extenderá, y se están investigando nuevos productos con alérgenos, adyuvantes o recombinantes.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Wilson DR, Torres L, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Alergy* 2005;60:3-8.
- 2 Calamita Z et al. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma. *Allergy* 2006;61:1162-72.
- 3 Penagos M et al. Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:141-8.
- 4 Penagos M et al. Metaanalysis of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients. *Chest* 2008;133:509-609.
- 5 Bousquet J et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update. *Allergy* 2008;86:8-160.
- 6 Canonica GW et al. Sub-Lingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2009. *WAO Journal* 2009;2(11):233-81.
- 7 Guideline on the Clinical Development of Products for Specific immunotherapy for the Treatment of Allergic Diseases. EMEA, CHMP/EWP/18504/2006, adopted by CHMP November 20,2008.
- 8 Canonica GW et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *WAO Journal* 2014;7:6. www.waojournal.org/content/7/1/6.
- 9 Scadding G, Durham SR. Mechanisms of sublingual immunotherapy. *Immunology Allergy Clin north Am* 2011; 31:191-209.
- 10 Shamji H et al. Predictive biomarkers of clinical efficacy of allergen specific-immunotherapy: How to proceed. *Future Medicine Ltd (Immunotherapy)* 2013; 5(3),203-206.
- 11 Piconi S, et al. Immunological Effects of Sublingual Immunotherapy: Clinical Efficacy is Associated with Modulation of Programmed Cell Death Ligand 1, IL-10 and IgG4. *The Journal of Immunology* 2010 vol. 185 no. 12 7723-7730.
- 12 Van Ree R et al. The CREATE Project: development of certified reference materials for allergenic products and validation of methods for their quantification. *Allergy* 2008;63:310-26.
- 13 Radulovic S, Calderon MA, Wilson D, Durham S. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 8(12):CD002893.
- 14 Campalati , Passalacqua G, Bonini M, Canonica GW. The efficacy of sublingual immunotherapy for house dust mites respiratory allergy: results of a GA2LEN meta-analysis. *Allergy* 2009;64:1570-1579.
- 15 Di Bona D, Plaia A, Scaridi V, Leto Barone MS, Di Lorenzo G. Efficacy of sublingual immunotherapy with grass allergens for seasonal allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 26:558-66.
- 16 Bozek A, Ignasiak B, Filipowska B, Jarzab J. House dust mite sublingual immunotherapy: a double blind, placebo-controlled study in elderly patients with allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2013;43(2):242-8.
- 17 Bozek A, Kolodziejczyk K, Warcocka B, Jarzab J. Grass pollen sublingual immunotherapy: a double-blind, placebo-controlled study in elderly patients with seasonal allergic rhinitis. *Am J Rhinology Allergy* 2014;28(5):423-7.

- 18 Marogna M et al. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: a 15-year prospective study. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126:969-75.
- 19 Marogna M et al. Randomized controlled open study of sublingual immunotherapy for respiratory allergy in real-life. *Allergy* 2004;59:1205-10.
- 20 Valovirta E et al. Design and recruitment for the GAP trial, investigating the preventive effect on asthma development of an SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet in children with grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis. *Clin Ther* 2011;33:1537-46.
- 21 Cox LS et al. Sublingual immunotherapy: a comprehensive review. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1021-35.
- 22 Roger A, Justicia JL, Navarro LA, Eseverri JL, Ferrès J, Malet A, Alvà V. Observational Study of the Safety of an Ultra-Rush Sublingual Immunotherapy Regimen to Treat Rhinitis due to House Dust Mites. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;154:69-75.
- 23 Roger A, Jurgens Y, Depreux N, Basagaña M, Azpeitia A. Evaluación de la seguridad de pautas de inicio no convencionales de extractos sublinguales estandarizados en IR/ml. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2013;23(suppl2):162.
- 24 Distler A, Kietzmann H, Bruning H, Roger A, Angelova N, Boot D. Safety of pre and coseasonal start of sublingual immunotherapy treatment in patients with pollen allergy. *European Academy Allergy Clinical Immunology Congress* 2012.
- 25 Cox L et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:S1-S55.
- 26 Shao J et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy in children aged 3-13 years with allergic rhinitis. *American J rhinology Allergy* 2014; 2:131-9.
- 27 Yukselen A, Kendirli SG, Yilmaz M, Altintas DU, Karakoc GB. Effect of 1 year subcutaneous and sublingual immunotherapy on clinical and laboratory parameters in children with rhinitis and asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;157:288-98.
- 28 Elfan AQ, Akkoc T, Yildiz A, Keles S, Ozdemir C et al. Clinical efficacy and immunological mechanisms of sublingual and subcutaneous immunotherapy in asthmatic/rhinitis children sensitized to house dust mite: an open randomized controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2010;40:922-32.
- 29 Chelladurai Y et al. Effectiveness of subcutaneous versus sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1(4):361-9.
- 30 Miquel S, Rivas C, Fernández FJ, Monzón S, Palomeque MT, Roger A. Con el mismo extracto ¿Con qué vía de administración se obtienen mejores resultados? Análisis del estudio Energy en pacientes adultos alérgicos a ácaros. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014;24(suppl2):164.
- 31 Calderon MA, Cox L, Casale TB, Molnigon P, Demoly P. Multiple-allergen and single-allergen immunotherapy strategies in polysensitized patients: looking at the published evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:929-34.
- 32 Pajno GB et al. Direct comparison between continuous and coseasonal regimen for sublingual immunotherapy in children with grass allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:803-7.
- 33 Stelmach I, Kaluzinska I, Jerzynska J, Stelmach P, Stelmach W, Majak P. Comparative effect of pre-coseasonal and continuous grass sublingual immunotherapy in children. *Allergy* 2012;67:312-20.
- 34 Nakonechna A, Hills J, Moor J, Dore P, Abuzakouk M. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015;114:63-76.
- 35 Durham SR. Sublingual immunotherapy: what have we learnt from the "big trials"? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:577-84.
- 36 Senna G et al. Evidence of adherence to allergen specific immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:544-8.
- 37 Sleber J, De Geest S, Shah Hosseini K, Mosges R. Medication persistence with long term, specific grass-pollen immunotherapy measured by prescription renewal rates. *Curr Med Res Opin* 2011;27:855-61.
- 38 Senna G, Lombardi C, Canonica GW, Passalacqua G. How adherent to sublingual immunotherapy prescriptions are patients? The manufacturers viewpoint. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:668-9.

- 39 Savi E, Peveri S, Senna G, Passalacqua G. Causes of SLIT discontinuation and strategies to improve the adherence: a pragmatic approach. *Allergy* 2013; 68(9):1193-5.
- 40 Tripodi S, Comberiati P, Di Rienzo A. A web-based tool for improving adherence to sublingual immunotherapy. *Pediatric Allergy Immunol* 2014; 25:600-19.
- 41 Lombardi C, Bettoncelli G, Canonica GW, Passalacqua G. The perception of allergen-specific immunotherapy among Italian general practitioners. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2012;44:80-2.
- 42 Bergmann KC et al. Efficacy and safety of sublingual tablets of house dust mite allergen extracts in adults with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133(6):1608-14.
- 43 Mosbech H et al. Standardized quality house dust mite sublingual immunotherapy tablet reduces inhaled corticosteroid use while maintaining asthma control: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:568-75.
- 44 Bahceciler NN, Babayigit A, Galip N. A milestone in house dust mite allergen immunotherapy: the new sublingual tablet S-524101 (actair). *Expert Rev Vaccines* 2014;13(12):1427-38.
- 45 Di Gioacchino M et al. Dose-dependent clinical and immunological efficacy of sublingual immunotherapy with mite monomeric allergoid. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2012;25(3):671-9.
- 46 Pfaar O et al. Sublingual allergen-specific immunotherapy adjuvanted with monophosphoryl lipid A: a phase I/IIa study. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;154(4):336-44.
- 47 Nony E et al. Development and evaluation of a sublingual tablet based on recombinant Bet v1 in birch pollen-allergic patients. *Allergy* 2015; doi:10.1111/all.12622.
- 48 Szepefalusi Z et al. Preventive sublingual immunotherapy in preschool children: first evidence for safety and pro-tolerogenic effects. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 25(8):788-95.
- 49 Bacher C, Canonica GW, Bure A. SIT: efficacy depends on product, not on route of application. *Pediatr Allergy Immunol* 2012; 23:401.

WEBS RECOMENDADAS

- Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica (SEAIC): www.seaic.org
- Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica (SEICAP): www.seicap.es
- European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI): www.eaaci.org
- World Allergy Organization (WAO): www.worldallergy.org
- Laboratorios Stallergenes: www.stallergenes.es



Staloral
300Rapid

MAYOR COMODIDAD PARA
UN MEJOR CUMPLIMIENTO

AlustalRapid

LA VELOCIDAD
DE LA INMUNOTERAPIA
EN SU MANO



Oralair

ÚNICA INMUNOTERAPIA
PRECOESTACIONAL REGISTRADA

