

***TRABAJO DE FIN DE GRADO***

***Grado en Farmacia***



***ESTRATEGIAS INMUNOLÓGICAS  
CONTRA LA ALERGIA POLÍNICA  
ESTACIONAL***

Autor: Andrés Pérez Villanova

Villaviciosa de Odón, (7 de junio de  
2025)

## ÍNDICE:

<b>Resumen</b>	<b>2</b>
<b>Abstract</b>	<b>3</b>
<b>1. Introducción</b>	<b>4</b>
<b>1.1 La respuesta inmune</b>	<b>4</b>
<b>1.2 Tipos de reacciones de hipersensibilidad de la respuesta inmune</b>	<b>6</b>
<b>1.3 Alergia como ejemplo de reacción de hipersensibilidad de tipo 1</b>	<b>8</b>
<b>1.4 Estructuras del polen que causan alergia</b>	<b>9</b>
1.4.1 Proteínas alérgicas	9
1.4.2 Componentes de la pared celular vegetal	9
<b>1.5 Terapia convencional de la alergia al polen</b>	<b>10</b>
<b>1.6 Estrategias de inmunoterapia</b>	<b>11</b>
1.6.1 Vacunas	11
1.6.2 Anticuerpos monoclonales	14
<b>2. Objetivos</b>	<b>15</b>
<b>3. Materiales y métodos</b>	<b>15</b>
<b>4. Resultados y discusión</b>	<b>16</b>
<b>4.1 Mejora de la calidad de vida después de la inmunoterapia</b>	<b>17</b>
<b>4.2 Eficacia de distintos medicamentos en inmunoterapia</b>	<b>19</b>
4.2.1 Ejemplos de vacunas en inmunoterapia	19
❖ Oralair®	19
❖ PQ Grass – 13 extractos de pólenes de hierba.	20
4.2.2 Anticuerpo monoclonal como ejemplo de tratamiento	21
❖ OMALIZUMAB	21
<b>4.3 Comparación de esquemas de tratamiento</b>	<b>22</b>
<b>4.4 Impacto de la sensibilización</b>	<b>23</b>
<b>4.5 Utilidades y herramientas de evaluación en la actualidad</b>	<b>24</b>
<b>4.6 Inmunoterapia en alergia polínica ajustada a términos de sostenibilidad</b>	<b>25</b>
<b>5. Conclusiones</b>	<b>25</b>
<b>6. Bibliografía</b>	<b>26</b>
<b>7. Anexo I</b>	<b>30</b>

## Resumen

La alergia polínica, entendida como una respuesta exacerbada del organismo ante sustancias habitualmente inocuas, es una respuesta de hipersensibilidad de tipo I producida por el organismo mediada por la inmunoglobulina E (IgE). Distintos componentes de los granos de polen, ya sean proteínas o elementos situados en la pared celular, son causantes de la polinosis, provocando en la mayoría de las veces, reacciones cruzadas en los individuos. Pese a ser una enfermedad con alta incidencia, los tratamientos convencionales tratan de reducir los síntomas a corto plazo mientras que la inmunoterapia ha demostrado ser una alternativa eficaz la cual mejora la calidad de vida de los pacientes de manera significativa en un plazo de tiempo mayor.

Podemos diferenciar dentro de la inmunoterapia tanto las vacunas, ya sean sublinguales o subcutáneas, como los anticuerpos monoclonales. Específicamente, encontramos dentro de posibles vacunas extractos alergénicos de polen de gramíneas o diferentes extractos de pólenes de hierba mientras que el omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado. Todos ellos son opciones de tratamiento a valorar en casos de alergia moderada o grave.

A través de diferentes ensayos clínicos, se ha demostrado que, por medio de la inmunoterapia, conseguimos una sensibilización adecuada en diferentes tipos de polinosis, destacando la respuesta en aquellos pacientes polisensibilizados, sin distinciones entre los diferentes esquemas de tratamiento ordinarios. De igual manera, su uso está alineado con el desarrollo sostenible, necesario para un progreso mundial prospero.

Por ende, el uso de la inmunoterapia supone un gran avance en el tratamiento de la alergia polínica estacional.

**Palabras clave:** inmunoterapia, alergia polínica, IgE, vacunas subcutáneas, vacunas sublinguales, omalizumab, calidad de vida, sostenibilidad.

## **Abstract**

Pollen allergy, understood as an exacerbated response of the body to usually harmless substances, is a type I hypersensitivity reaction mediated by immunoglobulin E (IgE). Various components of pollen grains, whether proteins or elements located in the cell wall, are responsible for pollinosis, often causing cross-reactions in individuals. Despite being a disease with high incidence, conventional treatments aim to reduce symptoms in the short term, whereas immunotherapy has proven to be an effective alternative that significantly improves patients' quality of life over a longer period.

Within immunotherapy, we can distinguish both vaccines, whether sublingual or subcutaneous, and monoclonal antibodies. Specifically, potential vaccines include allergenic extracts from grass pollen or various herb pollen extracts, while omalizumab is a humanized monoclonal antibody. All of these are treatment options to consider in cases of moderate to severe allergy.

Through various clinical trials, it has been demonstrated that immunotherapy achieves adequate sensitization in several types of pollinosis, highlighting the response in polysensitized patients, without distinctions between the different ordinary treatment schemes. Similarly, their use aligns with sustainable development, necessary for prosperous global progress.

Therefore, the use of immunotherapy represents a major advancement in the treatment of seasonal pollen allergy.

**Keywords:** immunotherapy, pollen allergy, IgE, subcutaneous vaccines, sublingual vaccines, Omalizumab, quality of life, sustainability.

## 1. Introducción

### 1.1 La respuesta inmune

El término sistema inmune proviene de “inmunitas”, el cual denota protección contra enfermedades inducidas por patógenos. Está formado por distintas estructuras especificadas más adelante cuya función de manera global es proteger al individuo frente a enfermedades infecciosas, aunque también se desencadenan respuestas inmunes por sustancias no infecciosas y productos tumorales. La respuesta inmune como tal hace referencia a la reacción que llevan a cabo las células y las moléculas responsables ante los distintos patógenos de manera conjunta y coordinada. (1)

En el sistema inmune, podemos diferenciar 2 tipos principales de respuesta que actúan de manera sinérgica para asegurar la defensa siendo estas la respuesta inmune y la adaptativa (Figura 1). La respuesta innata, denominada también como natural o nativa, se caracteriza por ser rápida, inespecífica y atacar a patógenos que el organismo nunca se ha enfrentado previamente generando una memoria limitada. Por su parte, la respuesta adaptativa, también conocida como inmunidad específica o adquirida, está caracterizada por ser lenta, específica y generar memoria inmunológica para combatir posteriores infecciones de manera más eficaz en caso de que se produzcan. Entre ambos mecanismos de defensa hay conexiones

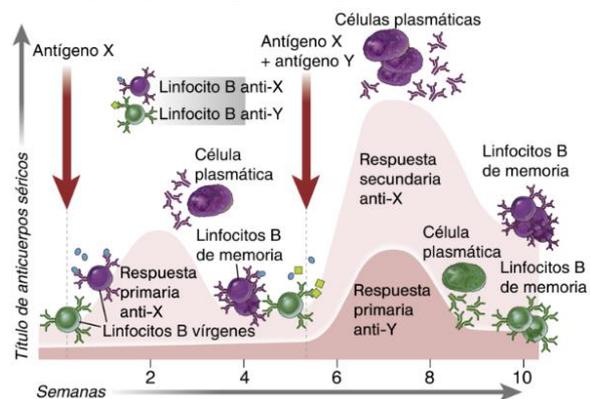


Figura 1. Diferencia entre respuesta innata y adaptativa. Fuente: Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. (2022).

ya que la respuesta innata frente a los patógenos provoca una estimulación en la respuesta adaptativa y, por el contrario, la respuesta adquirida refuerza algunos mecanismos de la primera respuesta capacitándola para acometer con eficacia los elementos perjudiciales. (1,2)

Podemos diferenciar las líneas de defensa del organismo en tres niveles distintos; el primer nivel consiste en el sistema tegumentario y los tejidos asociados, el nivel secundario comprende células como los fagocitos y el último nivel abarca los linfocitos T y B junto con sus respectivos anticuerpos. Los dos primeros niveles forman parte de la

respuesta inmune innata, mientras que en el tercer escalón está asociado a la respuesta inmune adaptativa. (1,2)

Adentrándonos en la inmunidad adquirida, se puede distinguir entre la inmunidad humoral, mediada por los linfocitos B responsables de la síntesis de inmunoglobulinas, y la inmunidad celular, respaldada por los linfocitos T. (1,2) Los linfocitos B, localizados en la médula ósea, ganglios y bazo producen inmunoglobulinas, comúnmente conocidas como anticuerpos, cuya función es reconocer y neutralizar patógenos extracelulares. Hay cinco tipos de inmunoglobulinas: IgG, IgM, IgA, IgD e IgE. Cuando los linfocitos B se encuentran un antígeno específico, el receptor de superficie BCR provoca la activación de la célula B diferenciándose en una célula plasmática la cual comienza a producir inmunoglobulinas para tratar de neutralizar, y activar el complemento con el fin de destruir al patógeno. (3,4) Por su parte, en la inmunidad adquirida celular, podemos discriminar entre linfocitos T citotóxicos (CD8+), esenciales para desencadenar la apoptosis de los patógenos tras la activación mediante su receptor TCR secretando sustancias como perforinas y granzimas, y los linfocitos T colaboradores (CD4+) los cuales, aunque no eliminen patógenos, modulan la respuesta (Tabla 1). (3,4)

	<b>Respuesta innata</b>	<b>Respuesta adaptativa</b>
Especificidad	Frente a moléculas coincidentes en grupos de microbios y moléculas relacionadas producidas por células dañadas del hospedador	Frente antígenos microbianos y no microbianos diferentes
Diversidad	Escasa	Muy elevada
Memoria	Limitada	Si
<b>Componentes</b>		
Barreras celulares y químicas	Piel, epitelio de mucosa; moléculas antimicrobianas	Linfocitos en epitelio; anticuerpos secretados en superficies epiteliales
Proteínas secretadas	Complemento, varias lectinas	Anticuerpos
Células	Fagocitos (macrófagos, neutrófilos), células dendríticas, linfocitos, natural killer, mastocitos y células linfocíticas innatas	Linfocitos

*Tabla 1. Diferencias entre las características y componentes principales de la respuesta inmune innata y adaptativa. Fuente: Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. (2022). Elaboración propia a partir de la fuente.*

Hay dos propiedades fundamentales que hacen del sistema inmune un elemento de defensa fundamental: por un lado, tolerar lo propio reconociendo antígenos ajenos y respondiendo frente a ellos sin reaccionar a las sustancias propias del individuo; y, por

otro lado, la retroalimentación positiva que lleva a cabo para amplificar la reacción defensiva, tratando de erradicar los patógenos de forma efectiva, además de dar soporte a los mecanismos de control que impiden reacciones impropias. (1)

No obstante, los mecanismos de control del sistema inmunitario pueden fallar, ocasionando reacciones inadecuadas que pueden ocasionar daño en el organismo. (1,2)

## **1.2 Tipos de reacciones de hipersensibilidad de la respuesta inmune**

Las reacciones de hipersensibilidad son conocidas como aquellas que ocurren de manera excesiva o inapropiada como respuesta frente a un antígeno, ya sea externo o interno, y que pueden causar daño en órganos y tejidos, así como manifestaciones clínicas. Dentro de ellas podemos diferenciar cuatro tipos, en función del mecanismo inmune involucrado. (5)

- Reacción de tipo I: son reacciones inmediatas y están mediadas por anticuerpos IgE. Ocurren cuando los alérgenos se unen a los anticuerpos IgE de manera específica en la superficie de los mastocitos y basófilos, ocasionando la liberación de la histamina y otros mediadores inflamatorios. Este proceso causa, entre otros efectos, un incremento de la permeabilidad vascular, la contracción del músculo liso y un aumento en la secreción de mucosidad. En cuanto a sus manifestaciones clínicas, destaca la alergia y su sintomatología derivada, así como las afecciones asmáticas y la urticaria. (5–7)
- Reacción de hipersensibilidad de tipo II: en este caso, la respuesta está mediada por los anticuerpos IgG e IgM, los cuales se unen tanto a la superficie de las células como a estructuras de la matriz extracelular. Esta unión activa el sistema de complemento que recluta a diversas células inmunitarias con el fin de destruir el antígeno mediante mecanismos como la fagocitosis, lisis mediada por complejo de ataque a la membrana del complemento o citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo. Las manifestaciones clínicas principales son la anemia hemolítica, trombocitopenia o neutropenia en distintos grados según la gravedad. (5–7)
- Reacción de hipersensibilidad de tipo III: esta reacción implica la formación de inmunocomplejos que son agregados de antígenos solubles y anticuerpos (IgG o IgM) que se depositan en los tejidos, iniciando la activación del sistema del complemento, que a su vez recluta neutrófilos. La activación de los neutrófilos y, por tanto, de sus enzimas lisosomales, causa daño tisular e inflamación. Es por

ello por lo que entre sus manifestaciones clínicas encontramos el lupus eritematoso sistémico o la vasculitis. (5–7)

- Reacción de hipersensibilidad de tipo IV: son reacciones retardadas mediadas por los linfocitos T que suelen ocurrir entre 24 y 72 horas después de la exposición al antígeno. Por medio de la activación de los linfocitos T CD4+, se liberan citocinas que reclutan macrófagos y otras células inmunitarias, mientras que los linfocitos T CD8+ pueden destruir directamente las células diana. En cuanto a las manifestaciones clínicas, podemos citar la dermatitis de contacto como la más común. (5–7)

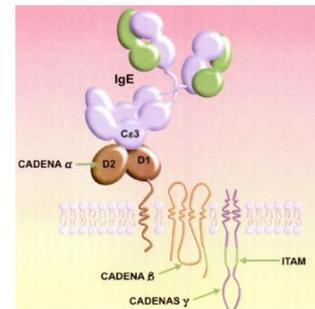
Los tipos de respuestas de hipersensibilidad y su clasificación previamente mencionada forman parte de la clasificación tradicional de Gell y Coombs (Tabla 2). Hoy en día, encontramos clasificaciones más extensas que incluyen el tipo V para reacciones inducidas por disfunción de la barrera cutánea, que incluiría afecciones como la dermatitis atópica, el tipo VI para la desregulación inmunitaria inducida metabólicamente y el tipo VII para aquellas reacciones inmuno-inflamatorias directas frente a sustancias químicas. (8)

	<b>Mecanismo implicado</b>	<b>Afecciones más habituales</b>
<b>Tipo I</b>	Liberación de histamina mediada por anticuerpos IgE	Alergia, provocando asma y urticaria
<b>Tipo II</b>	Anticuerpos IgG/IgM y activación del sistema de complemento	Anemia hemolítica, trombocitopenia y neutropenia
<b>Tipo III</b>	Depósito de complejos inmunes y activación de neutrófilos	Lupus eritematoso agudo y vasculitis
<b>Tipo IV</b>	Respuesta retardada mediada por linfocitos T	Dermatitis de contacto

Tabla 2. Comparación de las diferentes respuestas de hipersensibilidad según la clasificación clásica de Gell y Coombs. Fuente: Bychkova NV. (2024).Elaboración propia a partir de la fuente.

### 1.3 Alergia como ejemplo de reacción de hipersensibilidad de tipo 1

La alergia es una enfermedad caracterizada por una respuesta exacerbada ante sustancias generalmente inocuas que está mediada, en gran parte, por IgE (Figura 2). (9) Las IgE son monómeros que se encuentran en el plasma, normalmente, en concentraciones muy bajas, pero pueden aumentar significativamente en casos de alergia. Se une con gran afinidad al receptor FcεRI presente en la superficie de células cebadas y basófilos por medio del dominio Cε3 y, al unirse con el antígeno específico, induce la liberación de histaminas y proteasas



*Figura 2: IgE con su receptor de alta afinidad. Fuente: Méndez de Inocencio JI.(2008).*

(mediadores preformados) que son responsables de las manifestaciones clínicas de la alergia. Esta unión es muy estable y produce una sensibilización que condiciona las futuras exposiciones al alérgeno. Los receptores FcεRI se encuentran también en eosinófilos, macrófagos, linfocitos B y plaquetas, aunque con menor afinidad. Los inductores más importantes para la producción de IgE son las citocinas IL-4 e IL-13 liberadas, principalmente, por los linfocitos CD4+ Th2. (10)

Conocemos diferentes factores de riesgo y factores protectores del desarrollo de polinosis, los cuales pueden interactuar entre ellos, ya sea para potenciar o reducir la acción. Podemos destacar, entre ellos, la predisposición genética como uno de los principales factores para el desarrollo de hipersensibilidad frente a antígenos ambientales ordinarios, denominados alérgenos (Anexo 1). (10)

En los últimos años, los métodos de diagnóstico de la alergia han sufrido avances para tratar de mitigar los falsos positivos producidos a raíz de la detección de determinantes de carbohidratos de reactividad cruzada o algunos panalérgenos como las profilinas y policalcinas. (11) A pesar de seguir siendo pruebas de utilidad el Prick Test y la detección de inmunoglobulinas IgE específicas del polen, se ha demostrado una alta sensibilidad y especificidad en el diagnóstico molecular de la alergia (DMA) frente a los principales alérgenos estacionales utilizando la plataforma ImmunoCap que permite cuantificar los niveles de IgE específica frente a pólenes, alimentos, ácaros, epitelios animales, venenos de insectos y alérgenos ocupacionales. (11)

El polen afecta de manera primaria a las membranas mucosas localizadas en la parte alta del tracto respiratorio, desarrollando manifestaciones como rinitis, estornudos y habitualmente tos. Asimismo, un efecto común es la conjuntivitis. (12)

Hay otros órganos y tejidos que pueden verse afectados de manera secundaria por la polinosis como, por ejemplo, la piel (desarrollando frecuentemente urticaria), tracto gastrointestinal, sistema nervioso periférico y central o sistema cardiovascular. En caso de que la afectación llegue a la parte baja del sistema respiratorio y, por tanto, a los bronquios, los pacientes desarrollan asma. (12)

La prevalencia de las diferentes alergias al polen depende de factores tales como: el clima, la zona geográfica, la flora del territorio y el momento del año en el que nos encontremos. En España, se ha observado un cambio sustancial en el periodo de polinosis debido, principalmente, al cambio climático, siendo actualmente un periodo desde la primavera hasta el otoño que abarca, aproximadamente, 6 meses. (13)

#### **1.4 Estructuras del polen que causan alergia**

El polen es una estructura biológica compleja que puede desencadenar reacciones alérgicas principalmente debido a ciertas estructuras, ya sean proteínas específicas o algunos componentes de la pared celular. (14) Estas estructuras son las que, habitualmente, se unen de manera específica a los anticuerpos IgE, dando comienzo tras ello a la reacción alérgica previamente explicada. (14,15)

##### **1.4.1 Proteínas alérgicas**

Podemos diferenciar varios grupos de familias de proteínas que son fundamentales para causar alergia. Entre ellas destacan las Pathogenesis-Related Proteins (PR Proteins) que incluyen las proteínas PR-10, como Bet v 1, las cuales tienen un papel significativo en la reactividad cruzada entre distintos tipos de polen. (16–18) Además, otras glicoproteínas como los alérgenos pectato-liasa, poseen estructuras bien conservadas con múltiples epítomos de unión a IgE y causantes, por tanto, de reacciones alérgicas. (15) Por último, se encuentran las LTPs (Profilins and Lipid Transfer Proteins) y las proteasas de cisteína, las cuales actúan como panalergenos y facilitadoras de la entrada de alérgenos, respectivamente. (16,19,20)

##### **1.4.2 Componentes de la pared celular vegetal**

El xilano y los carbohidratos determinantes de reacciones cruzadas (CCD) son elementos de la pared de células vegetales que causan alergia o potencian la polinosis.

(15,21) Por su parte, el xilano es un polímero crucial para el patrón de la exina del polen que afecta en la forma en que el polen interactúa con el sistema inmunitario, siendo sus posibles modificaciones influyentes en el potencial alérgico. (21) Los CCD, en cambio, son carbohidratos situados en glicoproteínas de la pared celular vegetal que causan reacciones alérgicas cruzadas frente a diferentes alérgenos que comparten estructuras similares, aunque provengan de fuentes distintas. (15,21)

### 1.5 Terapia convencional de la alergia al polen

El tratamiento habitual de la polinosis incluye diferentes grupos de medicamentos, habitualmente antihistamínicos, broncodilatadores, corticoides y, en casos extremos e incontrolados, catecolaminas como la adrenalina. Además, el uso de medidas de protección como las mascarillas tipo FFP2 o FFP3 (Filtering Face Piece) para evitar la exposición al alérgeno también se incluye como parte del tratamiento estándar. (22,23)

- ❖ Los antihistamínicos inhiben los efectos de la histamina por medio de la unión a los receptores histamínicos (H1, H2, H3 y H4), sin producir su activación. La histamina es un mediador inflamatorio presente en todos los tejidos del organismo y es producida, principalmente, en los mastocitos. Podemos diferenciar entre antihistamínicos clásicos o de primera generación y antihistamínicos de segunda generación, careciendo estos últimos de efectos sedantes y anticolinérgicos ya que no atraviesan la barrera hematoencefálica. Pueden tomarse a demanda o de forma continua durante periodos largos de tiempo, siempre siguiendo la indicación reflejada en la ficha técnica. Actualmente, son los medicamentos más utilizados en procesos alérgicos (Tabla 3). (22)

Grupo químico	Principio activo de primera generación	Principio activo de segunda generación
Alquilaminas	Dexclorfeniramina y Dimetindeno	Acrivastina
Etanolaminas	Clemastina, Difenhidramina, Dimenhidrinato y Doxilamina	Bepotastina
Fenotiacinas	Alimemazina y Prometazina	Mequitazina
Piperacinas	Hidroxicina y Meclozina	Cetirizina, Levocetirizina y Oxatomida
Piperidinas	Azatadina, Ciproheptadina y Ketotifeno	Alcaftadina, Bilastina, Desloratadina, Ebastina, Epinastina, Fexofenadina, Levocabastina, Loratadina, Mizolastina, Olopatadina y Rupatadina

*Tabla 3. Diferentes principios activos y su generación según grupo químico. Fuente: Zubeldia JM. (2021). Elaboración propia.*

- ❖ Los broncodilatadores, con acción agonista beta2 adrenérgica, relajan el músculo liso bronquial y son indicados para el tratamiento del asma producido habitualmente como síntoma de la polinosis. Según la duración de su acción, destacan el salbutamol y la terbutalina para acción corta, así como el salmeterol, formoterol y vilanterol para acción larga. (22)
- ❖ Por último, los corticoides, tienen potentes efectos antiinflamatorios e inmunosupresores y son utilizados para el tratamiento de emergencia en reacciones alérgicas graves. Suelen administrarse por vía oral, siendo los más comunes en la alergia la prednisona, hidrocortisona, dexametasona y betametasona. (22)

## **1.6 Estrategias de inmunoterapia**

### **1.6.1 Vacunas**

El descubrimiento de los anticuerpos IgE ha sido crucial para la comprensión de los mecanismos inmunológicos implicados en los procesos alérgicos, así como para mejorar la eficacia de la inmunoterapia. (13) Desarrollar terapias específicas para alérgenos que sean a su vez seguras, eficaces y convenientes para el tratamiento de la alergia al polen es una necesidad actual. (23)

Antes de adentrarnos en los mecanismos inmunológicos, debemos conocer el concepto de la vacuna como una administración biológica que se emplea para modificar la inmunidad ante distintos patógenos. Las vacunas contra la alergia provocan en el organismo la tolerancia frente a aquellas sustancias inocuas a las que el paciente responde de manera exacerbada. (22,24) Supone diferentes efectos tanto a corto plazo como a largo plazo ya que apacigua los síntomas y controla la progresión natural de la enfermedad, incluso de manera indefinida en algunos pacientes. (22) Para su correcta aplicación, hay que administrar dosis repetidas de los elementos causantes de la alergia durante varios años, siendo habitualmente necesaria su administración entre tres y cinco años para tratar de conseguir el máximo efecto protector. Además, durante este periodo de vacunación es posible que haya que complementar con el resto de los fármacos estándares ya mencionados para remitir los síntomas de la enfermedad. (22,24)

Es importante saber que, para tratar de conseguir resultados óptimos con la terapia, es esencial un diagnóstico acertado, así como utilizar extractos de calidad y dosis correctas durante todo el tiempo de tratamiento. Es por ello por lo que, aunque es posible vacunar frente a muchas sustancias a la vez, no es recomendado superar más de tres fuentes alergénicas en una misma vacuna para garantizar dosis eficaces durante el tratamiento, evitando posibles reacciones cruzadas de los alérgenos. (22)

La inmunoterapia se puede usar en cualquier paciente siempre y cuando sea mayor de 5 años para asegurarnos que su sistema inmunitario este desarrollado, una vez identificada correctamente la implicación de un alérgeno concreto. De igual manera, no podremos vacunar cuando haya una contraindicación en su uso en una condición específica. En el escenario de una mujer embarazada, se podrá seguir con su pauta vacunal a dosis mantenida, siempre y cuando se asegure que el tratamiento se haya iniciado con anterioridad a la gestación. Por el contrario, no se podrá proceder a la misma una vez ya iniciado el embarazo porque la seguridad, tanto de la paciente como del feto, se podría ver comprometida. (22)

En cuanto a las reacciones adversas o síntomas no esperados en puntos distantes a la inyección, pueden ser muy variados y están clasificados en distintos grados (Tabla 4). Las más peligrosas son aquellas que se producen pocos minutos después de la administración, por lo que podemos asegurar que hay una correlación entre la severidad y el tiempo transcurrido tras la vacunación. Una vez ocurren, se deben tratar inmediatamente, frenando su progresión, y deben ser comunicadas a las autoridades pertinentes. Si se produjeran reacciones sistémicas moderadas (es decir, a partir de segundo grado), la inmunoterapia podría continuarse tras ser valorada por el alergólogo. (25)

	Reacción adversa
Grado 0	No hay síntomas o presenta síntomas no específicos
Grado 1	Reacciones sistémicas leves tales como urticaria localizada, rinitis o asma moderada (descenso del PEF < 20% del basal).
Grado 2	Reacciones sistémicas moderadas: urticaria generalizada de comienzo lento (>15 minutos) y/o asma moderada (descenso del PEF < 40% del basal).
Grado 3	Reacciones sistémicas severas (sin compromiso vital): Comienzo rápido (40% del basal).
Grado 4	Shock anafiláctico: reacción inmediata de picor, enrojecimiento, eritema, urticaria generalizada, estridor, angioedema, asma inmediata, hipotensión, etc.

*Tabla 4. Distintas reacciones adversas posibles y sus grados tras la administración de vacunas antialérgicas. Fuente: Miralles López JC, Negro Álvarez JM, Sánchez-Guerrero Villajos IM. (2012). Elaboración propia.*

Los alérgenos utilizados para la vacunación pueden ser naturales o modificados, siendo estos últimos los más utilizados en la actualidad ya que se pueden caracterizar adecuadamente y sintetizar en grandes cantidades (26). Podemos identificar diferentes estrategias inmunológicas según los tipos de vacuna que se enumeran a continuación:

- I. Vacunas subcutáneas (SCIT): es la forma más conocida de administración de inmunoterapia específica, induce una modificación de la respuesta inmune a largo plazo. (23,13)
- II. Vacunas sublinguales (SLIT): consiste en la administración muy poco invasiva del alérgeno en la zona inferior de la lengua para exponer al organismo de manera segura y eficaz a la sustancia que provoca la reacción alérgica. Su fácil administración permite que pueda ser administrada de forma individual por parte del paciente sin necesidad de acudir a centros sanitarios. (23,26)
- III. Inmunoterapia percutánea (EPIT): consiste en la aplicación de parches con extractos de alérgenos para que accedan a través de la piel. Es una técnica muy poco invasiva con efectos adversos reducidos, siendo los más comunes las reacciones cutáneas leves en el punto de administración. (26)
- IV. Inmunoterapia intralinfática (ILIT): es una técnica experimental que implica la inyección de los alérgenos directamente en los ganglios linfáticos. A pesar de que ha demostrado una eficacia comparable con la inmunoterapia subcutánea, es necesario seguir evaluando su seguridad a largo plazo antes de emplearlo de forma masiva. (26)
- V. Inmunoterapia intranasal (LNIT): permite administrar el alérgeno en forma de aerosol. Aunque ha demostrado una reducción efectiva de algunos síntomas como la rinitis, sus efectos son más localizados en comparación con la inmunización subcutánea y sublingual. Además, es difícil controlar la dosis exacta administrada en cada pulverización, generando, por tanto, dudas sobre su aplicación en la población general. (26)

A pesar de que todas ellas son alternativas posibles, las vacunas más aprobadas y, en consecuencia, utilizadas para el tratamiento de la alergia polínica estacional son las vacunas subcutáneas y las sublinguales. (23) Las diferentes características que estas poseen se detallan a continuación.

Acerca de la administración de las distintas formas de inmunoterapia, ya sea en la forma sublingual como en las formas inyectables, ambas constan de dos fases: iniciación y mantenimiento. Durante la primera fase, se dosifica de manera creciente hasta llegar a la dosis terapéutica, siendo, por lo general, una dosis semanal entre ocho y catorce semanas para las subcutáneas, y una dosis diaria o cada dos días durante cuatro y ocho semanas para las sublinguales. Sin embargo, en España, se tiende a agrupar las pautas para alcanzar de manera más rápida la segunda fase de tratamiento, ya que reduce costes y mejora la adherencia del paciente. Seguidamente, una vez nos encontramos en el periodo de mantenimiento, la vacuna se administra cada mes en el caso de las subcutáneas o cada tres días para sublinguales. En el caso específico de las vacunas polínicas, no habría problema en comenzar la pauta de vacunación durante el periodo de alergia, aunque es posible que varíen las dosis de mantenimiento, siendo estas semanales, quincenales o mensuales. (22)

En cuanto a la zona de administración, las vacunas subcutáneas se administrarán en la cara externa de la parte superior del brazo, con agujas de pequeño calibre para hacer la inoculación lo más indolora posible. El brazo se alternará en la siguiente administración. Por su parte, las vacunas sublinguales, son depositadas en la parte inferior de la lengua, reteniéndolas durante al menos dos minutos antes de ingerirlas. (22)

### **1.6.2 Anticuerpos monoclonales**

Los anticuerpos monoclonales (mAb) son proteínas diseñadas para unirse de manera específica a un receptor determinado, lo que reduce su capacidad para inducir una respuesta alérgica. (27) Podemos diferenciar dos distintos mecanismos de acción habituales:

1. Dirigidos a la IgE libre para evitar que se liberen mastocitos y basófilos, tratando de eludir con eso una respuesta alérgica exacerbada. Un ejemplo de fármaco que actúe siguiendo este mecanismo es el omalizumab. (28)

2. Inhibiendo de manera directa la señalización mediada por las citocinas IL-4 e IL-15, dado que son factores clave en la polinosis. El dupilumab es un ejemplo de mAb que actúa de esta manera. (29)

## 2. Objetivos

Las estrategias de tratamiento para la polinosis son importantes ya que se calcula que entre un diez y un treinta por ciento de la población mundial se ve afectada y la prevalencia de la enfermedad ha aumentado en las últimas décadas (23). A lo largo de los últimos años se han desarrollado nuevas estrategias inmunológicas que han supuesto avances en el tratamiento. Por tanto, el objetivo principal de este Trabajo de Fin de Grado es revisar si la inmunoterapia específica contra la alergia polínica estacional es más efectiva que el tratamiento sintomático convencional para reducir los síntomas, mejorar la calidad de vida y disminuir la necesidad de medicación.

Para ello, se plantean los siguientes objetivos secundarios:

1. Realizar una revisión bibliográfica sobre las estrategias personalizadas que se están llevando a cabo en la actualidad para el tratamiento de la polinosis estacional, comprobando si estas mejoran la calidad de vida de los pacientes.
2. Describir los medicamentos biotecnológicos actuales usados para la inmunoterapia contra la alergia; vacunas y anticuerpos monoclonales.
3. Comparar distintos planes de tratamiento, así como el impacto que estos generan en la sensibilización de los pacientes y los distintos recursos de evaluación actuales.
4. Evaluar factores de la inmunoterapia que impactan en la sostenibilidad.

## 3. Materiales y métodos

Para realizar el presente Trabajo de Fin de grado, se han realizado varias búsquedas bibliográficas a partir de diversas fuentes que se especifican a continuación (Figura 3):

1. Libros en formato electrónico: Utilizando la página web proporcionada por la Universidad Europea de Madrid. Se llevaron a cabo búsquedas a raíz de las palabras clave “Inmunología”, “Alergia estacional”, “Polen” e “Inmunoterapia”.
2. Libros en formato físico: Obtenidos de la biblioteca CRAI de la Universidad Europea de Madrid, de la biblioteca municipal Pío Baroja, así como de las bibliotecas de los hospitales Ruber Juan Bravo e Infanta Leonor de Madrid.

3. Base de datos: Se utilizaron las plataformas de búsquedas PubMed y Web Of Science, accesibles a través de la Biblioteca CRAI de la Universidad Europea de Madrid, realizando búsquedas que incluían las siguientes palabras claves en inglés: `seasonal allergy`, `pollen allergy`, `personalized immunotherapy`, `customized allergy vaccines`, `allergen immunotherapy`, `subcutaneous immunotherapy`, `sublingual immunotherapy`, `symptom reduction`, `quality of life`, `medication reduction` y `treatment effectiveness` todas ellas combinadas con los conectores booleanos `AND` o `OR`, según si eran términos que necesitaban conjunción o disyunción, tratando de maximizar la relevancia de los artículos. Por último, se utilizaron filtros de exclusión tales como `Free Full Text`, y publicados posteriormente al año 2020.

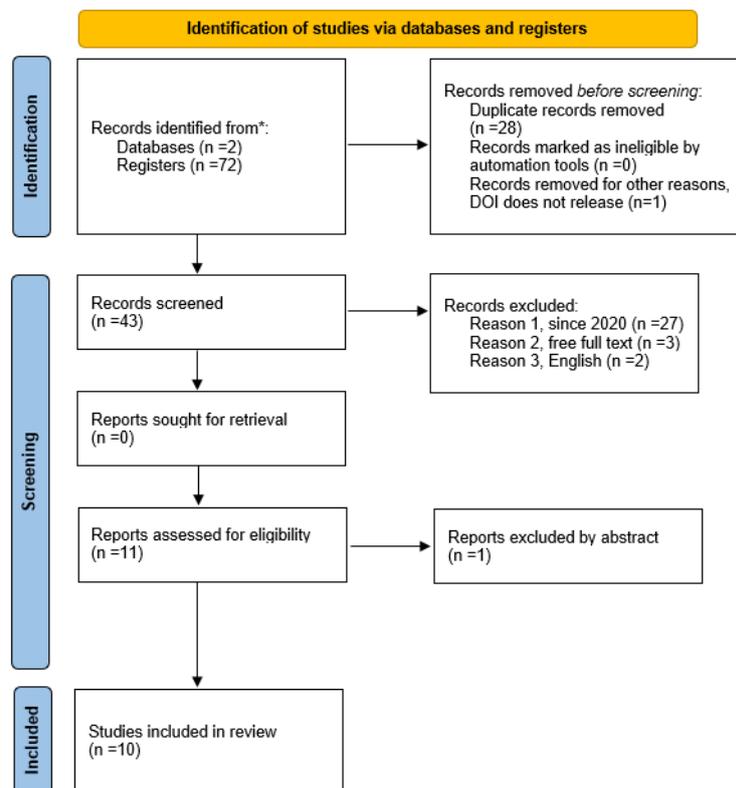


Figura 3. Esquema PRISMA para la selección de las referencias clave obtenidas en este trabajo. Obtenido a partir de: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. (2020). Elaboración propia.

#### 4. Resultados y discusión

A continuación, se describen los principales hallazgos obtenidos tras el análisis de diversas estrategias inmunológicas frente a la alergia polínica estacional. Se abordan

aspectos clave como la mejora en la calidad de vida, la eficacia de distintos tratamientos, la comparación entre esquemas terapéuticos, el impacto de la sensibilización, las herramientas actuales de evaluación y la sostenibilidad de estas terapias. Estos resultados permiten valorar la efectividad y aplicabilidad de la inmunoterapia en distintos contextos clínicos. Su análisis conjunto proporciona una visión crítica y actualizada del abordaje terapéutico de la polinosis.

#### 4.1 Mejora de la calidad de vida después de la inmunoterapia

Durante la polinosis, la mayoría de los síntomas que desarrolla el paciente tales como congestión nasal, rinoconjuntivitis o asma afectan de manera directa a situaciones fundamentales del día a día como, por ejemplo, dormir o hacer ejercicio. La SLIT ha sido evaluada en Ucrania durante años y se ha observado la reducción de manifestaciones clínicas asociadas a alergia al polen de Artemisia y Ambrosia examinando a 122 individuos de entre 18 y 53 años, con un grupo control de 31 participantes. Para ello, se realizaron pruebas de punción cutánea que determinaron los niveles de IgE específicas, así como el cuestionario MiniRQLQ, el cual se centra en diferentes actividades (habituales, recreacionales y dormir) además de síntomas en ojos y nariz y otros más subjetivos como fatiga o un estado de ánimo irritado. (31)

La calidad de vida se evaluó antes de comenzar con el tratamiento y dos veces posteriormente, al finalizar el primer año de tratamiento y al acabar el segundo año, y se observó una disminución significativa en los índices de calidad de vida de aquellos que recibieron la inmunoterapia sublingual después del segundo año de tratamiento (Tabla 5). En cambio, aquellos participantes que habían pertenecido al grupo control y que, por tanto, habían recibido un tratamiento sintomático con antihistamínicos de segunda generación, no tuvieron cambios significativos. De manera general, los síntomas se redujeron más de un 50% entre ambos grupos a los dos años. (31)

Domains	1 <sup>st</sup> group (n = 71)			2 <sup>nd</sup> group (n = 31)		
	Before SLIT	In 1 year	In 2 years	Before SLIT	In 1 year	In 2 years
Overall	3.29 ±1.12	2.09 ±0.89	1.46 ±0.13*	3.27 ±0.74	2.62 ±0.40	3.12 ±0.31
Activities	3.16 ±0.86	2.01 ±0.67	1.53 ±0.23*	3.11 ±0.49	2.85 ±0.42	2.95 ±0.23
Practical problems	4.07 ±0.71	2.64 ±0.4°	1.69 ±0.17*	3.97 ±0.34	3.20 ±0.50	2.29 ±0.45
Nose symptoms	3.63 ±0.62	2.31 ±0.3°	1.56 ±0.21*	3.64 ±0.43	3.57 ±0.21	3.54 ±0.17
Eye symptoms	3.02 ±0.42	1.89 ±0.2°	1.38 ±0.14*^	3.08 ±0.37	2.03 ±0.49	2.79 ±0.16
Other symptoms	2.61 ±0.19	1.62 ±0.1°	1.13 ±0.14*^	2.56 ±0.11	1.88 ±0.35	1.65 ±0.18*

\*p < 0.05 in 2 years of SLIT/symptomatic therapy compared with the indices before treatment; °p < 0.05 in 1 year of SLIT compared with the indices before treatment; ^p < 0.05 in 2 years of SLIT compared with the indices in 1 year of treatment.

Tabla 5. Estimación de los resultados de la calidad de vida de los pacientes en el contexto de SLIT y tratamiento sintomático. Fuente: Zubchenko S, Maruniak S (2022).

La mejora en los índices de calidad de vida nos evidencia la eficacia de la inmunoterapia sublingual en pacientes afectados por la polinosis, lo que conlleva una reducción significativa de las afecciones clínicas asociadas a procesos alérgicos.

Gracias a la realización de 11 ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, y con placebo controlado, todos ellos de fase II/III y en diferentes partes del mundo, podemos observar si la carga de síntomas se ve reducida y, por tanto, la calidad de vida de los pacientes es mayor al utilizarse inmunoterapia sublingual para alérgenos comunes entre los que se encuentran polen de Ambrosía y de árboles. Todos ellos miden variables entre las que se incluyen: limitación de actividades, síntomas nasales, síntomas oculares, problemas de sueño y función emocional, entre otras. (32)

El análisis agrupado de respuestas al cuestionario RQLQ (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire) evidenció mejoras consistentes y estadísticamente significativas en todas las áreas de estudio. Centrándonos en el polen, podemos ver una reducción del 0,36 ( $P < .001$ ) para la Ambrosía y del 0,42 ( $P < .001$ ) para el polen de árboles (Figura 4). (32)

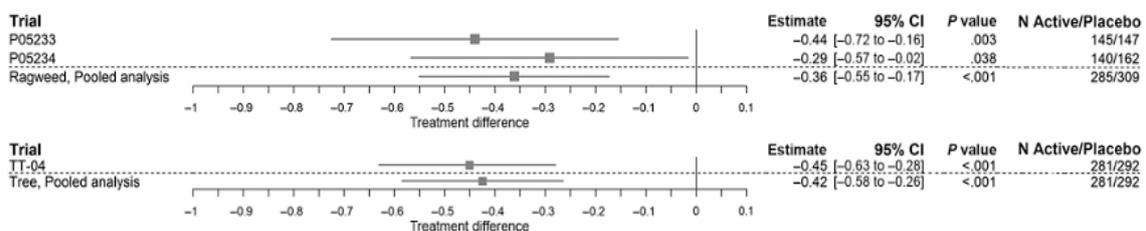


Figura 4. Análisis de manera general del cuestionario RQLQ de los diferentes estudios que incluyen el polen como alérgeno. Fuente: Blaiss MS, Durham SR, Bernstein D, Stranzl T, Lindholm M, Nolte H, et al (2024)

De manera individual para cada una de las variables estudiadas podemos, los resultados fueron esperanzadores (Figura 5):

- Síntomas nasales: reducción de afecciones como congestión y secreción.
- Síntomas oculares: reducción del picor, enrojecimiento y lagrimeo de ojos.
- Problemas de sueño: reducción de despertares nocturnos y mejora en la capacidad de conciliar el sueño.
- Función emocional: mejora en el impacto emocional de los pacientes.
- Actividades generales: mejora en la capacidad de realizar actividades diarias y recreativas.

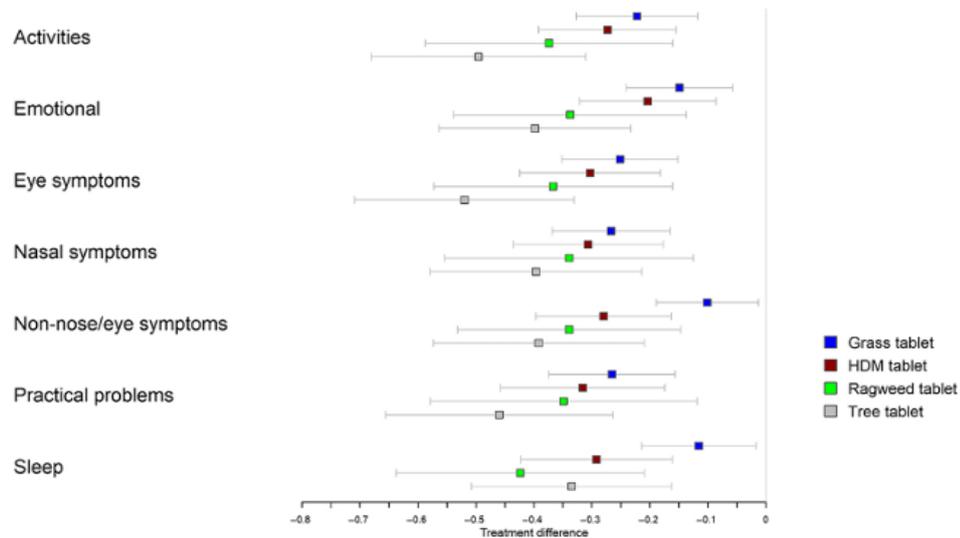


Figura 5. Análisis de manera individual de cada una de las variables estudiadas que afectan a la calidad de vida del paciente. Fuente: Blaiss MS, Durham SR, Bernstein D, Stranzl T, Lindholm M, Nolte H, et al. (2024)

Contemplamos la opción de tratamiento con inmunoterapia en casos de alergia polínica estacional moderados o severos ya que observamos una reducción de síntomas menores que proporciona mayor calidad de vida de manera sostenida a los pacientes, lo que permite reducir el uso de medicación adicional y mejora el control general de la enfermedad.

## 4.2 Eficacia de distintos medicamentos en inmunoterapia

### 4.2.1 Ejemplos de vacunas en inmunoterapia

#### ❖ Oralair®

Formando parte de la SLIT se encuentra Oralair®, cuyo principio activo son extractos alérgicos purificados y liofilizados del polen de gramíneas: dácilo (*Dactylis glomerata* L.), grama de olor (*Anthoxanthum odoratum* L.), ballico (*Lolium perenne* L.), espiguilla (*Poa pratensis* L.) y fleo de los prados (*Phleum pratense* L.). Se libera de forma rápida alcanzando el 90% de la actividad alérgica total liberada en 2 minutos. (33)

En cuanto a su modo de acción para alcanzar la tolerancia, diferenciamos la fase temprana que dura días/semanas y la fase tardía que dura meses. En la primera fase se induce una supresión de mastocitos, basófilos y eosinófilos para posteriormente estimular linfocitos T reguladores y células B que suprimirán las células Th1 y Th2 específicas del alérgeno en sangre. En la última fase podemos observar la reducción de niveles de IgE

específicos del alérgeno, así como la reducción del número y actividad de las células efectoras que fomentan respuestas alérgicas en tejidos o mucosas. (33)

Se han realizado diferentes estudios de fase I y III que demuestran la eficacia en el tratamiento cuando este se inicia de 2 a 4 meses antes de la exposición y se mantiene durante toda la temporada polínica. Además, los estudios mostraron un perfil de seguridad favorable siendo las reacciones adversas locales y leves, en su mayoría. Los estudios más significativos fueron los siguientes: (33)

1. Estudio de rango de dosis en adultos (VO34.04): incluyó a 628 adultos de entre 18 y 45 años con rinitis alérgica moderada y/o asma leve y se demostró una reducción de síntomas en comparación a placebo (3.58 vs 4.93;  $p=.0001$ ), además de asegurar una dosis efectiva y segura para futuros estudios (300 IR). (33)
2. Estudio pediátrico europeo (VO52.06): utilizó como población muestral a 278 niños y adolescentes y mostró una reducción de síntomas relacionados con la alergia en un 39,3% respecto al placebo. Indica que la dosis anteriormente mencionada también es segura para niños y adolescentes. (33)
3. Estudio pivotal en Estados Unidos (VO61.08): englobó 473 adultos con edades comprendidas entre 18 y 65 años, demostrando una eficacia contrastada en la reducción de afecciones y el uso de medicamentos. Los resultados fueron consistentes, mostrando una diferencia respecto al grupo control del 28,2 % ( $p < .001$ ). (33)

#### ❖ **PQ Grass – 13 extractos de pólenes de hierba.**

Otra forma de tratar la alergia y sus afecciones asociadas como la rinitis alérgica y/o rinoconjuntivitis de manera sostenida es la SCIT. Para evaluar la eficacia de nuevos tratamientos SCIT se llevó a cabo un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de un tratamiento de duración corta con PQ Grass, el cual es un producto modificado de tirosina microcristalina (MCT) y monofosforil lípido-A como adyuvante. Como tratamiento, se administraron seis inyecciones previas a la estación alérgica con el objetivo de mitigar los síntomas asociados a la enfermedad, así como reducir la medicación necesaria en los pacientes. (34)

El estudio se diseñó con 119 sujetos de edades comprendidas entre los 18 y 65 años los cuales fueron aleatorizados en cuatro grupos de tratamiento, siendo la proporción 2:2:1:1 (régimen convencional de PQ Grass, régimen extendido de PQ Grass, placebo

con MCT y placebo sin MCT, respectivamente). En el régimen convencional se administraron las dosis semanalmente mientras que en el extendido las tres primeras inyecciones, de dosis de aumento, fueron semanales y las tres últimas, de mantenimiento, fueron mensuales. (34)

Los resultados mostraron una mejora del 39,5% del régimen extendido comparándolo al placebo ( $p=0,011$ ), así como una mejora del 33,1% del régimen convencional respecto al grupo control ( $p=0,033$ ), reduciéndose por tanto de manera absoluta 0,67 puntos y 0,56 puntos, respectivamente. Además, se observó un aumento significativo de IgG4 en ambos regímenes y el cuestionario de calidad de vida evidenció una mejora significativa mostrando también un coeficiente de correlación con la puntuación combinada de síntomas y medicación obtenida muy fuerte ( $r^2 = 0.89$ ,  $p < 0.0001$ ). (34)

#### **4.2.2 Anticuerpo monoclonal como ejemplo de tratamiento**

##### **❖ OMALIZUMAB**

Omalizumab (Xolair®) es un mAb anti-IgE que inhibe la unión de IgE a los receptores de alta afinidad en las membranas de los basófilos y mastocitos, evitando así la liberación de histamina. Para evaluar su eficacia, se realizó un estudio en Japón, entre los años 2021 y 2023, con 46 pacientes alérgicos al cedro. Como criterio de inclusión necesario, todos los pacientes tenían unos niveles de IgE entre 30-1,500 IU/mL, siendo estos indicadores de alergia severa. Se administró de forma subcutánea cada 2 o 4 semanas durante una temporada completa de polinosis (dependiente de niveles de IgE y peso corporal), monitorizando manifestaciones clínicas frecuentes en alérgicos como nasales u oculares por medio de TNSS (Total Nasal Symptom Score), así como el cuestionario de calidad de vida estándar japonés, JRQLQ. (28)

Los resultados fueron positivos en ambos métodos de estudio mostrando una mejora significativa tanto en síntomas oculares como nasales, sobre todo a mayor cantidad de tiempo en tratamiento. Concretamente, la TNSS mejoró significativamente de 6.6 antes del tratamiento a 4.5 después de 4 semanas ( $p = 0.002$ ), 4.2 después de 8 semanas ( $p < 0.001$ ) y 4.1 después de 12 semanas ( $p = 0.02$ ). Asimismo, algunas de las variables más importantes evaluadas en el JRQLQ, como la secreción nasal, se redujo 2 puntos ( $p < 0.001$ ), la obstrucción nasal disminuyó 2,7 puntos o el lagrimeo 1,9 puntos ( $p < 0.001$  para ambos) (Figura 6). (28)

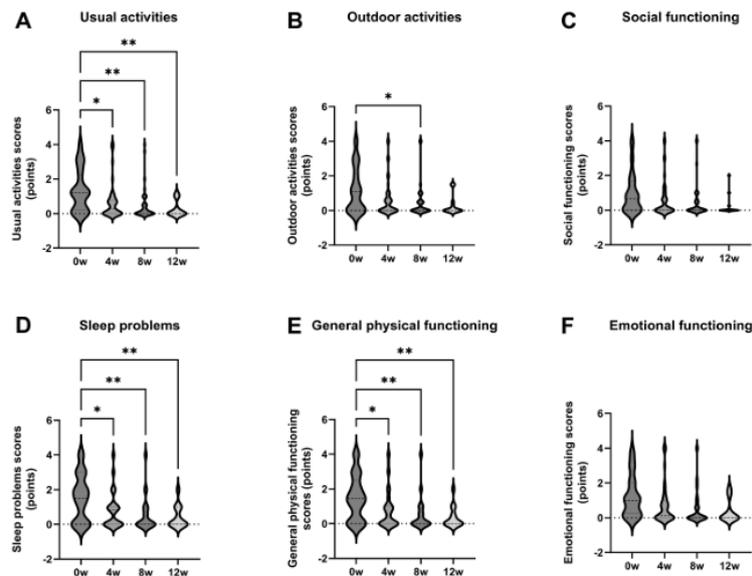


Figura 6. Resultados obtenidos en el JRQLQ en los distintos momentos de estudio.  
Fuente: Goto T, Miwa T, Hashimoto K, Amesara K, Unno Y, Sakamoto H. (2024).

Los resultados indicaron, por tanto, que el tratamiento de la polinosis inducida por el polen de cedro con omalizumab mejora los síntomas nasales y oculares, repercutiendo en la calidad de vida y el estado general desde la cuarta semana después del inicio, con mejoras sostenidas hasta la semana 12. Los resultados demostraron que el tratamiento con omalizumab para la rinitis alérgica estacional causada por el polen de cedro mejora los síntomas nasales y oculares, varios aspectos de la calidad de vida y el estado general desde la cuarta semana después de iniciar el tratamiento, con mejoras sostenidas hasta la semana 12. (28)

### 4.3 Comparación de esquemas de tratamiento

Podemos diferenciar tres esquemas de tratamiento para alergia polínica estacional siendo estos: pre-estacional, pre-co-estacional y tratamiento perenne. La diferencia entre ellos reside en el momento de inicio y la duración de este, siendo para el tratamiento pre-estacional el inicio y el final antes de la temporada de alergias, para el tratamiento pre-co-estacional el inicio previo a la exposición y el final al acabar la temporada de polinosis, y el tratamiento perenne un tratamiento continuo durante todo el año. Los esquemas de tratamiento utilizados generalmente en inmunoterapia subcutánea son el pre-co-estacional y el perenne. (35)

Un estudio observacional, multicéntrica y prospectiva realizado en España en pacientes alérgicos pediátricos compara dos esquemas de tratamiento SCIT, utilizando mezclas no diluidas de gramíneas (*Olea europaea*) polimerizadas. Mediante la

comparación de los cuestionarios de estudio PRQLQ/AdolRQLQ (Paediatric/Adolescent Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire), PAQLQ/AdolAQLQ (Paediatric and Adolescent Asthma Quality of Life Questionnaire) y ACT (Asthma Control Test) podemos observar cómo, aunque hay mejoras muy significativas en el tratamiento con inmunoterapia subcutánea, los esquemas de tratamiento entre sí no producen diferencias significativas, lo que nos indica que, a priori, no hay un esquema de tratamiento mejor que otro (Tabla 6). (35)

**Table 2** Effectiveness evaluation.

	2015 pollen season	2016 pollen season	Difference <sup>a</sup> (p)
PRQLQ/AdolRQLQ [mean (SD)]			
Perennial	3.77 (0.68)	2.07 (1.64)	1.70 (<0.0001)
Pre-co-seasonal	4.06 (0.79)	2.16 (1.40)	1.91 (0.0006)
Difference <sup>b</sup> (p)	0.29 (0.26)	0.09 (0.88)	0.20 (0.6534)
PAQLQ [mean (SD)]			
Perennial	3.39 (1.23)	4.78 (1.47)	1.29 (0.0048)
Pre-co-seasonal	3.47 (1.50)	5.40 (1.48)	1.78 (0.0105)
Difference <sup>b</sup> (p)	0.08 (0.90)	0.62 (0.35)	0.48 (0.4484)
ACT [mean (SD)]			
Perennial	13.7 (4.2)	18.4 (6.5)	5.05 (0.0055)
Pre-co-seasonal	15.1 (6.1)	21.1 (5.5)	5.00 (0.0094)
Difference <sup>b</sup> (p)	1.40 (0.45)	2.70 (0.30)	0.1 (0.9837)

*Tabla 6. Evaluación de efectividad de SCIT en población pediátrica y diferencia entre esquemas de tratamiento. Fuente: Martínez-Cañavate Burgos A, Torres J, Belén Molina A, Muños C, Díaz M, Corzo JL, et al. (2021)*

#### 4.4 Impacto de la sensibilización

La inmunoterapia tiene la capacidad de actuar no solo en pacientes sensibilizados por un solo un tipo de polen, sino también de manera conjunta en pacientes polisensibilizados. Estos últimos son los más habituales y los que más pueden beneficiarse de la inmunoterapia. (36,37)

La evaluación de la efectividad de la inmunoterapia sublingual con extractos de polen de cinco tipos de hierba durante tres temporadas consecutivas de polen, en regiones de Australia diferentes, demostró que fue efectiva en pacientes mono y polisensibilizados. De hecho, los pacientes polisensibilizados mostraron una mejora de entre un 70 y un 85% que se mantuvo a lo largo de los años de estudio. Los pacientes reportaron una satisfacción alta, independientemente de su estado de polisensibilización. (36)

De igual manera, la comparación de la eficacia clínica de la inmunización pre-estacional en pacientes monosensibilizados respecto a los polisensibilizados (n=74) durante una temporada de polen, evaluada mediante niveles anticuerpos y el cuestionario Mini-RQLQ, mostró que, aunque mejoraron los síntomas y la calidad de vida en ambos grupos, así como las inmunoglobulinas IgG4 demostrando mejora de la respuesta, los polisensibilizados tuvieron una mejoría superior (Figura 7). (37)

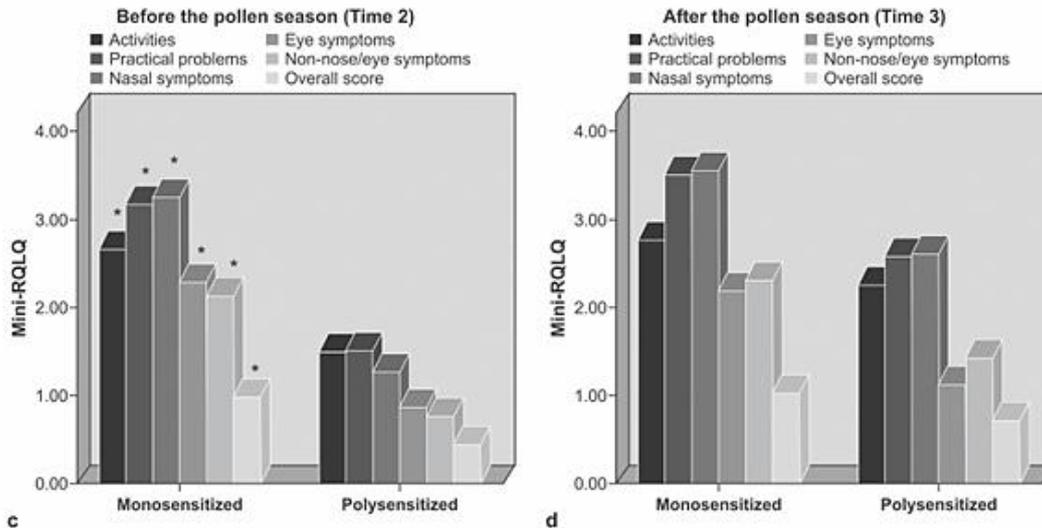


Figura 7. Comparación del cuestionario Mini-RQLQ en pacientes monosensibilizados y polisensibilizados antes y después de la estación polínica. Fuente: Soyçiğit S, Aydın O, Seçil D, Doğan C, Gökmen D, Sin BA, et al (2023).

#### 4.5 Utilidades y herramientas de evaluación en la actualidad

La evaluación precisa y la identificación de alérgenos específicos son importantes para tratar de conseguir la mayor eficacia posible en tratamientos de inmunoterapia, tal y como se demuestra en estudios recientes (38,39). Blaiss et al. indica en su estudio el valor de las diferencias mínimas importantes (MID), las cuales varían según el tipo de polen y la severidad de los síntomas, proporcionando una herramienta crucial para evaluar la efectividad en los tratamientos de inmunoterapia, tanto sublingual como subcutánea (38). Por su parte, Dick et al, en 2020, aplicó una función de mapeo para estimar las utilidades en ensayo de inmunoterapia para pacientes alérgicos a ambrosía, calculando los días de vida ajustados por calidad (QALDs) asociados a la SLIT. Los resultados mostraron una mejora significativa en los QALDs, destacando la necesidad de una evaluación precisa para tratar de maximizar los beneficios clínicos y aumentar la calidad de vida de los pacientes. (39)

#### **4.6 Inmunoterapia en alergia polínica ajustada a términos de sostenibilidad**

Mediante el uso de la inmunoterapia, algunos de los objetivos globales fijados en la Agenda 2030 pueden verse afectados positivamente de manera directa:

1. ODS 3: Salud y Bienestar; Las nuevas estrategias contribuyen de manera directa, proporcionando tratamientos eficaces que mejoran la calidad de vida de los pacientes. Por medio de su uso, podemos disminuir la dependencia de medicación sintomática promoviendo un enfoque más sostenible y a largo plazo en el manejo de la enfermedad.
2. ODS 9: Industria, Innovación e Infraestructura; El desarrollo de diferentes vacunas y anticuerpos monoclonales representa un avance significativo en la medicina actual. Estos progresos fomentan la innovación y pueden impulsar a la investigación y creación de nuevas industrias sostenibles además de mejorar las infraestructuras de salud existentes.
3. ODS 12: Producción y Consumo Responsables; La inmunoterapia puede ser desarrollada y administrada de manera que se minimice su impacto ambiental, utilizando los recursos existentes de manera eficiente y tratando de reducir la huella de carbono. La implantación de prácticas responsables a lo largo de su cadena de fabricación y uso es vital para lograrlo.

### **5. Conclusiones**

El presente Trabajo de Fin de Grado ha permitido analizar en profundidad las estrategias inmunológicas actuales frente a la alergia polínica estacional, abordando distintos tratamientos de inmunoterapia. De manera más concreta podemos concluir que:

1. En pacientes con polinosis se observa una mejora al recibir inmunoterapia, que se refleja en la reducción de síntomas que desarrollan, así como en la mejoría significativa de su calidad de vida de manera sostenida. Esto permite, por consiguiente, disminuir la cantidad de medicación en comparación con tratamientos sintomáticos habituales.
2. Estrategias como SCIT, SLIT o mAb presentan una eficacia significativa para el tratamiento de la alergia polínica estacional, respecto a los tratamientos convencionales.

3. Distintos esquemas de tratamiento no suponen un elemento diferencial en la eficacia del tratamiento, mientras que otras variables como ser un paciente polisensibilizado sí afecta a la respuesta.
4. Las herramientas de diagnóstico de la polinosis, así como de medida de los parámetros relacionados, son esenciales para permitir una evaluación adecuada y maximizar los beneficios de la inmunoterapia.
5. La implementación de terapias innovadoras para el tratamiento de la alergia polínica estacional contribuye a la sostenibilidad sanitaria.

## 6. Bibliografía

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Inmunología celular y molecular. 10th ed. Elsevier; 2022.
2. Inmunología: biología y patología del sistema inmunitario. 4ª ed., 3ª reimpr. revisada. Madrid: Panamericana; 2016.
3. Rojas-Espinosa Ó. Inmunología (de memoria). 3a ed. México: Ed. Médica Panamericana; 2006.
4. Tortora GJ, Derrickson B. Principios de anatomía y fisiología. 13ª ed., 2ª reimpr. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2015.
5. Bueno V, Pawelec G, editores. Healthy longevity and immune system. Cham, Switzerland: Springer; 2022. 199 p. (Healthy ageing and longevity).
6. Juris S. Allergies and Hypersensitivity Reactions. En: Immunology. Oxford University Press; 2022.
7. Baik MA, Al Nihab AN, Al Aman AM, Ghareeb ARA, Alaish MH, Awani AHA, et al. Classification and management of hypersensitivity reactions. Int J Community Med Public Health. 28 de noviembre de 2022; 9(12):4731.
8. Bychkova NV. New nomenclature of allergic diseases and citarhypersensitivity reactions. Cytokines and inflammation. 21 de diciembre de 2024; 21(1):5-21.
9. Libório SDO, Freire Alberca GG, Sato MN, Alberca RW. Allergy: Concepts and Treatments. Front Young Minds. 9 de abril de 2020; 8:43.
10. Méndez de Inocencio JI. Alergia: enfermedad multisistémica : fundamentos básicos y clínicos. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2008.
11. Koch L, Laipold K, Arzt-Gradwohl L, Sturm EM, Aberer W, Aumayr M, et al. Molecular allergy diagnosis is sensitive and avoids misdiagnosis in patients

- sensitized to seasonal allergens. *Clinical & Translational All* . marzo de 2023; 13(3):e12231.
12. Stanley RG, Linskens HF. *Pollen: Biology Biochemistry Management*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1974.
  13. Gianni M. Evolution of Immunotherapy Against Pollen Allergy. *CPPS* . julio de 2023; 24(6):488-502.
  14. Melnikova DN, Finkina EI, Potapov AE, Danilova YD, Toropygin IY, Matveevskaya NS, et al. Structural and Immunological Features of PR-10 Allergens: Focusing on the Major Alder Pollen Allergen Aln g 1. *IJMS*. 2 de mayo de 2024 ;25(9):4965.
  15. Barre A, Sénéchal H, Nguyen C, Granier C, Rougé P, Poncet P. Identification of Potential IgE-Binding Epitopes Contributing to the Cross-Reactivity of the Major Cupressaceae Pectate-Lyase Pollen Allergens (Group 1). *Allergies* . 5 de septiembre de 2022 ;2(3):106-18.
  16. Mailhol C, Thibaudon M, Trouche-Estival B, Apoil PA. Les pollens dits « secondaires ». *Revue Française d'Allergologie* . abril de 2023 ;63(3):103314.
  17. Requejo-Serrano C, Escudero-Feliu J, Ortega-Ferrer M, Jimenez-Campos C, Padilla-Dominguez M, Morales-Santana S, et al. Molecular and Functional Analysis of Soybean Allergen Proteins with a Focus on Pollen-Food Syndrome. En: C. Jimenez-Lopez J, Escudero-Feliu J, editores. *Agricultural Sciences* . IntechOpen; 2024.
  18. Zeindl R, Franzmann AL, Fernández-Quintero ML, Seidler CA, Hoerschinger VJ, Liedl KR, et al. Structural Basis of the Immunological Cross-Reactivity between Kiwi and Birch Pollen. *Foods* . 27 de octubre de 2023 ;12(21):3939.
  19. Weber RW. Assessing cross-reactivity in allergen immunotherapy. *allergy asthma proc* . 1 de julio de 2022; 43(4):314-21.
  20. Giangrieco I, Ciardiello MA, Tamburrini M, Tuppo L, Mari A, Alessandri C. Plant and Arthropod IgE-Binding Papain-like Cysteine Proteases: Multiple Contributions to Allergenicity. *Foods*. 4 de marzo de 2024; 13(5):790.
  21. Xu R, Liu Z, Wang X, Zhou Y, Zhang B. Xylan clustering on the pollen surface is required for exine patterning. *Plant Physiology* . 30 de diciembre de 2023; 194(1):153-67.
  22. Zubeldia JM. *El libro de las enfermedades alérgicas*. Fundación BBVA; 2021.

23. Su Y, Romeu-Bonilla E, Heiland T. Next generation immunotherapy for tree pollen allergies. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 3 de octubre de 2017; 13(10):2402-15.
24. Dávila González IJ, editor. *Tratado de alergología*. 2a edición. Majadahonda (Madrid): Ergón; 2016.
25. Miralles López JC, Negro Álvarez JM, Sánchez-Guerrero Villajos IM. *Manejo práctico de la inmunoterapia específica*. Murcia: AlergoMurcia; 2012.
26. Moingeon P, Mascarell L. Novel routes for Allergen Immunotherapy: Safety, Efficacy and Mode of Action. *Immunotherapy* . febrero de 2012; 4(2):201-12.
27. Ezechukwu HC, Adegboye OA, Okunowo WO, Emeto TI. Targeting IgE and Th2-Cytokines in Allergy: Brief Updates on Monoclonal Antibodies and Antibody Gene Therapy. *Allergies*. 3 de abril de 2023; 3(2):90-104.
28. Goto T, Miwa T, Hashimoto K, Amesara K, Unno Y, Sakamoto H. Evaluating the Efficacy of Omalizumab in Severe Cedar Seasonal Allergic Rhinitis in Japan. *Cureus*. 2 de julio de 2024.
29. Kamal MA, Franchetti Y, Lai C, Xu C, Wang CQ, Radin AR, et al. Pharmacokinetics and Concentration-Response of Dupilumab in Patients With Seasonal Allergic Rhinitis. *The Journal of Clinical Pharma*. mayo de 2022; 62(5):689-95.
30. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Revista Española de Cardiología*. septiembre de 2021; 74(9):790-9.
31. Zubchenko S, Maruniak S. Evaluation of quality of life of patients with pollen allergy before and after sublingual immunotherapy course. *pja* . 2022; 9(3):205-10.
32. Blaiss MS, Durham SR, Bernstein D, Stranzl T, Lindholm M, Nolte H, et al. Sublingual Tablet Immunotherapy Improves Quality of Life in Adults with Allergic Rhinoconjunctivitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* . junio de 2024; 12(6):1520-1529.e5.
33. Klimek L, Brehler R, Mösges R, Demoly P, Mullol J, Wang DY, et al. Update about Oralair® as a treatment for grass pollen allergic rhinitis. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* . 30 de noviembre de 2022; 18(5):2066424.
34. De Kam PJ, Zielen S, Bernstein JA, Berger U, Berger M, Cuevas M, et al. Short-course subcutaneous treatment with PQ Grass strongly improves symptom and medication scores in grass allergy. *Allergy* . octubre de 2023; 78(10):2756-66.

35. Martínez-Cañavate Burgos A, Torres J, Belen Molina A, Muños C, Díaz M, Corzo JL, et al. Evaluation of a pre-co-seasonal and a perennial schedule of a single multiallergen depigmented-polymerized subcutaneous immunotherapy in paediatric patients. *aei* . 1 de julio de 2021; 49(4):26-31.
36. Van Nunen SA, Burk MB, Burton PK, Ford G, Harvey RJ, Lozynsky A, et al. 5-grass-pollen SLIT effectiveness in seasonal allergic rhinitis: Impact of sensitization to subtropical grass pollen. *World Allergy Organization Journal* . febrero de 2022; 15(2):100632.
37. Soyyiğit S, Aydın O, Seçil D, Doğan C, Gökmen D, Sin BA, et al. Pre-seasonal immunotherapy is effective in both monosensitized and polysensitized patients with allergic rhinitis. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. mayo de 2023; 55(03):122.
38. Blaiss MS, Gronskyte Juhl R, Siew LQC, Hammerby E, Devillier P. Determining the minimal important differences in the RQLQ score with grass and tree allergy immunotherapy versus placebo in adults with moderate-to-severe allergy. *Allergy*. junio de 2022; 77(6):1843-51.
39. Dick K, Briggs A, Brandi H. Application of a Mapping Function to Estimate Utilities for Ragweed Allergy Immunotherapy Trials. *PharmacoEconomics Open* . diciembre de 2020; 4(4):649-55.

## 7. Anexo I

Cromosoma	Fenotipo asociado	Gen	Función
2q14-33	Asma	IL-1Ra, CTLA y DPP10	Receptor de IL-1
5q31-33	Asma e IgE	IL-3, IL-5, IL-4, IL-9, IL-13, Receptor B dos y LCT4 sintetasa	Factor de crecimiento de eosinófilos y basófilos, producción de IgE, inducción de Th2, unión a $\beta 2$ con función AMPc dependiente
6p21.3-23	Asma e IgE	HLA-II y TNF $\alpha$	Presentación de antígenos y citoquina proinflamatoria
7p15-14	Asma e IgE	GPRA	Receptor desconocido acoplado a proteínas G
11q13	Asma, IgE, atopia y TC positivos a neuroalergenos	Fc $\epsilon$ RI $\alpha$	Receptor de IgE de alta afinidad y señalización celular
12q14.3-24.1	Asma e IgE	IFN $\gamma$ y STAT6	Inhibe IL-4 y factor de transcripción de citocinas
12q24.3	Asma	NOS-1	Producción de óxido nítrico
13q14-qter	Asma, IgE y atopia	PHF11	Factor de transcripción
14q11.2	IgE	TCR $\alpha$	Reconocimiento de antígenos, activación de citoquinas y señal celular
6p12	IgE	IL-4R $\alpha$	Señal celular IL-4 dependiente
19q13.1-13.3	Asma	TGE $\beta$ 1	Síntesis IgE y fibrogénesis
20p13	Asma	ADAM33	Metaloproteasa

Tabla 7. Polimorfismos genéticos relacionados con el desarrollo de enfermedades alérgicas.  
 Fuente: Méndez de Inocencio JI.(2008). Elaboración propia a partir de la fuente.