

PHLEUMPRATENSE (EXTRACTO DE POLEN)

▶ **GRAZAX?** (Alk Abelló)

RINITIS

La **rinitis** supone un proceso inflamatorio de la mucosa nasal que cursa con edema, vasodilatación, obstrucción nasal y rinorrea. Las rinitis son agrupadas generalmente en **alérgicas** (estacional, polinosis y perenne) y **no alérgicas** (vasomotora, fisico-química, perenne e infecciosa). Exceptuando las rinitis infecciosas, el resto constituye una serie de cuadros clínicos cuya etiología y patogenia no están bien delimitadas, pudiendo solaparse unos cuadros con otro, sin llegar en ocasiones a un diagnóstico de certeza.

El 70% de los pacientes con rinitis alérgica presentan un intenso prurito nasal, estornudos en salvas (también muy intensos), obstrucción nasal o rinorrea. Pueden estar presentes también conjuntivitis, faringitis, epistaxis, etc., como fenómenos acompañantes.

La rinitis afecta a millones de personas, y su morbilidad es extraordinariamente elevada. En los países desarrollados afecta hasta el 30% de la población adulta y hasta el 40% de la infantil. Su prevalencia ha aumentado considerablemente en las dos últimas décadas en los países occidentales.

Tradicionalmente, se clasifica a la rinitis alérgica como 'estacional', es decir el polen o el moho constituye el factor desencadenante usual, o 'perenne', en este caso los ácaros del polvo domésticos o los alérgenos de la caspa de mascotas son los responsables habituales, aunque en los trópicos los síntomas perennes también suelen ser ocasionados por el polen y el moho. En la población general entre el 8 y el 21% de los niños y hasta el 13% de los adultos presentan hipersensibilidad al polen de plantas herbáceas.

La *rinitis alérgica estacional* presenta una mayor incidencia entre 20 y 30 años, y son la mayoría de las rinitis alérgicas. Originadas por pólenes, la clínica depende de la exposición, apareciendo, por tanto, en según qué épocas de polinización, y según qué lugares. De cualquier manera, puede existir una importante alteración de la mucosa nasal, presentando clínica permanente hasta el 30% de los enfermos. Por su parte, la *rinitis alérgica perenne* aparece con mayor frecuencia entre los 30 y los 40 años. Entre los alérgenos animales, es importante reseñar que no sólo existen proteínas antigénicas en el epitelio sino también en el sudor, saliva, y otras secreciones.

No obstante, la distinción entre estacional y perenne cada vez se considera menos, valorándose actualmente más la clasificación de acuerdo a la frecuencia de los síntomas (es decir, intermitente o persistente) y su gravedad y repercusión sobre la calidad de vida de los pacientes (es decir, leve o moderada/grave).

La mucosa que recubre las fosas nasales tiene características distintas según la zona que recubre. La mucosa respiratoria cubre casi totalmente las fosas nasales, y en la zona más anterior del vestíbulo nasal presenta folículos pilosos y glándulas sebáceas. La mucosa olfatoria se extiende desde el techo, desde la zona adyacente a la lámina cribosa, cubriendo parte del cornete superior y del tabique.

La fosa nasal es la entrada normal del aire atmosférico en su trayecto hacia los alveolos pulmonares. Para que llegue a estos en condiciones adecuadas de humedad, temperatura y limpieza, es necesario realizar una serie de procesos locales. Así, en las fosas nasales se realiza la humidificación del aire, siempre que ello sea necesario, mediante la saturación de la humedad del moco, que se completará posteriormente en la faringe. La espiración nasal contribuye a mantener la humedad del moco, mientras que la espiración oral produce desecación de la mucosa nasal.

El aire atrapado por las fosas nasales, es sometido a variaciones de velocidad entre los cornetes, obteniéndose un flujo laminar, de manera que se consigue el calentamiento del aire inspirado hasta los 32-34° C. Esto garantiza que el pulmón va a recibir aire para trabajar a temperatura fisiológica.

Otras funciones realizadas para facilitar la respiración son las de filtración, limpieza y defensa. Desde las vibrisas del vestíbulo nasal, que atrapan partículas groseras, (de varios mm de diámetro) hasta el sofisticado sistema de transporte mucociliar, que arrastra las partículas más pequeñas hacia el exterior además de evitar la sequedad, protegiendo el epitelio subyacente.

La nariz también puede funcionar como órgano de determinados mecanismos reflejos en el ciclo respiratorio, donde cada fosa nasal se ensancha y estrecha alternativamente cada tres a seis horas, o bien como desencadenante de estornudos, etc. El ciclo fisiológico nasal presupone un equilibrio entre el control vasomotor simpático y parasimpático, originando una alternancia entre congestión-descongestión, de manera cíclica y alternante en los cornetes de ambas fosas nasales.

Si en algún momento, se pierde esta alternancia, disminuyendo o desapareciendo el tono simpático, predomina la estimulación parasimpática, apareciendo vasodilatación, ingurgitación y aumento del exudado. Esto puede deberse a la rotura del equilibrio por algún factor externo, (alergenos, frío, irritantes físicos o químicos, infecciones), o a determinados factores internos (alteraciones endocrinas, alimentación, mediadores vasoactivos, etc.). Ambos tipos de factores están mediados por sustancias vasoactivas como histamina, cininas, etc

La mucosa nasal está en contacto con el medio ambiente, no se mantiene por tanto estéril, y es alcanzada por multitud de gérmenes, que pueden, en un momento dado causar una infección, una rinitis infecciosa. Para evitar esto, la mucosa está provista de una serie de mecanismos de defensa como el sistema de drenaje basado en el moco, el epitelio ciliado, el reflejo tusígeno, la presencia de lisozima, inmunoglobulinas y complemento en las secreciones, así como la presencia de macrófagos y neutrófilos, que migran desde el torrente sanguíneo. Intervienen por tanto mecanismos humorales, celulares y mecánicos.

La rinitis alérgica es un cuadro de hipersensibilidad tipo I, desencadenado por inmunoglobulinas de la clase E (IgE) tras la exposición a alérgenos de las membranas que revisten la nariz. El alérgeno provoca la producción de los anticuerpos IgE que se unen a los mastocitos y liberan histamina y otros mediadores inflamatorios. Esta vía es causante de los síntomas inmediatos que pueden iniciarse después de algunos minutos de exposición al alérgeno. La producción de IgE es desencadenada por los linfocitos T que también controlan la producción de eosinófilos y de otros mediadores inflamatorios responsables de las reacciones retardadas que ocurren algunas horas después de la exposición.

Buena parte de los síntomas asociados a la rinitis se deben a la acción de la histamina sobre los receptores locales H₁ y H₂, provocando vasodilatación, edema y el estímulo de las terminaciones neurosensoriales, lo que origina prurito nasal y estornudos, así como obstrucción nasal.

El **tratamiento** de la rinitis alérgica plantea una doble perspectiva, necesariamente complementaria, la farmacológica y la extrafarmacológica, constituida por una serie de medidas de tipo higiénico-sanitario:

- Hacer una dieta equilibrada e ingerir líquidos de forma adecuada.
- Evitar los cambios bruscos de temperatura, el alcohol y el tabaco.
- Lavados nasales con suero fisiológico
- Seguir normas ambientales:
 - o En el dormitorio: Bien ventilado, evitando la humedad excesiva; usar colchón de fibra sintética (poliuretano) y almohada de fibra (poliuretano, nunca lana, plumas o marigüano). Debe efectuarse una limpieza muy frecuente (en ausencia del enfermo) utilizando el aspirador. La habitación debe estar poco decora-

da, evitando cortinaje o tapicerías. En ningún caso deben instalarse moquetas. En el dormitorio de niños alérgicos deben retirarse los juguetes de paño o peluche y los pósters de las paredes. También se deben evitar las estanterías con libros.

- En el resto de la casa: evitar todo aquello que pueda acumular polvo, realizando limpiezas frecuentes con aspirador. No se recomiendan estufas de gas, ni tener animales de pelo o pluma en el domicilio. Tampoco es aconsejable el uso de insecticidas, ambientadores, humos de tabaco, sustancias olorosas, etc.
- En la segunda vivienda: Airear y ventilar la habitación a la llegada. Hacer la cama el día de la llegada con ropa que no haya permanecido almacenada mucho tiempo. En caso de utilizar saco de dormir, este debe ser acrílico y reversible, dándole la vuelta en días alternos.
- Otras: Usar fundas de protección para colchones y almohadas confeccionadas con mezcla de laminados de algodón o poliéster a los que se le añade una capa de poliuretano, resultando poros de tamaño pequeño, impermeables a los ácaros. Son transpirables y encima se colocan las sábanas normales. Se aconseja lavarlos cada 2 meses a temperatura de 60° o superior. Deben tener un material de cierre hermético.

El tratamiento farmacológico se basa en la utilización de agentes vasoactivos, capaces de reducir la rinorrea y otros síntomas asociados a la extravasación de suero (descongestivos adrenérgicos), y fármacos activos para prevenir o controlar la respuesta alérgica del paciente (antihistamínicos, corticosteroides, antialérgicos e inmunoterapia).

Los **descongestivos adrenérgicos** actúan produciendo vasoconstricción, redistribuyendo el flujo sanguíneo y reduciendo el edema de la mucosa nasal. Por ello, son especialmente útiles para el tratamiento de la congestión nasal. El estado de las sinusoides nasales está regulado por mecanismos de tipo adrenérgico (simpático), específicamente mediados por receptores α (alfa). Pueden encontrarse tres tipos de receptores α en las membranas de las células musculares lisas que rodean a los sinusoides:

- *Receptores α_1 (postsinápticos)*: Especialmente sensibles a la liberación de noradrenalina a partir de las fibras nerviosas simpáticas.

- *Receptores α_2 (presinápticos)*: Son responsables del retrocontrol inhibitorio de la liberación de noradrenalina.

- *Receptores α_2 (postsinápticos)*: Son sensibles a la adrenalina, producida por la médula adrenal de las cápsulas suprarrenales.

Tanto la activación de los receptores α_1 como de los α_2 produce la contracción de las células musculares vasculares y reducen el contenido de sangre de la mucosa, provocando con ello la descongestión de ésta y el aumento del flujo aéreo. De los tipos de receptores, son los α_2 los principales responsables del control del proceso.

De todos los agentes farmacológicos con propiedades estimulantes α -adrenérgicas, metoxamina es la menos selectiva, ya que actúa tanto sobre receptores α_1 como α_2 , si bien es algo más activa sobre los primeros. Más selectiva es fenilefrina, un agonista α_1 , cuyo uso como descongestivo está en declive, aunque aún se emplean en clínica. En administración sistémica puede provocar hipertensión y bradicardia refleja.

Sin embargo, los descongestivos nasales más empleados son los agonistas α_2 , que producen efectos más potentes, duraderos y selectivos. Suele preferirse la administración tópica nasal a la sistémica (oral), ya que esta última precisa dosis que pueden producir hipertonía y taquicardia. Los agonistas α_2 adrenérgicos utilizados como descongestivos nasales derivan de la clonidina y el fármaco de referencia es **oximetazolina**. En general, tienen un comienzo de acción lento, pero ésta es prolongada (especialmente oximetazolina y xilometazolina, con 8-12

h, frente a las 4-6 h del resto). La actividad de los adrenérgicos tópicos es muy parecida; las diferencias de potencia se suelen compensar con ajustes en la concentración de las soluciones, y la única diferencia digna de tener en cuenta es la duración de acción.

El problema que plantea el uso de los descongestivos tópicos adrenérgicos es que pueden dar lugar a un aumento de la congestión de la mucosa nasal, cuando disminuye el efecto vasoconstrictor inicial. Se ignora el origen de esta **congestión de rebote**, pero se ha sugerido que se trata de un mecanismo compensatorio frente a un proceso de vasoconstricción prolongado. En cualquier caso, el resultado es un cuadro de congestión nasal que el paciente suele interpretar como una recaída al estado inicial, lo que le induce a utilizar más cantidad de descongestivo, entrando en un círculo vicioso que puede acabar en una rinitis crónica.

Perece que lo mejor para evitar la congestión de rebote es no abusar de los descongestivos adrenérgicos tópicos, utilizando el menor número de dosis posible. Los **adrenérgicos sistémicos** no suelen ocasionar congestión de rebote y producen una vasoconstricción más duradera y completa (hay zonas de la mucosa nasal y paranasal que no se alcanzan en aplicación tópica). Sus inconvenientes son: acción más lenta y sobre todo producir una vasoconstricción periférica generalizada que en ciertos casos puede dar lugar a problemas de hipertensión.

Los **antihistamínicos** actúan bloqueando la acción de la histamina mediante inhibición competitiva de los receptores H₁. Se distinguen dos grupos: los antihistamínicos "clásicos" o sedantes y los de segunda generación o mal llamados "no sedantes".

Los clásicos atraviesan más fácilmente la barrera hematoencefálica y tienden a producir somnolencia en la mayoría de los pacientes, frente a lo que ocurre con los de segunda generación; sin embargo, todos pueden llegar a producir un cierto grado de somnolencia, al menos en algunos pacientes. Se considera que la eficacia de los antihistamínicos clásicos es similar a la de los de segunda generación.

Por su acción antihistamínica alivian el prurito nasal, los estornudos, la rinorrea, y síntomas oculares como la conjuntivitis, sin embargo, son menos efectivos frente a la congestión nasal. Los antihistamínicos clásicos presentan también, en mayor o menor medida, una acción anticolinérgica que actúa reduciendo las secreciones. Son los fármacos de elección en el tratamiento de las rinitis alérgicas suaves y/o intermitentes y también se utilizan para mejorar los síntomas de pacientes que reciben tratamiento profiláctico con corticoides o cromoglicato intranasal.

Los antihistamínicos más modernos, como desloratadina, rupatadina o levocetirizina han sido desarrollados clínicamente de forma más controlada y su eficacia, por tanto, descansa en pruebas científicas más rigurosas que los viejos antihistamínicos. Carecen de efectos anticolinérgicos significativos, no se asocian con somnolencia marcada y, lo que es más importante, no se relacionan con efectos arritmogénicos (alargamiento de onda QT del electrocardiograma y arritmias de tipo *torsade de pointes*).

Los **corticosteroides tópicos** alivian la inflamación, disminuyen la permeabilidad capilar y la producción de mucosa, y producen vasoconstricción. Reducen todos los síntomas nasales. Se les considera los fármacos de elección para la profilaxis de rinitis alérgica moderada o persistente. Su comienzo de acción es lento, ya que requieren entre uno y tres días, alcanzando su efecto máximo en una a tres semanas. De hecho, se sugiere que el tratamiento de los cuadros estacionales debería iniciarse dos semanas antes de la aparición de polen y administrarse regularmente durante toda la estación polínica.

Si se administran a las dosis recomendadas los efectos adversos locales son moderados y transitorios y los efectos sistémicos no son significativos. Los aerosoles acuosos pueden producir menos efectos locales que los presurizados. El uso de corticoides por vía oral o parenteral para tratar la rinitis alérgica queda reservado a tratamientos de corta duración y en circunstancias especiales.

El **cromoglicato** es un inhibidor de la desgranulación mastocitaria, implicada en la cascada de la respuesta alérgica. Su inicio de acción es lento y el efecto terapéutico máximo tarda en alcanzarse dos semanas. Se considera que su eficacia es menor que la de los corticoides tópicos, aunque similar a la de los antihistamínicos. Presenta escasos efectos adversos pero su pauta de dosificación (4-6 administraciones/día), puede dificultar el cumplimiento terapéutico y, por tanto, su eficacia. Se puede utilizar como tratamiento profiláctico de la rinitis alérgica, y generalmente es considerado como de primera elección en niños. También pueden ser útiles en el control de síntomas de la rinitis alérgica suave a moderada.

La administración intranasal de bromuro de **ipratropio** (un anticolinérgico utilizado como broncodilatador en pacientes con asma) puede ser útil en pacientes en los que predomina la rinorrea. Asimismo, las preparaciones conteniendo **mentol**, **alcanfor** o **eucaliptol**, se usan habitualmente en forma de pomadas para extender en el pecho y en otras formas para ser aplicadas en los orificios nasales y para hacer inhalaciones, sin embargo, se debe tener en cuenta lo siguiente:

La **inmunoterapia** consiste en un proceso de desensibilización o hiposensibilización a los alérgenos que desencadenan los síntomas de la rinitis. Para ello se utilizan dosis progresivamente crecientes de tales alérgenos a los que el paciente manifiesta una hipersensibilidad específica. La inmunoterapia modifica la respuesta inmunitaria a través de la producción de menos anticuerpos "perjudiciales" (inmunoglobulina específica [IgE]) y de más anticuerpos "protectores" IgG. La inmunoterapia actúa en los linfocitos T, para modificar sus respuestas periféricas y de la mucosa al alérgeno. Este mecanismo incluye el intercambio de la respuesta Th2 (respuesta alérgica) a favor de la respuesta Th1 (respuesta no alérgica).

La inmunoterapia está indicada en cuadros graves (discapacitantes) de rinitis alérgica, que cursa con síntomas muy intensos o asociados a otros síntomas respiratorios (disnea, sibilancias,...), y siempre y cuando las pruebas alérgicas demuestran que existe sensibilidad a un alérgeno y la exposición al alérgeno es inevitable o el tratamiento sintomático ha fallado.

La forma más habitual de administración de la inmunoterapia es mediante inyecciones, cuya administración se mantiene periódicamente a lo largo de dos a tres años.

Sin embargo, la administración inyectable no está exenta de problemas porque con frecuencia se produce inflamación en el sitio de la inyección. Las reacciones sistémicas son poco frecuentes y la anafilaxia es rara, pero ocasionalmente se han notificado muertes. Por ello, se han buscado otras vías más seguras. En este sentido, la administración nasal es efectiva, pero su uso puede estar limitado por los efectos secundarios locales (rinorrea, obstrucción y estornudo), que es también lo que ocurre en la administración bronquial (sibilancias y disnea). La vía oral parece carecer de eficacia, probablemente debido a la deficiente absorción del alérgeno.

Por ello, se ha centrado en la **vía sublingual**, en la cual el extracto del alérgeno se mantiene bajo la lengua para permitir su absorción a través de la mucosa sublingual. Parece ser un tratamiento seguro que reduce significativamente los síntomas y los requerimientos de fármacos en la rinitis alérgica. Sin embargo, su eficacia comparada con la inmunoterapia inyectable no ha sido ampliamente contrastada.

Por otro lado, no todos los enfermos son candidatos apropiados para la inmunoterapia. Entre un 13% y un 38% de los pacientes con rinitis alérgica estacional también padecen asma y los enfermos con asma se identifican como un grupo con un riesgo particularmente alto de reacciones adversas e incluso de muerte por la inmunoterapia. Por estos motivos, muchos países no recomiendan la inmunoterapia en pacientes con asma, que excluye una gran parte de la población que podría de otro modo beneficiarse.

ACCIÓN Y MECANISMO

Se trata de un extracto alérgico estandarizado de polen de una planta gramínea, *Phleum pratense* (Hierba Timotea). Su administración progresiva y continuada a pacientes con alergia

documentada a gramíneas produce un estado de hiposensibilización, reduciendo los síntomas asociados a la exposición al antígeno responsable de cuadros de rinitis y rinoconjuntivitis. Aunque no se conoce con precisión el mecanismo exacto de su acción, la administración progresivamente creciente de alérgenos provoca en los linfocitos T facilitadores (*Th*, *helper*) una modificación de sus respuestas periféricas y en la mucosa nasal al alérgeno. Se ha sugerido que la inmunoterapia con extracto de polen de *Phleum pratense* facilitaría una progresiva modificación del balance Th1/Th2. La respuesta Th2 (respuesta alérgica) es debida a la producción de IL-4 e IL-5, la primera de las cuales induce a los linfocitos B a producir IgE inmunogénica, mientras que la IL-5 induce eosinofilia, principal responsable de la inflamación de la mucosa. Por el contrario, la respuesta Th1 es de tipo no alérgico, con liberación de interferón gamma, que induce a los linfocitos B a liberar IgG protectora en la sangre. La inmunoterapia incrementa la producción de IL-12, un mediador bioquímico producido fundamentalmente por las células presentadoras de antígenos, que parece estar directamente implicado en facilitar el balance Th1/Th2 protector de los linfocitos T facilitadores (Th). Tras la administración sublingual del extracto alérgico de *Phleum pratense* se produce un incremento significativo de los niveles de IgG específica, sin evidencia de absorción del alérgeno al torrente circulatorio. La acción inmunomoduladora parece desarrollarse a través de las células dendríticas de la mucosa oral.



ASPECTOS BIOLÓGICOS

Phleum pratense, hierba Timotea o fleo de los prados, es una planta herbácea silvestre perteneciente a las gramíneas, una amplísima familia botánica con casi 700 géneros y más 12.000 especies clasificadas. Se estima que las gramíneas suponen el 20% de la superficie vegetal terrestre.

Además de *Phleum pratense*, entre las especies de gramíneas silvestres más ampliamente distribuidas en España caben destacar *Dactylis glomerata* (“caracolillos”), *Cynodon dactylon* (“césped”), *Lolium perenne* (“ballico”) y *Poa pratensis* (“espiquilla”), que abundan en prados, herbazales, riberas, etc.

Existe una elevada reactividad cruzada entre los pólenes de diferentes géneros de gramíneas, de manera que la alergia a alguna de las especies generalmente implica alergia a otras gramíneas. Las características morfológicas del polen de las gramíneas y especialmente su pequeño tamaño (20-45 μm de

diámetro), su forma esférica y su superficie granulada, facilitan una profunda penetración en el árbol respiratorio.

La concentración de polen de gramíneas es especialmente elevada en el oeste peninsular, y está estrechamente relacionada con la pluviosidad de los meses anteriores a la estación de polinización. Como consecuencia del enorme número de especies de gramíneas existentes en la península ibérica, se detecta polen de gramíneas en el ambiente durante la mayor parte del año, aunque es durante la primavera cuando se producen las concentraciones más elevadas. Se considera que a partir de una concentración de 10 granos/ m^3 se pueden desencadenar síntomas de hipersensibilidad en los sujetos alérgicos.

EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y la seguridad del extracto de *Phleum pratense* en administración sublingual en las indicaciones autorizadas han sido adecuadamente contrastadas mediante varios ensayos clínicos aleatorizados, multicéntricos, multinacionales, doblemente ciegos y controlados con placebo, llevados a cabo en pacientes con historial de rinoconjuntivitis grave – susceptible de in-

terferir significativamente con las actividades cotidianas del paciente – asociada a alergia a gramíneas, con test prick cutáneo positivo.

Como criterios principales de eficacia se utilizaron las puntuaciones medias de síntomas de rinoconjuntivitis y asma, y de medicación. Las *puntuaciones de síntomas* se obtuvieron valorando entre 0 (ausencia de síntomas) y 3 (gravedad elevada) varios síntomas de rinoconjuntivitis (moqueo, congestión nasal, estornudos, picor nasal y ocular, ojos llorosos, etc.) y de asma (tos, sibilancias, congestión torácica, síntomas asociados al ejercicio, etc.). Por lo que respecta a las *puntuaciones de medicación* se valoraron en *rinoconjuntivitis* la utilización progresiva de medicación de rescate en forma de antihistamínicos (loratadina 6 mg/24 h o desloratadina 5 mg/24 h), budesonida en aerosol (2 pulsaciones de 32 µg por orificio nasal, hasta cuatro veces al día) y prednisona o prednisolona oral (hasta 50 mg/día, hasta 3 días), mientras que en *asma* la medicación de rescate fue salbutamol (aerosol, pulsaciones de 200 µg, hasta cuatro diarias), fluticasona (aerosol 250 µg, hasta cuatro veces al día) y prednisona o prednisolona (oral, hasta un máximo de 50 mg/día, durante un máximo de tres días).

Como criterios secundarios de eficacia se emplearon puntuaciones en calidad de vida, la evaluación global por el paciente mediante escala analógica visual (VAS) y el porcentaje de días de bienestar durante la temporada polínica. En alguno de los estudios se utilizó también un parámetro adicional, el porcentaje de pacientes que obtuvieron un control excelente de los síntomas de rinoconjuntivitis, definido como experimentar al menos un 50% de días satisfactorios durante la estación polínica, con un bajo nivel sintomático y sin recurrir a medicación de rescate.

El principal estudio de eficacia y seguridad es un ensayo clínico de fase III realizado sobre 634 pacientes (18-65 años de edad, 59% varones) con una duración media de 16 años de alergia sintomática a gramíneas. Los pacientes recibieron una administración diaria sublingual de extracto de *Phleum pratense* (75.000 SQ-T¹) o placebo al menos 16 semanas antes del comienzo de la estación polínica.

A lo largo de toda la estación polínica, las puntuaciones fueron un 30% (síntomas) y 38% (medicación) inferiores con el extracto de *Phleum* (EXT) que con placebo (PBO). Estas diferencias fueron en el punto álgido de la estación polínica del 26% y 36%, respectivamente. El número de días de bienestar fueron un 21% (estación completa) y 20% (fase álgida) mayores con EXT que con PBO, mientras que la valoración de la situación clínica global mediante escala VAS fueron un 31% (estación completa) y 30% (fase álgida) menores. Igualmente, valoración de la calidad de vida en rinoconjuntivitis mostró una diferencia del 23%.

De los 634 pacientes que iniciaron el estudio, 546 completaron al menos un año de tratamiento, de los que 351 fueron incluidos en una extensión del estudio de dos años. Al finalizar este último periodo, la puntuación sintomática fue un 36% inferior con EXT que con PBO, y la de medicación fue un 46% inferior. La diferencia en calidad de vida fue del 33% y el porcentaje de días de bienestar fue un 48% superior (50% vs. 33%). Los porcentajes de pacientes con control excelente fueron del 47,1% y 28,5%.

Otro amplio estudio (Durham, 2006; Rack, 2007) evaluó la eficacia de dosis de EXT de 2.500, 25.000 y 75.000 SQ-T en un conjunto de 855 pacientes (18-55 años) durante una media de 18 semanas, comenzando el tratamiento 8 semanas antes de la estación polínica.

A lo largo de toda la estación polínica, las puntuaciones fueron un 16% (síntomas, sin significación estadística) y 28% (medicación, estadísticamente significativa) inferiores con la dosis de 75.000 EXT que con PBO. Sin embargo, no hubo ninguna diferencia entre las dosis de 2.500 y 25.000 y PBO. El número de días de bienestar fueron un 18% mayor con EXT 75.000 que con PBO, mientras que la valoración de la situación clínica global mediante escala VAS mostró una variación significativa de 6,2 puntos con EXT 75.000 con relación a PBO.

¹ Unidades de calidad estandarizada.

Finalmente, otro ensayo clínico (Dahl, 2006) ha estudiado la utilización del extracto de polen de *Phleum pratense* (en dosis de 75.000 SQ-T/24 h) o placebo en 114 pacientes (67% varones, con una edad media de 36 años) con historial de rinoconjuntivitis y asma leve o moderada inducida por polen de gramíneas. Los pacientes recibieron el tratamiento entre 10 y 14 semanas antes de la estación polínica. Los resultados mostraron, en análisis global², con EXT una reducción media de las puntuaciones en síntomas de rinoconjuntivitis del 25% y de las de medicación del 32%, en relación a PBO. Haciendo un análisis por protocolo (PP), las correspondiente reducción observadas fueron del 37% y 41%; asimismo, el número de días de bienestar aumentaron un 54% con EXT. Sin embargo, prácticamente no hubo ninguna diferencia entre EXT y PBO en relación a las puntuaciones de síntomas y de medicación relativas al asma.

En cuanto a la seguridad de la dosis de 75.000 SQ-T de extracto de polen de *Phleum pratense*, los datos procedentes de los ensayos clínicos indican eventos adversos frecuentes (70% con EXT y 25% con PBO), aunque de intensidad leve o moderada, y transitorios. Los más comunes fueron prurito oral (50% EXT/7% PBO), irritación faríngea (19/2%), edema bucal (15/<1%) y prurito en oídos (13/<1%).

ASPECTOS INNOVADORES

Se trata de un extracto alergénico estandarizado de polen de una planta gramínea, *Phleum pratense* (Hierba Timotea), indicado en el tratamiento de la rinitis y conjuntivitis inducida por polen de gramíneas en pacientes adultos con síntomas clínicamente relevantes y diagnosticados mediante prueba cutánea de prick positiva y/o test de IgE específica a polen de gramíneas. La administración progresivamente creciente de alergenos provoca en los linfocitos T facilitadores (*Th, helper*) una modificación de sus respuestas periféricas y en la mucosa nasal al alergen. Se ha sugerido que la inmunoterapia con extracto de polen de *Phleum pratense* facilitaría una progresiva modificación del balance Th1/Th2. La respuesta Th2 (respuesta alérgica) es debida a la producción de IL-4 e IL-5, la primera de las cuales induce a los linfocitos B a producir IgE inmunogénica, mientras que la IL-5 induce eosinofilia, principal responsable de la inflamación de la mucosa. Por el contrario, la respuesta Th1 es de tipo no alérgico, con liberación de interferón gamma, que induce a los linfocitos B a liberar IgG protectora en la sangre.

Phleum pratense, hierba Timotea o fleo de los prados, es una planta herbácea silvestre perteneciente las gramíneas, una amplísima familia botánica con más 12.000 especies clasificadas. Además de *Phleum pratense*, entre las especies de gramíneas silvestres más ampliamente distribuidas en España caben destacar *Dactylis glomerata* (“caracolillos”), *Cynodon dactylon* (“césped”), *Lolium perenne* (“ballico”) y *Poa pratensis* (“espiguilla”), que abundan en prados, herbazales, riberas, etc. Existe una elevada reactividad cruzada entre los pólenes de diferentes géneros de gramíneas, de manera que la alergia a alguna de las especies generalmente implica alergia a otras gramíneas.

La concentración de polen de gramíneas es especialmente elevada en el oeste peninsular, y está estrechamente relacionada con la pluviosidad de los meses anteriores a la estación de polinización. Como consecuencia del enorme número de especies de gramíneas existentes en la península ibérica, se detecta polen de gramíneas en el ambiente durante la mayor parte del año, aunque es durante la primavera cuando se producen las concentraciones más elevadas.

Los estudios clínicos controlados con placebo han mostrado un discreto efecto preventivo, aunque clínicamente relevante, de los síntomas de rinoconjuntivitis y de reducción de la utilización de medicación de rescate para estos pacientes, aunque los mejores datos se producen tras periodos muy prolongados (2-3 años) de uso continuado. No puede decirse lo mismo de los síntomas asmáticos de estos pacientes, frente a los cuales el extracto polínico carece prác-

² Equivalente al análisis por intención de tratar (ITT), que incluye los resultados de todos los pacientes aleatorizados, con independencia de que completasen o no el estudio, o cumpliesen el protocolo terapéutico.

ticamente de utilidad. Es importante, asimismo, indicar que se requiere al menos un tratamiento de 8 semanas (y mejor aún, de 16) previo a la temporada polínica alta de las gramíneas, que en España se sitúa en primavera.

Los efectos adversos registrados son frecuentes, aunque mayoritariamente leves y transitorios. Los más comunes son prurito oral, irritación faríngea, edema bucal y prurito en oídos, claramente identificados con un efecto inmunogénico localizado. No se han registrado reacciones graves de tipo anafiláctico.

El margen de beneficio es modesto, tanto por la relevancia clínica del efecto como por la necesidad de iniciar el tratamiento varios meses antes de empezar la temporada polínica y requerir una administración continuada de varios años para alcanzar un efecto más marcado. Ello claramente compromete el cumplimiento terapéutico de los pacientes, que pueden experimentar efectos adversos – leves, aunque molestos – sin que vean un beneficio terapéutico directo, dado que la mayoría de los pacientes alérgicos no muestran una sintomatología significativa fuera de la temporada polínica.

Por otro lado, no se dispone de información relativa al beneficio comparativo con la misma forma inmunoterapia por vía subcutánea, utilizada con cierta frecuencia. La inyección de alérgenos es un estándar en terapéutica para pacientes con alergias tipificadas que no respondan satisfactoriamente a otros tratamientos farmacológicos, como antihistamínicos, broncodilatadores, corticosteroides, etc. Sin embargo, ciertamente la inmunoterapia subcutánea parece asociarse a riesgos mayores que la sublingual, especialmente a reacciones graves de tipo anafiláctico, que han cuestionado su utilización y además requieren un nivel de monitorización clínica mucho más alto.

COSTE DIRECTO DEL MEDICAMENTO

Dosis diarias y coste	<i>Phleum pratense</i> (exto.)
Dosis	75.000 SQ-T/24 h
Coste anual	1.300 €

VALORACIÓN

PHLEUM PRATENSE (extracto de polen)	
GRAZAX (Alk Abelló)	
Grupo Terapéutico (ATC): V01AA. VARIOS. Extractos alérgicos,	
Indicaciones autorizadas: Tratamiento de la rinitis y conjuntivitis inducida por polen de gramíneas en pacientes adultos con síntomas clínicamente relevantes y diagnosticados mediante prueba cutánea de prick positiva y/o test de IgE específica a polen de gramíneas	
VALORACIÓN GLOBAL: INNOVACIÓN MODERADA. Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.	??
Novedad toxicológica: Mejora el perfil toxicológico con relación a la terapia farmacológica estándar.	?
Novedad físico-química: Vía de administración sustancialmente más segura y cómoda para el paciente.	?

BIBLIOGRAFÍA

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Grazax. Ficha técnica. <https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=68397&formato=pdf&formulario=FICHAS> (visitado el 13 de enero de 2009).
- Calderón MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Inmunoterapia con inyección de alérgenos para la rinitis alérgica estacional (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4*. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- Dahl R, Stender A, Rak S. Specific immunotherapy with SQ standardized grass allergen tablets in asthmatics with rhinoconjunctivitis. *Allergy*. 2006; 61(2): 185-90.
- Durham SR, Yang WH, Pedersen MR, Johansen N, Rak S. Sublingual immunotherapy with once-daily grass allergen tablets: a randomized controlled trial in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117(4): 802-9.

- **Kay AB.** An extract of Timothy-grass pollen used as sublingual immunotherapy for summer hay fever. *Drugs Today (Barc)*. 2007; 43(12): 841-8.
- **Powell RJ, Frew AJ, Corrigan CJ, Durham SR.** Effect of grass pollen immunotherapy with Alutard SQ on quality of life in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*. 2007; 62(11): 1335-8.
- **Rak S, Yang WH, Pedersen MR, Durham SR.** Once-daily sublingual allergen-specific immunotherapy improves quality of life in patients with grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis: a double-blind, randomised study. *Qual Life Res*. 2007; 16(2): 191-201.
- **Wilson DR, Torres Lima M, Durham SR** Inmunoterapia sublingual para la rinitis alérgica (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).