

Seguridad de pauta clúster en niños alérgicos sensibilizados a ácaros del polvo doméstico con inmunoterapia subcutánea nativa y modificada

Safety of a cluster regimen in allergic children sensitized to house dust mites with native and modified subcutaneous immunotherapy

Josué A. Huertas-Guzmán*, Antonio Moreno-Galdó y Montserrat Bosque-García

Unidad de Alergia, Inmunología y Neumología Pediátrica, Hospital Universitario Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, España

Resumen

Antecedentes: La inmunoterapia específica con alérgenos es el único tratamiento modificador de la enfermedad en pacientes con patología alérgica mediada por inmunoglobulina E. La inmunoterapia subcutánea (SCIT) con extractos de ácaros del polvo doméstico (HDM) ha demostrado eficacia y seguridad en esquemas convencionales, principalmente en adultos. La evidencia sobre su seguridad en pauta clúster (CSI) en población exclusivamente pediátrica es limitada. **Objetivo:** Evaluar la seguridad y la tolerabilidad de pautas CSI con diferentes extractos de HDM en pacientes pediátricos con rinitis y/o asma alérgica. **Método:** Estudio observacional, longitudinal y de vida real en pacientes pediátricos tratados con SCIT de extractos de HDM nativos y modificados con glutaraldehído, adsorbidos en hidróxido de aluminio o tirosina microcristalina, en la unidad de alergología y neumología pediátrica del Hospital Universitario Parc Taulí de Sabadell, Barcelona, España. **Resultados:** Se incluyeron 193 pacientes de 3 a 18 años, a los que se administraron 480 dosis de SCIT. Se registraron 40 eventos adversos relevantes (8,33%), de los cuales 36 fueron locales y 4 sistémicos de grado I según la clasificación EAA-CI 2006. La incidencia de reacciones sistémicas fue del 2,07% por paciente y del 0,83% por dosis administrada. Todos los pacientes completaron la pauta CSI. **Conclusiones:** La pauta clúster de SCIT con diferentes extractos de HDM en población pediátrica, incluso menor de 5 años, presenta un buen perfil de seguridad y tolerabilidad en la práctica clínica habitual, alcanzando la dosis de mantenimiento en 1-2 semanas.

Palabras clave: Población pediátrica. Eventos adversos. Pauta clúster. Inmunoterapia subcutánea con alérgenos. Ácaros del polvo doméstico. Seguridad.

Abstract

Background: Allergen-specific immunotherapy is the only modified treatment for allergic disease in patients with immunoglobulin E-mediated allergic conditions. Subcutaneous immunotherapy (SCIT) with house dust mite (HDM) extracts has demonstrated efficacy and safety in conventional regimens, primarily in adults. Evidence regarding its safety in cluster regimen (CSI) in a purely pediatric population is limited. **Objective:** To evaluate the safety and tolerability of CSI regimens with different HDM extracts in pediatric patients with allergic rhinitis and/or asthma. **Method:** Observational, longitudinal, real-world

*Correspondencia:

Josué A. Huertas-Guzmán

E-mail: dr.huertas.cnap@gmail.com

1576-9895 / © 2026 Sociedad Madrileña de Neumología y Cirugía Torácica. NEUMOMADRID. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Recibido: 12-04-2026

Aceptado: 07-05-2026

DOI: 10.24875/RPR.26000017

Disponible en internet: 09-06-2026

Rev Pat Resp. (ahead of print)

www.revistadepatologiaspiratoria.org

study in pediatric patients treated with SCIT using native and glutaraldehyde-modified HDM extracts adsorbed onto aluminum hydroxide or microcrystalline tyrosine at the pediatric allergy and pulmonology unit of the Parc Taulí University Hospital in Sabadell, Barcelona, Spain. **Results:** 193 patients (3-18 years) were included, and 480 doses of SCIT were administered. Forty relevant adverse events were recorded (8.33%): 36 local reactions and 4 systemic reactions, grade I according to the 2006 EAACI classification. The incidence of systemic reactions was 2.07% per patient and 0.83% per administered dose. All patients completed the CSI regimen. **Conclusions:** The cluster regimen of SCIT with different HDM extracts in the pediatric population, including children under 5 years old, has a good safety and tolerability profile in routine clinical practice, reaching the maintenance dose in 1-2 weeks.

Keywords: Children. Adverse Events. Cluster. Subcutaneous immunotherapy. House dust mite. Safety.

Introducción

La inmunoterapia específica con alérgenos (AIT, *allergen-specific immunotherapy*) es el único tratamiento modificador de la enfermedad en pacientes con patología alérgica mediada por inmunoglobulina E (IgE).¹ Busca conseguir la tolerancia inmunitaria a los alérgenos clínicamente relevantes² y mejorar la sintomatología que aparece al exponerse al alérgeno causal.³ Se ha demostrado claramente la eficacia de la inmunoterapia específica para tratar las alergias. En cuanto a la inmunoterapia subcutánea (SCIT, *subcutaneous immunotherapy*), diferentes metaanálisis demuestran su eficacia en el asma bronquial y la rinitis alérgica.^{4,5} La SCIT en pauta clúster (CSI, *cluster subcutaneous immunotherapy*) es una variación de la pauta convencional.^{2,6,7} La dosis máxima en una CSI se alcanza de manera mucho más rápida en relación con una pauta convencional de AIT, lo que, al mismo tiempo, mejora la adherencia. La CSI consiste en administrar dos o más series de inyecciones para la alergia en cada visita, normalmente separadas por 20-30 minutos. Este procedimiento se realiza una vez a la semana y permite que la persona alcance la dosis de mantenimiento mucho más rápido que con la pauta convencional, pudiendo esta última durar hasta 20 semanas.^{2,5-8} La CSI reduce las visitas a la consulta y el tiempo por paciente, y los beneficios de la AIT se notan más rápido, lo que mejora la adherencia a un tratamiento que puede durar al menos 3 años.⁷ Un estudio con 239 pacientes con alergia a los ácaros del polvo doméstico (HDM, *house dust mite*), diseñado para comparar la seguridad y la eficacia de una pauta CSI y una convencional con el mismo extracto terapéutico, no encontró diferencias entre ninguno de ellos en cuanto a reacciones adversas.⁹ La eficacia y la seguridad de los extractos terapéuticos hipoalérgicos de HDM mediante un esquema de administración convencional se ha demostrado en otros lugares.⁹⁻¹⁵

La técnica, la estandarización y la cuantificación de los extractos alérgicos utilizada por los distintos fabricantes hacen que los resultados obtenidos sobre la seguridad de las pautas clúster sean difícilmente comparables entre ellos.¹⁶ Hay escasa información sobre la seguridad de pauta clúster con diferentes extractos terapéuticos y coadyuvantes, su evidencia en población exclusivamente pediátrica es limitada.^{17,18} Por lo tanto, el objetivo del presente estudio fue evaluar la seguridad y la tolerabilidad de pautas CSI con diferentes extractos de HDM en pacientes pediátricos con rinitis y/o asma alérgica sensibilizados a los HDM.

Método

Composición del extracto de alérgenos

El producto Beltavac Depot Plus® (Probelte Pharma, S.L.U.) es una preparación no modificada (nativa) de extractos de HDM adsorbidos en hidróxido de aluminio que contiene concentraciones estandarizadas en unidades de respuesta cutánea (RC) de alérgenos de HDM. La concentración utilizada fue de 0,15 RC/ml. Los alérgenos cuantificados antes de su adsorción son 6 µg/ml de Der p 1. La dosis máxima acumulada recomendada por el fabricante es de 0,8-1 ml, equivalente a 0,12-0,15 RC/ml, cada 4 semanas.^{19,20}

El producto Acarovac Plus® (Allergy Therapeutics S.L.U.) es una preparación alérgoide de extractos de HDM modificada mediante tratamiento con glutaraldehído adsorbida en tirosina microcristalina (L-tirosina, MCT®) que contiene concentraciones estandarizadas en unidades subcutáneas (SU) de alérgenos de HDM. La concentración utilizada fue de 3000 SU/ml²¹. Los alérgenos cuantificados en el último paso antes de la alérgoidización y adsorción son 4,8 µg/ml de Der p 1. La dosis de mantenimiento recomendada por el fabricante es de 0,5 ml, equivalente a 1500 SU/ml, cada 4-8 semanas.

El producto Depigoid® (LETI Pharma, S.L.U.) es una preparación alérgica de extractos de HDM despigmentados y modificados mediante tratamiento con formaldehído y glutaraldehído adsorbidos en hidróxido de aluminio que contiene concentraciones estandarizadas en unidades despigmentadas polimerizadas (DPP) de alérgenos de HDM.²² La concentración utilizada fue 100 DPP/ml. Los alérgenos cuantificados despigmentados en el último paso antes de la alergoidización y adsorción son 2,2 µg/ml de Der p 1. La dosis de mantenimiento recomendada por el fabricante es de 0,5 ml, equivalente a 50 DPP/ml, cada 4 semanas.

Diseño del estudio

Se realizó un estudio de vida real, observacional y longitudinal, entre el 1 de enero de 2018 y el 1 de enero de 2021. Los participantes o sus familiares otorgaron su consentimiento informado por escrito. Este estudio fue aprobado por el comité de ética del Hospital Universitario Parc Taulí de Sabadell, Barcelona, España. Se recopilaban datos de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión para el estudio: edad de 3 a 18 años, diagnóstico de rinitis alérgica o asma bronquial leve a moderada debida a sensibilidad alérgica específica mediada por IgE específica (sIgE) a HDM, y que como parte de su práctica habitual se consideraron óptimos para ser tratados con SCIT para HDM (HDM-SCIT) en pauta CSI según las especificaciones técnicas de cada uno de los fabricantes. Los pacientes fueron reclutados en la consulta externa de la unidad de alergia, inmunología y neumología pediátrica del Hospital Universitario Parc Taulí. Las variables recopiladas de los expedientes médicos de los pacientes incluyeron datos demográficos (edad y sexo) y clínicos (diagnóstico de la enfermedad, sensibilización alérgica, pauta CSI según el tipo de extracto, cuestionarios de calidad de vida EPRINT-15²³ para rinitis alérgica y ACQ²⁴ para control de asma). Se notificaron todas las reacciones adversas locales y sistémicas relacionadas con la administración del producto, así como la decisión del médico de modificar el tratamiento sintomático en caso de ser necesario. La indicación, la descripción de las reacciones adversas y su clasificación se realizaron siguiendo las directrices de la European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI).^{18,25,26} Las reacciones adversas sistémicas se describieron y clasificaron según la Clasificación de la EAACI de 2006 sobre la gravedad de reacciones adversas sistémicas²⁶. Cuando las reacciones adversas se produjeron dentro de los

primeros 30 minutos tras la administración del producto se consideraron inmediatas, mientras que se consideraron tardías si ocurrieron después de ese plazo²⁷. Las reacciones adversas locales se evaluaron en función del diámetro de la lesión cutánea y se consideraron clínicamente significativas si superaban los 3 cm en el caso de las reacciones inmediatas y los 5 cm en el caso de las tardías.²⁸

Análisis estadístico

Se realizaron análisis descriptivos de las variables registradas. Se utilizaron media y desviación estándar para las distribuciones normales, y rango mediano e intercuartílico para las distribuciones no normales. Se usaron porcentajes para las variables categóricas. Los valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos. Los datos se analizaron mediante tablas cruzadas y prueba de χ^2 . Se utilizó el programa SPSS 10.0, 1999 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, Estados Unidos).

Resultados

Se registraron datos de pacientes pediátricos diagnosticados de rinitis alérgica y/o asma mediada por IgE debido a sensibilidad alérgica a HDM tratados con extractos de *Dermatophagoides pteronyssinus*, modificados y no modificados en pauta CSI. Se incluyeron en el estudio 193 pacientes de entre 3 y 18 años, con una media de 10,37 años, de los que 114 (59%) eran de sexo masculino y 79 (41%) de sexo femenino. La [tabla 1](#) muestra los datos demográficos de la población y en la [tabla 2](#) se detalla el calendario de administración de la pauta CSI según la ficha técnica del fabricante:

- Beltavac Depot Plus®: día 1, 0,015 y 0,03 RC en brazos alternos; día 8, 0,06 y 0,06 RC en brazos alternos; día 30, 0,12 RC en el brazo no dominante.
- Acarovac Plus®: día 1, 300 y 300 SU en brazos alternos; día 8, 600 y 900 SU en brazos alternos; día 29, 1500 SU en brazo no dominante.
- Depigoid®: día 1, 20 y 30 DPP en brazos alternos; día 30, 50 DPP en brazo no dominante.

Se administraron un total de 480 dosis antes de alcanzar la dosis máxima de mantenimiento en pauta CSI. Veintisiete pacientes (13,98%) recibieron el extracto Beltavac Depot Plus®, 20 (10,36%) el extracto Acarovac Plus® y 146 (75,64%) el extracto Depigoid®, siendo 18 de ellos (9,32%) menores de 5 años con diagnóstico de rinitis alérgica. Ningún paciente de

Tabla 1. Características clínicas y niveles séricos de sIgE para *Dermatophagoides*

Variables	Pacientes, n (%)	Edad media, años	sIgE, media (kUA/L)
Total pacientes	193 (100)	10,37	43,9
Sexo			
Varón	114 (59)	9,65	41,3
Mujer	79 (41)	9,27	45,9
Clínica			
Asma y rinitis	59 (30,5)	9,55	44,4
Solo asma	41 (21,3)	10,88	41,0
Solo rinitis	93 (48,2)	8,47	27,6
Eosinófilos (%)			
≥ 4%	178 (92,2)	9,50	59,0
< 4%	15 (7,77)	9,66	7,8
Valores de IgE total (UI/ml)			
Elevados	187 (96,89)	10,50	53,8
Normales	6 (3,10)	9,80	9,4

sIgE: inmunoglobulina E específica.

ninguno de los grupos interrumpió la terapia y todos alcanzaron la dosis máxima de inducción.

Cien pacientes (51,8%) tenían asma alérgica (Tabla 3). En la tabla 4 se describe la distribución de los pacientes con rinitis alérgica; cabe destacar que 152 (78,7%) pacientes tenían rinitis alérgica ($p = 0,007$).

Se notificaron 40 reacciones adversas, correspondientes al 8,33% del total de dosis administradas. La incidencia de reacciones adversas fue de 36 (7,5% por dosis administrada) reacciones locales y 4 (0,83% por dosis administrada) reacciones sistémicas (Tabla 5). Todas las reacciones sistémicas fueron de grado I según la clasificación de la EAACI de 2006.²⁶ De los pacientes con reacciones sistémicas, 2 (50%) recibieron Acarovac Plus® y el resto Depigoid®, siendo todas inmediatas tras la cuarta y la segunda dosis de la pauta CSI, respectivamente.

Las reacciones sistémicas fueron sibilancias leves o rinitis (0,42% de las dosis administradas, respectivamente). Uno de los pacientes con reacción sistémica fue un niño de 11 años con asma persistente y rinitis moderada, y otro un niño de 5 años con la misma sintomatología (Tabla 6). Las reacciones sistémicas se resolvieron inmediatamente con la administración de una dosis única de salbutamol y antihistamínico oral. Posteriormente, todos los pacientes presentaron buena tolerancia a la dosis máxima.

No se observaron reacciones sistemáticas de grado II, III o IV (Tabla 6). La media de sIgE a *Dermatophagoides* (sIgE: 97,33 kUA/l) en los pacientes con reacciones sistémicas fue elevada ($p = 0,006$).

En cuanto a las reacciones locales, 27 (5,6% de las dosis administradas) fueron inmediatas y 9 de inicio tardío (1,87% de las dosis administradas). De las reacciones locales inmediatas, 2 (0,42% de las dosis administradas) sucedieron tras la administración del extracto no modificado Beltavac Depot Plus® y las 25 restantes (5,2% de las dosis administradas) con la administración del extracto modificado y despigmentado Depigoid®. Todas las reacciones adversas locales inmediatas ocurrieron tras la segunda dosis de la pauta CSI con los extractos Beltavac Depot Plus® y Depigoid®. Dieciséis (60%) reacciones adversas locales inmediatas no necesitaron tratamiento y el resto fueron tratadas con aplicación de hielo local y antihistamínico oral. Se registraron 9 reacciones adversas locales de inicio tardío (1,87% de las dosis administradas) con un diámetro > 5 cm, 2 de ellas (0,42% de las dosis administradas) con el extracto no modificado Beltavac Depot Plus® tras la cuarta dosis y las 7 restantes (1,46% de las dosis administradas) tras la segunda dosis del extracto modificado y despigmentado Depigoid® de la pauta CSI. Todas las reacciones adversas locales de inicio tardío se controlaron con hielo local y una dosis de antihistamínico oral.

Los 193 pacientes incluidos en el estudio completaron la pauta CSI y alcanzaron la dosis de mantenimiento recomendada.

Discusión

El objetivo de este estudio fue recopilar datos sobre la seguridad de pautas clúster en niños alérgicos sensibilizados a HDM con SCIT nativa y modificada aprovechando la práctica diaria habitual en nuestro país. La dosis de 0,8 ml con el extracto nativo Beltavac Depot Plus® y la de 0,5 ml para los extractos modificados Acarovac Plus® y Depigoid® se consideraron las dosis finales deseadas en la pauta CSI, ya que son las dosis de mantenimiento recomendadas por el fabricante.¹⁹⁻²² La evaluación de la efectividad de estos extractos en el tratamiento de la rinitis y del asma bronquial mediada por IgE debida a HDM ha sido el objetivo de otro estudio consecutivo, siendo esta la razón por la que se realizaron determinaciones serológicas y puntuación de síntomas según los cuestionarios ACQ y EPRINT-15, respectivamente. Los

Tabla 2. Descripción de la pauta clúster para cada tipo de extracto

Pauta clúster		Extracto nativo			Extracto modificado				
		Beltavac Depot Plus®			Dosis (ml)	Acarovac Plus®		Depigoid®	
		Dosis (ml)	(6 µg/ml) Der p1	0,15 RC/ml		(4,8 µg/ml) Der p1	3000 SU/ml	(2,2 µg/ml) Der p1	100 DPP/ml
Sesiones	Semana		(µg/dosis)	(RC/dosis)		(µg/dosis)	(SU/dosis)	(µg/dosis)	(DPP/dosis)
1	0	0,1	0,6	0,015	0,1	0,48	300 SU	-	-
		0,2	1,2	0,03	0,1	0,48	300 SU	-	-
2	1	0,4	2,4	0,06	0,2	0,96	600 SU	0,44	20 DPP
		0,4	2,4	0,06	0,3	1,44	900 SU	0,66	30 DPP
Dosis máxima de mantenimiento	4	0,8	4,8	0,12	0,5	2,4	1500 SU	1,1	50 DPP

Tabla 3. Distribución de los pacientes con asma alérgica según la clasificación clínica de gravedad y el tipo de extracto

Clasificación de gravedad	Total, n (%)	Beltavac Depot Plus®, n (%)	Acarovac Plus®, n (%)	Depigoid®, n (%)
Asma intermitente	79 (79)	18 (78)	9 (64)	52 (83)
Asma persistente	21 (21)	5 (22)	5 (36)	11 (17)
Asma grave	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Total	100 (100)	23 (100)	14 (100)	63 (100)

Tabla 4. Distribución de los pacientes con rinitis alérgica según la clasificación ARIA de gravedad y el tipo de extracto

Clasificación ARIA	Total, n (%)	Beltavac Depot Plus®, n (%)	Acarovac Plus®, n (%)	Depigoid®, n (%)
Leve	8 (5)	3 (17)	2 (10)	3 (2)
Moderada	44 (29)	5 (28)	6 (32)	33 (29)
Grave	100 (66)	10 (55)	11 (58)	79 (69)
Total	152 (100)	18 (100)	19 (100)	115 (100)

ARIA: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma.

193 pacientes pediátricos estudiados alcanzaron la dosis de mantenimiento, siendo una muestra considerable para concluir si la SCIT en pauta CSI de estos extractos es segura o no. La frecuencia de reacciones adversas estuvo en línea con otros estudios en los que se evaluaron los programas CSI con extractos diferentes.^{9,29} En algunos estudios se han reportado algunos factores de riesgo asociados a reacciones sistémicas al utilizar una pauta CSI.³⁰⁻³³ Uno de estos factores es el asma bronquial, ya conocida. Este diagnóstico estuvo presente en el 51,85% de los pacientes incluidos en el estudio ($p = 0,008$). Los cuatro pacientes en los que se produjeron reacciones sistémicas tenían diagnóstico de asma, siendo solo el 4% del total de los pacientes asmáticos incluidos en el estudio. Por tanto, nuestros resultados respaldan que, si el asma bronquial está correctamente controlada antes de iniciar el tratamiento SCIT,³¹ la pauta CSI

puede utilizarse de forma segura. En un estudio multicéntrico realizado por Asllani et al.²⁹ para evaluar la seguridad de la AIT en 851 menores de 18 años se concluyó que, si bien la SCIT es más propensa a causar reacciones adversas que la inmunoterapia sublingual, las reacciones graves fueron poco frecuentes, siendo entonces la AIT en general segura y bien tolerada en niños y adolescentes con alergias respiratorias en la práctica clínica habitual. La gravedad de las reacciones sistémicas en nuestro estudio fue leve (grado I según la clasificación de la EAACI de 2006) y ningún paciente tuvo que modificar la pauta CSI. Aunque la sensibilización de los pacientes incluidos en el estudio de Asllani et al.²⁹ fue principalmente a pólenes (57,1%), la segunda sensibilización más importante fueron los HDM (53,4%) y no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de pacientes con reacciones

Tabla 5. Incidencia de reacciones adversas durante la pauta CSI según el tipo de extracto (% , relativa o total)

Tipo de extracto	Pacientes, n (%)	Reacciones adversas, n	Inyecciones, n (%)	Incidencia por paciente		Incidencia por dosis administrada	
				Reacciones locales, n (%)	Reacciones sistémicas, n (%)	Reacciones locales, n (%)	Reacciones sistémicas, n (%)
Beltavac Depot Plus®	27 (13,98)	4	108 (22,5)	4 (2,07)	0 (0)	4 (0,83)	0 (0)
Acarovac Plus®	20 (10,36)	2	80 (16,66)	0 (0)	2 (1,03)	0 (0)	2 (0,42)
Depigoid®	146 (75,64)	34	292 (60,83)	32 (16,5)	2 (1,03)	32 (6,66)	2 (0,42)

Tabla 6. Descripción de las reacciones sistémicas según el tipo de extracto

Paciente	Edad, años	Asma	Tipo de extracto	Clasificación EAACI	Reacción	Modificación de CSI	Tiempo de inicio
1	11	Sí	Acarovac Plus®	I	Sibilancias leves	No	Inmediato
2	8	Sí	Acarovac Plus®	I	Rinitis	No	Inmediato
3	6	Sí	Depigoid®	I	Rinitis	No	Inmediato
4	5	Sí	Depigoid®	I	Sibilancias leves	No	Inmediato

EAACI: European Academy of Allergy and Clinical Immunology.

adversas que recibieron SCIT con extractos modificados (14,3%) frente a los que recibieron extractos no modificados (15,6%). Asllani et al.²⁹ observaron reacciones adversas en el 23,7% de los pacientes que recibieron SCIT con el adyuvante MCT®, seguidos del 15,6% de los que recibieron SCIT con el adyuvante hidróxido de aluminio y 10,8% para los que recibieron el adyuvante fosfato de calcio respectivamente. En nuestro estudio, la proporción de pacientes con reacciones adversas para la pauta CSI de HDM fue del 2,07% con el extracto nativo (Beltavac Depot Plus®), el 1,03% con el extracto modificado y combinado con MCT® (Acarovac Plus®) y el 17,61% con el extracto modificado y despigmentado combinado con el adyuvante hidróxido de aluminio (Depigoid®). Aunque Branco Ferreira et al.³⁴, en un estudio realizado en 2005 para evaluar la seguridad y la eficacia de la SCIT con Depigoid® en 50 pacientes de entre 15 y 46 años con diagnóstico de rinitis alérgica moderada-grave, registraron una proporción de reacciones adversas similar a la observada en este estudio, es importante señalar que la mayor proporción de reacciones adversas descrita en nuestro trabajo para ese mismo extracto, en comparación con el resto, podría estar sesgada por una mayor inclusión de pacientes pediátricos en el grupo con ese extracto. Esto se debe a la libre elección de la pauta de SCIT por parte de

los pacientes y sus familiares, al tratarse de un estudio de vida real, sin conflictos de intereses y realizado siguiendo las indicaciones del comité ético del Hospital Universitario Parc Taulí de Sabadell.

En un estudio publicado en el año 2005 por Casanovas et al.³⁵, en el que se utilizaron concentraciones del extracto Depigoid® 10 veces superiores a las administradas en la práctica clínica habitual, en pacientes con una edad media de 22 años, se concluyó que la concentración utilizada fue segura para el tratamiento de pacientes sensibles a *D. pteronyssinus*, reportando que la mayoría de las reacciones adversas locales no fueron clínicamente relevantes (diámetro > 5 cm), y no se observaron reacciones sistémicas de grado III o IV, como en nuestro estudio. Pfaar et al.³⁶ publicaron en el año 2010 un estudio multicéntrico de seguridad utilizando el extracto Depigoid® en 768 pacientes adultos y niños (edad media: 31 años), describiendo igualmente bajas tasas de reacciones adversas locales y sistémicas. En un estudio prospectivo multicéntrico publicado en 2017 por Mahler et al.³⁷ en el que participaron 220 pacientes (117 adultos y 103 niños) que recibieron SCIT con Depigoid®, se concluyó que este extracto presenta una adecuada tolerabilidad, seguridad y aceptación en pacientes sensibilizados a HDM en condiciones de práctica clínica habitual, respaldando una vez más los resultados obtenidos en

nuestro estudio realizado exclusivamente en población pediátrica.

Peñas et al.³⁸ estudiaron la seguridad de una pauta CSI en 200 pacientes pediátricos con diagnóstico de asma y/o rinitis alérgica sensibilizados a HDM, utilizando un extracto modificado con glutaraldehído y adsorbido en hidróxido de aluminio similar a uno de los tres extractos utilizados en nuestro estudio. Estos autores describen una incidencia de reacciones sistémicas del 4,5% por paciente y del 2,2% por dosis administrada, cifras un poco superiores a las observadas en nuestro estudio, en el que la incidencia general de reacciones sistémicas fue del 2,07% por paciente y del 0,83% por dosis administrada. Si bien nuestro estudio, al igual que el de Peñas et al.³⁸, incluyó una proporción similar de niños menores de 5 años, nosotros no tuvimos registros de reacciones sistémicas en este subgrupo. Es importante mencionar que la concentración de Der p1 descrita en el extracto utilizado por Peñas et al.³⁸ fue de 8 µg/ml, superior a cualquiera de las descritas por los fabricantes de los extractos utilizados en nuestro estudio.

Roger et al.³⁹ estudiaron el efecto de una SCIT con el adyuvante MCT® (Acarovac Plus®) en pacientes con diagnóstico de rinitis alérgica con o sin asma alérgica sensibilizados a HDM. Su estudio multicéntrico, publicado en el año 2020, incluyó 118 pacientes adultos y reportó una proporción de reacciones adversas del 15,3%, siendo en su mayoría locales (95,4%) y solo cuatro reacciones sistémicas leves. En nuestro estudio, la gravedad de las reacciones adversas sistémicas para dicho extracto fue leve y estuvo presente en 2 pacientes con asma persistente de los 20 que recibieron la pauta CSI. No se registraron reacciones adversas locales de ningún tipo para este extracto. Sala-Cunill A et al.⁴⁰, en un estudio multicéntrico utilizando también el extracto (Acarovac Plus®) en 306 pacientes adultos y niños con edades comprendidas entre 5 y 65 años, con diagnóstico de rinitis alérgica con o sin asma alérgica, sensibilizados a HDM, detectaron una incidencia de reacciones adversas locales del 6,5% y de reacciones sistémicas del 2,3%; sin embargo, utilizaron pautas CSI y convencionales diferentes de las utilizadas en nuestro estudio, incluyeron una población mayoritariamente adulta y utilizaron diferentes concentraciones y combinaciones de extractos de HDM. El estudio concluye que la SCIT con extractos alergénicos asociados a MCT® parece ser segura para tratar la rinitis alérgica causada por HDM, al igual que los resultados obtenidos en nuestro estudio pero en

una población exclusivamente pediátrica sensibilizada a *Dermatophagoides*.

Rodríguez Plata et al.⁴¹ publicaron en el año 2021 un estudio retrospectivo que evaluó la seguridad de Beltavac Depot Plus® en pauta CSI en 54 pacientes con una edad media de 33 años y diagnóstico de rinitis alérgica o rinoconjuntivitis. El 82% de los pacientes recibieron una concentración que contenía 3 µg/ml de Der p 1. Se notificaron 25 reacciones adversas entre las 280 dosis administradas (8,9%), en 19 pacientes (33%). Todas las reacciones fueron locales, ningún paciente tuvo que interrumpir el tratamiento debido a una reacción adversa y no se registraron reacciones sistémicas, al igual que en nuestro estudio. Rodríguez Plata et al.⁴¹ concluyen que el extracto Beltavac Depot Plus® parece tener un perfil de seguridad aceptable en este estudio preliminar.

En un trabajo publicado por Liu et al.¹⁰ se analizó prospectivamente el perfil de seguridad de una SCIT en 429 pacientes (265 niños y 134 adolescentes) con diagnóstico de asma alérgica mediada por IgE a HDM. En el 15,62% (18,49% niños y 10,98% adolescentes) de los pacientes se produjo una reacción sistémica, equivalente a una incidencia del 2,59% (3,28% en los niños y 1,47% en los adolescentes) por inyección. En nuestra experiencia, solo 4 (2,07%) pacientes tuvieron alguna reacción sistémica del total de dosis administradas (0,83% por inyección) y todos finalizaron la pauta CSI indicada. Parece que la incidencia de reacciones adversas locales con la pauta CSI fue al menos similar a la descrita por Tabar et al.⁹ al comparar una pauta CSI y una convencional, y a la descrita por Nieto et al.⁴², concluyendo en ambos estudios que la CSI tiene un costo menor, reduce las visitas de los pacientes para la administración del extracto y supone una menor demanda de recursos sanitarios. Aunque la edad menor de 14 años también se ha asociado con un mayor riesgo de reacciones sistémicas al utilizar una pauta CSI, nuestros resultados nos permiten sugerir que la edad de los pacientes no parece implicar un riesgo especial de reacciones sistémicas con el uso de diversos extractos alergénicos de HDM en pauta CSI. Aunque no fue objeto de este estudio valorar los factores de riesgo para el desarrollo de reacciones sistémicas, es importante destacar que la media de sIgE a *Dermatophagoides* (sIgE: 97,33 kUA/l) en los pacientes con reacciones sistémicas fue elevada ($p = 0,006$). En un estudio piloto prospectivo observacional, publicado por Justicia et al.³¹, sobre la predicción de pacientes con alto riesgo de desarrollar reacciones sistémicas utilizando diversos extractos alergénicos a pólenes en

pauta CSI, se concluyó que los pacientes con mayor riesgo tenían una slgE elevada a pólenes.

Conclusiones

Los resultados de este estudio demuestran que el tratamiento con extractos de HDM en pauta clúster de SCIT, ya sean nativos (Beltavac Depot Plus®), polimerizados asociados a MCT® (Acarovac Plus®) o polimerizados despigmentados y asociados a hidróxido de aluminio (Depigoid®), en población pediátrica, incluso menor de 5 años, presenta un buen perfil de seguridad y tolerabilidad en la práctica clínica habitual, alcanzando la dosis de mantenimiento en 1-2 semanas. Estos hallazgos justifican la realización de ensayos a doble ciego controlados con placebo que evalúen la inmunoterapia con extractos de HDM para tratar la rinitis y el asma en poblaciones pediátricas, con el fin de proporcionar evidencia clínica sólida para la actualización de las guías clínicas actuales.

Agradecimientos

Queremos agradecer al gran equipo multidisciplinario de la Unidad de Alergia, Inmunología y Neumología Pediátrica del Hospital Universitario Parc Taulí de Sabadell y a la Universidad Autónoma de Barcelona por el apoyo para el desarrollo del presente estudio.

Financiación

Los autores declaran que no se recibió ninguna beca ni apoyo financiero externo para la realización de este estudio de vida real. La investigación se llevó a cabo utilizando los recursos propios del Hospital Universitario Parc Taulí de Sabadell, Barcelona, España.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran haber seguido las normas éticas del comité de experimentación pertinente, de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki. Los procedimientos contaron con la aprobación del Comité de Ética institucional.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han seguido los protocolos de su centro sanitario/institución para acceder a los datos de las historias clínicas. Se ha obtenido el consentimiento informado de los pacientes y se cuenta con la aprobación del Comité de Ética. Se han seguido las recomendaciones de las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no se utilizó ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción ni la creación de contenido de este manuscrito.

Bibliografía

1. Jutel M, Kosowska A, Smolinska S. Allergen immunotherapy: Past, present, and future. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2016;8:191-7. doi: 10.4168/aa.2016.8.3.191.
2. Mesa M, Castillo D, Martínez-Cañavate AM, Tortajada-Girbés M. Inmunoterapia específica con alérgenos inhalantes en alergia respiratoria. *Asociación Española de Pediatría*; 2019. p. 87-102. Disponible en: <http://www.aeped.es/protocolos/>.
3. Zubeldia JM, Baeza ML, Chivato T, Jáuregui I, Senet CJ. El libro de las enfermedades alérgicas. 2.ª ed. Madrid: Fundación BBVA; 2021. Disponible en: https://www.fbbva.es/wp-content/uploads/2021/10/Libro-enfermedades-alergicas_FBBVA.pdf.
4. Dhami S, Kakourou A, Asamoah F, Agache I, Lau S, Jutel M, et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2017;72:1825-48. doi: 10.1111/all.13208.
5. Domínguez Ortega J, López Carrasco V, Lorente García-Mauriño AM, Madrid Valentín P, López Carrasco L, Ortega DJ. Curso de actualización en pediatría. *Asociación Española de Pediatría*; 2015. Disponible en: <http://www.aepap.org>.
6. Muraro A, Roberts G. Allergen immunotherapy guidelines part 1: systematic reviews. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*; 2017. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/317645842>.
7. Pfaar O, Leitzbach S, Hörmann K, Klimek L. Cluster protocols in SCIT: enough evidence for practical use? *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2010;10:188-93. doi: 10.1097/ACI.0b013e328339505c.
8. Muraro A, Roberts G. Allergen immunotherapy guidelines part 2: recommendations. *Allergy.* 2017;72(4):505-508. doi: 10.1111/all.13133.
9. Tabar AI, Echechipia S, García BE, Olaguibel JM, Lizaso MT, Gómez B, et al. Double-blind comparative study of cluster and conventional immunotherapy schedules with Dermatophagoides pteronyssinus. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:109-18. doi: 10.1016/j.jaci.2005.05.005.
10. Liu JL, Ning WX, Li SX, Xu YC, Wu L, Wang YS, et al. The safety profile of subcutaneous allergen immunotherapy in children with asthma in Hangzhou, East China. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2017;45:541-8. doi: 10.1016/j.aller.2017.04.002.
11. Nogami K, Nagao M, Takase T, Yasuda Y, Yamada S, Matsunaga M, et al. House dust mite subcutaneous immunotherapy and lung function trajectory in children and adolescents with asthma. *Children (Basel).* 2022;9:487. doi: 10.3390/children9040487.
12. Roger A, Malet A, Moreno V, Parra A, Gutiérrez D, Leonart R, et al. Real-life effect of a microcrystalline tyrosine adjuvanted mite immunotherapy in patients with allergic rhinitis. *Immunotherapy.* 2020;12:53-62. doi: 10.2217/imt-2019-0205.
13. Sala-Cunill A, Pérez-Formoso JL, Torán-Barona C, Almeida-Sánchez ZM, Álvarez-Fernández JA, García-Núñez I, et al. Safety and effectiveness of a microcrystalline tyrosine-associated mite extract immunotherapy for allergic rhinitis. *Immunotherapy.* 2020;12:1007-19. doi: 10.2217/imt-2020-0194.
14. Dong X, Huang N, Li W, Hu L, Wang X, Wang Y, et al. Systemic reactions to dust mite subcutaneous immunotherapy: a 3-year follow-up study. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2016;8:421-7. doi: 10.4168/aa.2016.8.5.421.
15. Tsai TC, Lu JH, Chen SJ, Tang RB. Clinical efficacy of house dust mite-specific immunotherapy in asthmatic children. *Pediatr Neonatol.* 2010;51:14-8. doi: 10.1016/S1875-9572(10)60004-6.
16. Calderón MA, Larenas D, Kleine-Tebbe J, Jacobsen L, Passalacqua G, Eng PA, et al. EAAACI task force report on dose-response relationship in allergen-specific immunotherapy. *Allergy.* 2011;66:1345-59. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02669.x.

17. Ferrando M, Racca F, Madeira LNG, Heffler E, Passalacqua G, Puggioni F, et al. A critical appraisal on AIT in childhood asthma. *Clin Mol Allergy*. 2018;16:7. doi: 10.1186/s12948-018-0085-8.
18. Agache I, Lau S, Akdis CA, Smolinska S, Bonini M, Cavkaytar O, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: house dust mite-driven allergic asthma. *Allergy*. 2019;74:855-73. doi: 10.1111/all.13749.
19. PROBELTE PHARMA SLU. Díptico BELTAVAC DEPOT PLUS®. 2018. Disponible en: info@probeltepharma.es
20. PROBELTE PHARMA SLU. Ficha técnica BELTAVAC DEPOT®. 2018. Disponible en: info@probeltepharma.es
21. Allergy Therapeutics Ibérica SLU. Ficha técnica ACAROVAC Plus®. 2020. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-acaros+de+polvo+domestico-v01aa03-es>.
22. LETI Pharma SLU. Ficha técnica Depigoid Ácaros®. 2021. Disponible en: <http://www.leti.com/seguimientovacunas>.
23. Valero A, Izquierdo I, Sastre J, Navarro AM, Baró E, et al. ESPRINT-15 questionnaire (Spanish version): reference values according to disease severity using both the original and the modified ARIA classifications. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013;23:14-9.
24. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J*. 1999;14(4):902-7.
25. Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M, Alviani C, Angier E, Arasi S, et al. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31 Suppl 25:1-101
26. Cox L, Larenas-Linnemann D, Lockey RF, Passalacqua G. Speaking the same language: The World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(3):569-74.
27. Kowalski ML, Ansotegui I, Aberer W, Al-Ahmad M, Akdis M, Ballmer-Weber BK, et al. Risk and safety requirements for diagnostic and therapeutic procedures in allergology: World Allergy Organization Statement. *World Allergy Organ J*. 2016;9(1):33.
28. Arasi S, Pajno GB, Panatiti I, Sandoval M, Alvaro-Lozano M. Allergen Immunotherapy in children with respiratory allergic diseases. *Minerva Pediatr*. 2020;72(4):343-57.
29. Aslani J, Mitsias D, Konstantinou G, Mesonjesi E, Xhixha F, Shehu E, et al. Adverse events in children and adolescents undergoing allergen immunotherapy for respiratory allergies-Report from the Allergen Immunotherapy Adverse Events Registry (ADER), a European Academy of Allergy and Clinical Immunology taskforce. *Clin Transl Allergy*. 2023;13(6):e12250.
30. Amin HS, Liss GM, Bernstein DI. Evaluation of near-fatal reactions to allergen immunotherapy injections. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(1):169-75.
31. Justicia JL, Barasona MJ, Serrano P, Moreno C, Guerra F. Predicting Patients at High-Risk of Systemic Reactions to Cluster Allergen Immunotherapy: A Pilot Prospective Observational Study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2006;16(3):165-9.
32. Cox L. Advantages and disadvantages of accelerated immunotherapy schedules. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(2):432-4.
33. Cox L. Accelerated immunotherapy schedules: review of efficacy and safety. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;97(2):126-38.
34. Branco Ferreira M, Pereira Barbosa MA, Palma Carlos AG, Palma Carlos ML, Spínola Santos A, Pereira Santos MC. Efficacy and safety of specific immunotherapy with a modified mite extract. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2005;33(1):27-32.
35. Casanovas M, Fernández-Caldas E, Alamar R, Basomba A. Comparative study of tolerance between unmodified and high doses of chemically modified allergen vaccines of *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Int Arch Allergy Immunol*. 2005;137(3):211-8.
36. Pfaar O, Klimek L, Sager A, Bräutigam M. Safety of a depigmented, polymerized vaccine for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma. *Am J Rhinol Allergy*. 2010;24(3):220-5.
37. Mahler V, Klein C, Sager A, Zimmermann J. House dust mite-specific immunotherapy with two licensed vaccines: Outcome under clinical routine conditions. *Immun Inflamm Dis*. 2017;5(2):132-40.
38. Peñas A, García-González M, Cruz M, Valdesoiro L, Boot J, Larramona H, et al. Observational Study of the Safety of a Cluster Schedule for Subcutaneous Immunotherapy in a Pediatric Population. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013;23(6):421-8.
39. Roger A, Malet A, Moreno V, Parra A, Gutiérrez D, Lleona R, et al. Real-life effect of a microcrystalline tyrosine adjuvanted mite immunotherapy in patients with allergic rhinitis. *Immunotherapy*. 2020;12(1):53-62.
40. Sala-Cunill A, Pérez-Formoso JL, Torán-Barona C, Almeida-Sánchez ZM, Álvarez-Fernández JA, García-Núñez I, et al. Safety and effectiveness of a microcrystalline tyrosine-associated mite extract immunotherapy for allergic rhinitis. *Immunotherapy*. 2020;12(13):1007-19.
41. Rodríguez Plata E, Hernández Santana GL, Cubas Mesa E, Coello Valeriano K, Matas Ros M, Buendía Jiménez I. Real-life safety study of an accelerated cluster immunotherapy with a house dust mite native extract in patients with allergic rhinitis or rhinoconjunctivitis. *Allergo J Int*. 2021;30(8):259-60.
42. Nieto García A, Falcó SN, Carrillo Díaz T, Cumplido Bonny JÁ, Calderón JPI, Hernández-Peña J, et al. Safety of Cluster Specific Immunotherapy with a Modified High-Dose House Dust Mite Extract. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2014;46(3):106-12.