

COMITÉ DE INMUNOTERAPIA
Sociedad Paraguaya de Asma, Alergia e Inmunología
(SPAAI)

Coordinación:

Dra. Dory Mora

Dra. Cinthia Pérez

Miembros:

Dr. Pedro Piraino

Dra. Lourdes Vázquez

Dr. Carlos Bello

Dr. Jaime Guggiari

Dra. Rosmary Stanley

Dr. Ricardo Meza

INDICE

Introducción

Metodología

Justificación

Objetivo

Definición de Inmunoterapia

Pruebas Diagnósticas en Alergología

- Pruebas Cutáneas
- Técnicas de realización
- Extractos al alergénicos
- Factores que determinan la respuesta cutánea
- Registro de las pruebas cutáneas

Inmunoterapia Subcutánea

- Indicaciones
- Eficacia
- Características de los pacientes
- Contraindicaciones
- Numero de alérgenos por frasco
- Esquemas de aplicación
- Cuando suspender (medidas de suspensión)
- Lugar de aplicación

Inmunoterapia sublingual

- Indicaciones
- Dosificación
- Formas de preparación
- Duración del tratamiento
- Lugar de aplicación
- Efectos adversos

Reacciones adversas locales y sistémicas

Bibliografía

I GUIA PARAGUAYA DE INMUNOTERAPIA

INTRODUCCION

El presente documento fue realizado tras una búsqueda y revisión de artículos, así como guías actualizadas del tratamiento con inmunoterapia, fue elaborada por especialistas en alergología, con el fin de contar con datos precisos y documentar las buenas prácticas en cuanto al uso de esta terapéutica tan eficaz para el manejo de los pacientes con afecciones alérgicas.

Esta iniciativa surge del aumento progresivo a nivel local y mundial de las estadísticas de pacientes que sufren de patologías alérgicas, entre estas las más frecuentes como el asma y la rinitis alérgica que entre otras son las más beneficiadas con el uso correcto y oportuno de la Inmunoterapia a alérgenos (ITA).

El aumento de la prevalencia de enfermedades alérgicas lleva asociado un gran consumo de recursos asistenciales, es así, que la rinitis alérgica es la patología crónica más frecuente del mundo que a pesar de no ser una enfermedad grave, puede alterar la calidad de vida y contribuir a elevar los costos de la asistencia sanitaria.

Hoy en día, el abordaje terapéutico de la patología alérgica se basa en cuatro aspectos básicos: la evitación de alérgenos, el tratamiento farmacológico, la inmunoterapia con alérgeno y la educación del paciente¹. La inmunoterapia llamada también vacunas de alergia por expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 1997 se debe utilizar cuando esté indicada, en combinación con otras formas de tratamiento.

Las vacunas se utilizan en medicina como modificadores de la respuesta inmunológica. Así también sucede con la inmunoterapia con alérgenos. El conocimiento adquirido de los estudios sobre los mecanismos de la alergia, tales como la importancia de las células Th1 y Th2, la regulación de la respuesta inmune por las citoquinas y la inhibición específica o ablación de la respuesta inmune patogénica por medio de la inducción de la tolerancia, puede ser aplicable tanto a una gran variedad de enfermedades alérgicas como inmunológicas¹.

La inmunoterapia para la enfermedad alérgica implica la administración de un alérgeno al que el paciente es sensible, con el propósito de modular la respuesta inmune adversa a ese alérgeno y aliviar los síntomas alérgicos. La inmunoterapia es el único tratamiento que altera la respuesta inmune anormal subyacente a la enfermedad alérgica². Es considerada la única terapéutica capaz de producir un cambio en la evolución natural de la enfermedad alérgica¹ fueron revisado y actualizado teniendo en cuenta estudios estadísticamente significativos.

En el presente documento se dará guías en cuanto a los aspectos importantes del tratamiento con inmunoterapia, entre estos los métodos diagnósticos para la selección de los pacientes, los componentes y la preparación de la inmunoterapia con alérgenos, los esquemas de aplicación, las características de los pacientes que requerirán este tratamiento, así como las contraindicaciones y los efectos adversos.

También es de importancia en este documento los tipos de inmunoterapia disponibles actualmente en nuestro país, los profesionales responsables y capacitados para indicar o realizar la administración de esta y las condiciones en las cuales deben ser administradas.

En los últimos años se han publicado guías e indicaciones para la Inmunoterapia específica con alérgenos en distintos países^{2, 3}. Existe en la literatura médica numerosos estudios con nivel de evidencia que demuestran que cuando la ITA está correctamente indicada, en pacientes seleccionados, con extractos de calidad y dosis adecuadas es eficaz⁴.

BIBLIOGRAFIA

1. Burks et al. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/ European Academy of Allergy and Clinical Immunology/ Practical consensus report. *J Allergy Clin Immunology* 2013; 131: 1288-96.
2. Larenas-Linnemann D, Ortega-Martell JA, Del Río-Navarro B, Rodríguez-Pérez N, Arias-Cruz A, Estrada A, et al. Guía mexicana de práctica clínica de inmunoterapia 2011. *Rev Alerg Mex.* 2011; 58 (1):3-51.
3. Subcutaneous and Sublingual Immunotherapy in Children Larenas-Linnemann . *Current Allergy and Asthma Reports* 2008; 8:465-474

4. Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. J Allergy Clin Immunol. Elsevier Ltd; 2011 Jan; 127(1 Suppl):S1-55.

METODOLOGIA

La elaboración de esta guía se realizó mediante la revisión de guías internacionales y artículos de revisión acerca del tema. El equipo de trabajo se integró con médicos especialistas en Alergia e Inmunología, miembros certificados en la especialidad por la Sociedad Paraguaya de Asma, Alergia e Inmunología (SPAAI), con experiencia en la realización e interpretación de las pruebas cutáneas y la administración de inmunoterapia con extractos alérgicos. Durante el periodo de septiembre del 2017 a noviembre de 2018, los integrantes del equipo en los diferentes segmentos del estudio, definieron criterios de búsqueda, selección, límites y fechas de publicación de los documentos a consultar (guías, meta-análisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados y estudios primarios) relacionados a pruebas cutáneas e inmunoterapia con alérgenos. Los documentos revisados fueron: guías de práctica clínica y ensayos clínicos controlados.

Una vez concluido fue revisado, modificado y aprobado por los miembros de la SPAAI.

JUSTIFICACIÓN

En la actualidad vemos la necesidad de diseñar una guía nacional para la práctica clínica de ITA, debido a que el manejo de la ITA en Paraguay no se encuentra especificada en publicaciones actualizadas, si bien es realizada por los especialistas en el área destacando la realización según normativas tanto europeas como americanas,

situación dilucidada tras varias reuniones acerca del tema con los especialistas certificados por la SPAAI.

La utilidad de esta guía es para tener definiciones claras sobre el concepto, mecanismo y manejo de esta, para intentar unificar conceptos, por un lado y por otro dar información a los médicos que tienen relación con los pacientes que lo requieren o lo utilizan, siendo de mucho valor para mejorar la práctica médica en cuanto a esta terapéutica tan valiosa y antigua de la cual un grupo de pacientes se encuentran claramente beneficiados.

Utilizamos las guías estadounidenses y europeos para la práctica de inmunoterapia como base en conceptos generales, poniendo énfasis también en otros puntos teniendo en cuenta aspectos de nuestro medio y nuestras prácticas según la disponibilidad actual de los alérgenos, la etiología y su fabricación.

OBJETIVO

Este consenso fue desarrollado por el comité de inmunoterapia y aprobado por los miembros de la SPAAI. Constituye la primera guía de conceptos, manejo y tratamiento con Inmunoterapia en pacientes alérgicos. Fue desarrollada debido a la necesidad de contar con una guía adaptada a nuestro medio, de lo más recomendado en cuanto al manejo de esta terapéutica tan eficaz cuando es indicada de manera oportuna.

Está dirigida a todos los médicos especialistas en Alergología, para unificar la forma de manejo y utilización de la inmunoterapia, así como a todos los médicos que supervisan pacientes alérgicos en el contexto de la inmunoterapia.

La validez de esta guía será actualizada por los autores 5 años después de su publicación. Esta guía será publicada y distribuida por la SPAAI en su página web oficial y se realizará la edición impresa que estará disponible para los interesados en adquirirla. Por otro lado, se pondrá a disposición para la reimpresión en revistas interesadas con información relacionada con patologías alérgicas.

DEFINICIÓN

La inmunidad se ha definido como la protección contra ciertas enfermedades. Las intervenciones inmunoterapéuticas iniciales, que incluyeron el uso de vacunas preventivas y antiseros xenogénicos por Jenner, Pasteur, Koch y Von Behring, fueron efectivas para la prevención de enfermedades. Estos esfuerzos iniciales en la modulación inmune sirvieron como un modelo para el desarrollo posterior en la inmunoterapia con alérgeno¹.

La ITA manejada de manera óptima, tiene el potencial de re-orientar la respuesta inmunológica alérgica hacia una respuesta de protección, cambiando la producción de Inmunoglobulina E (IgE) específica por una síntesis de inmunoglobulina G4 (IgG4) específica ². Los estudios más recientes han prestado especial atención a los efectos biológicos de la IgG, en particular IgG4. Estos efectos incluyen la capacidad de la IgG del suero, posterior a la inmunoterapia, de inhibir la unión de los complejos alérgeno-IgE a las células B, el bloqueo de la posterior presentación alérgica facilitada por IgE, la activación de linfocitos T alérgicos específicos y la prevención de activación dependiente de IgE-alérgeno de basófilos periféricos ³.

Después del descubrimiento de los subconjuntos de linfocitos Th1 / Th2, inmediatamente quedó claro que la ITA puede restaurar el desequilibrio relativo y corregir la respuesta sesgada Th2. La inflamación alérgica, típicamente acompañada por eosinofilia tisular, está regulada por linfocitos Th2 que producen un perfil distinto de citoquinas. Los estudios durante la última década han confirmado el embotamiento de las respuestas Th2 inducidas por alérgenos, incluidas las reducciones de IL-4, IL-13, IL-5 e IL-9 en la periferia y / o dentro de los órganos diana. Los cambios favorables de la ITA están asociados con una desviación inmune a favor de las respuestas Th1 con una sobreproducción de IFN γ o con el surgimiento de una población de linfocitos T reguladores que producen las citoquinas inhibitoras IL-10 y / o TGF β . La hipótesis es que estas células T reguladoras actúan directamente para suprimir las respuestas Th2 específicas de alérgenos³.

De esta manera mejorando la función inmunológica, la inmunoterapia reduce los síntomas y los requerimientos de medicación, y estos efectos persisten después de la interrupción del tratamiento^{3, 4}. Tanto la inmunoterapia subcutánea como la sublingual parecen tener una duración de eficacia de hasta 12 años según algunos estudios⁵.

La inmunoterapia es un tratamiento efectivo para las enfermedades alérgicas. Además de reducir los síntomas, puede cambiar el curso de la enfermedad alérgica e inducir tolerancia inmune alérgeno-específica⁵. Tiene un efecto inmunorregulador y en pacientes con rinitis alérgica puede reducir la probabilidad de una evolución hacia asma ²⁻⁵ así como también puede disminuir el desarrollo de nuevas sensibilidades alérgicas⁵.

La inmunoterapia es eficaz en el tratamiento de la rinitis, conjuntivitis y asma alérgica, así como la alergia a picadura de insectos. Existe alguna evidencia de que podría ser eficaz en el tratamiento de la dermatitis atópica en pacientes con sensibilidad a aeroalérgenos.

La evaluación de un paciente con sospecha de rinitis, conjuntivitis, asma alérgica o alergia a los insectos por picadura incluye una historia detallada, un examen físico apropiado y pruebas de laboratorio seleccionadas. El diagnóstico definitivo depende de la evaluación clínica alergológica, los métodos auxiliares de diagnóstico y una correcta interpretación de las mismas, entre estas, las pruebas cutáneas de hipersensibilidad inmediata (in vivo) y/o pruebas de Ig E específica(in vitro)¹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. J Allergy Clin Immunol]. Elsevier Ltd; 2011 Jan;127(1 Suppl):S1-55.
2. Larenas-Linnemann D, Ortega-Martell JA, Del Río-Navarro B, Rodríguez-Pérez N, Arias-Cruz A, Estrada A, et al. Guía Mexicana de práctica clínica de inmunoterapia 2011. Rev Alerg Mex. 2011;58(1):3–51.
3. Pawankar R, Canonica G., Holgate S., R.F L. World Allergy Organization. WAO White Book on Allergy. 2011;228.
4. Van Wijk RG. When to initiate immunotherapy in children with allergic disease? Lessons from the paediatric studies. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2008. Dec ;8 (6): 565-70
5. Burks AW, Calderon MA, Casale T, Cox L, Demoly P, Jutel M, et al. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report. J Allergy Clin Immunol. Elsevier Ltd; 2013;131(5):1288–1296.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN ALERGOLOGÍA

La principal herramienta en el diagnóstico de las enfermedades alérgicas es la realización de una historia clínica exhaustiva.

Para establecer la gravedad de la enfermedad, criterios clínicos así como determinar la etiología son necesarios los siguientes estudios complementarios^{1,2}.

A. Pruebas in vivo: Pruebas cutáneas(prick test, prick to prick, parche)

B. Pruebas in vitro: realizadas en el laboratorio.

A. Pruebas in vivo:

A.1 Pruebas cutáneas de Punción (PCP) o Prick test:

Es de lectura inmediata, la más utilizada, reproduce reacciones alérgicas por hipersensibilidad tipo I.

La PCP es la prueba más utilizada para el diagnóstico in vivo dada su sensibilidad, sencillez, rapidez, bajo costo y seguridad, constituyendo el método de elección en el estudio inicial de las enfermedades alérgicas.

Ofrece al médico una información de extraordinario valor, ya que ante una historia clínica sugestiva de enfermedad alérgica confirma la etiología.

Se puede realizar sin límite de edad, en caso de los lactantes y preescolares se deben elegir los alérgenos adecuados de acuerdo a la sospecha clínica ³.

Los lactantes reaccionan predominantemente con eritema y pápulas de tamaño reducido así como en los pacientes mayores de 50 años⁴.

Técnica de realización de los PCP:

Se realiza punción con aguja fina o lanceta ^{1, 2} a través de una gota de extracto alérgico colocada en la epidermis, que posibilita que los componentes alérgicos se unan a moléculas de IgE específicas fijadas a la superficie mastocitaria, induciendo la activación de estas células. Reproduce una reacción de hipersensibilidad inmediata mediada por IgE, debido a la degranulación de mastocitos cutáneos en los individuos sensibilizados.

A los cinco minutos de la inoculación del alérgeno comienza la liberación de mediadores mastocitarios preformados, como la histamina y la triptasa, que llegarán a su pico máximo antes de los 30 minutos, responsables de la formación de la pápula y eritema.

Existen varios tipos de lancetas: que han sido desarrollados con el objeto de tener buenos resultados, los hay de plástico y de metal. Algunas poseen una punta de 1 mm con un ensanchamiento por encima de la misma para frenar la penetración exagerada, para atravesar la gota de antígeno de manera perpendicular a la piel sin producir sangrado.

Otros dispositivos permiten aplicar varios extractos al mismo tiempo y practicar la punción como son los dispositivos plásticos descartables, se utiliza sobre todo en niños.

Existen guías prácticas para la realización estandarizada de PCP y se dispone de una amplia gama de alérgenos producidos en concentraciones conocidas, lo que permite realizar de manera eficaz este tipo de pruebas.

El lugar elegido preferentemente es la cara volar del antebrazo, menos frecuentemente en la superficie de la espalda. Primero se identifica con bolígrafo el lugar donde se aplicará cada gota de extracto sin que el cuentagotas toque la piel, siendo conveniente mantener una distancia mínima de dos centímetros entre gota y gota ^{1, 2, 5}.

Se sugiere utilizar una lanceta para cada alérgeno punzando en último lugar el control positivo para evitar la posibilidad de que las reacciones a los distintos extractos se enmascaren entre sí.

Se ha demostrado que no existen diferencias en el tamaño de la pápula obtenida tanto si se deja el antígeno en contacto con la piel durante 15 minutos como si se retira a los dos minutos mediante la aplicación de papel secante sin frotar. Tampoco existen diferencias significativas entre los diferentes tipos de lancetas.

A.2 Prick to Prick:

En algunas situaciones, como en el estudio de alergia alimentaria, puede utilizarse esta técnica que consiste en realizar la puntura en el alimento fresco y luego hacerlo en la piel del paciente. Esta metodología correlaciona mejor que la utilización de extractos comerciales. Un Prick negativo realizado con alimentos frescos permite excluir sensibilización alimentaria ⁶.

A.3 Pruebas cutáneas de Intradermorreacción (PCID):

En un paciente con una fuerte sospecha clínica de enfermedad mediada por IgE y PCP negativas, se pueden aplicar en forma complementaria las PCID^{1,2}.

Es más sensible pero menos específico que el Prick test, o la puntura pero es más dolorosa, ocasiona irritación y mayor riesgo de reacciones anafilácticas severas, reportándose mayor frecuencia de resultados falsos positivos que conducen a un diagnóstico erróneo. Está indicado cuando el prick test es negativo y hay una historia sugerente de exposición y aparición de síntomas ⁷.

EXTRACTOS ALERGÉNICOS:

En las guías del American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI) y la American Academy of Allergy, Asthma and Immunology(AAAAI) se sugiere que se seleccionen los alérgenos relevantes en cada región de acuerdo a la presencia de ese alérgeno en el medio ambiente, la positividad en las pruebas cutáneas y su correlación clínica ⁸.

- 1- Historia clínica:** La evaluación de acuerdo a la afección de cada paciente determinará la batería de alérgenos a utilizarse para la realización de los test cutáneos
- 2- Factores geográficos y ambientales:** incluir en las pruebas cutáneas los alérgenos relevantes en cada región.

Algunos autores propugnan el uso de una batería estándar para Aero alérgenos que incluya ácaros del polvo doméstico, pólenes, epitelios y hongos (cuadro 1).

En niños esta batería no debería sobrepasar los 8-10 alérgenos, pues no es lógico testar un número mayor, en una búsqueda casi a ciegas. Todos los extractos deben cumplir las normas internacionales de estandarización, siendo conveniente controlar la temperatura de conservación (entre 2 y 8 °C) y revisar periódicamente la fecha de caducidad de cada reactivo ⁹.

Cuadro 1. Batería estándar

roalergenosen	Ae
Acaros	<i>Dermatofagoides Pteronyssinus</i> <i>Dermatofagoides Farinae</i> <i>Blomia Tropicallis</i>
Epitelios	<i>Perro</i> <i>Gato</i>
Hongos	<i>Alternaria</i> <i>Aspergillus</i> <i>Cladosporium</i>
Cucarachas	<i>Blatella Germanica</i> <i>Periplaneta Americana</i>
Polenes	<i>Gramineas</i>

En caso de puntuales afecciones como la alergia a himenópteros y hormiga se realizará también correlacionando con la clínica.

Las alergias alimentarias también pueden ser diagnosticadas utilizando las pruebas cutáneas de alergia como método de diagnóstico.

Soluciones de control: debido a la variabilidad de la reactividad cutánea, es preciso emplear controles para detectar falsos positivos y falsos negativos relacionados con pacientes que reaccionan pobremente a la histamina debido a medicación o enfermedad concomitante.

Se considera que la prueba está correctamente realizada cuando el control negativo (solución salina glicerinada al 50%, conservante habitual de los extractos alérgicos) no provoca reacción alguna y el control positivo (clorhidrato de histamina en una concentración de 10 mg/ml de histamina base o Fosfato de Codeína al 9%) provoca una pápula con un diámetro igual o superior a 3 mm ¹⁰.

Factores que determinan la respuesta cutánea

Los resultados de las pruebas cutáneas pueden verse alterados por múltiples factores como:

- 1- **Edad del paciente:** pudiendo la reacción cutánea ser menor en lactantes y niños pequeños que en niños mayores ³.
- 2- **Técnica:** la fuerza ejercida no haya sido correcta, el ángulo de punción y la experiencia del operador, cuya cualificación es un factor decisivo a la hora de valorar los resultados.
- 3- **Reactividad cutánea:** no es la misma en todas las partes del cuerpo (la espalda es más reactiva que el antebrazo y las zonas cubital y proximal del antebrazo son más reactivas que la radial y distal, respectivamente).
- 4- **Estado de la piel:** puede influir en la respuesta: la dermatitis atópica grave u otras lesiones de la piel pueden dificultar, interferir, e incluso contraindicar la realización del PCP, mientras que la existencia de dermatografismo puede dar falsos positivos.
- 5- **Ritmo circadiano:** con un pico de reactividad a última hora de la tarde, siendo la reactividad menor en la primera hora de la mañana.
- 6- **Calidad de los extractos:** dando los no estandarizados, reacciones inespecíficas, mayores que los estandarizados ¹⁰.

Medicamentos que pueden interferir en los resultados³:

Cuadro 2. Tabla de nombres farmacológicos

Tabla de nombres farmacológicos	
A - B	Acrivastina, Alimemazina, Astemizol, Azatadina, Azelastina, Bilastina, Bromfeniramina,
C	Carbinoxamina, Cetirizina, Ciclizina, Cinarizina, Ciproheptadina, Clemastina, Clemastina, Clocinizina, Cloperastina, Clorfenamina, Clorfeniramina, Clorpromazina
D	Deflazacort, Dexbromfeniramina, Dexclorfeniramina, Desloratadina, Dexametasona, Difenhidramina, Difetilpiralina, Dimenhidrinato, Dixirazina, Doxilamina
E - ...- L	Elastina, Fenindamina, Fenilamina, Fexofenadina, Flunarizina, Hidrocortisona, Hidroxizina, Ketotifeno, Levocabastina, Levocetirizina, Loratadina
M -...- P	Meclizina, Mepifilina, Mepiramina, Mequitazina, Metilprednisolona, Mizolastina, Oxatomida, Pirilamina, Prednisolona, Prednisona, Prometazina
R - ...- Z	Rupatadina, Terfenadina, Tietilperazina, Tripenelamina, Triprolidina

Días a tener en cuenta para la suspensión de los principales medicamentos antialérgicos:

7.1 Antihistamínicos de primera generación (días):

- Clorfeniramina 7 días
- Difenhidramina 1-3 días
- Hidroxicina 1-10 días

7.2 Antihistamínicos de segunda generación (días):

- Cetirizina 3-10 días
- Loratadina 3-10 días

7.3 Corticoides:

- Corto plazo menos de 7 días no es necesario suspender
- Largo plazo > 7 a 21 días de espera para la realización de la PC. Los corticoides únicamente influyen por vía tópica dérmica y sobre todo en la respuesta tardía, al igual que la corticoterapia sistémica prolongada no así el uso de corticoides vía inhalatoria (nasal y pulmonar)

7.4 Los agonistas beta-adrenérgicos y los Antileucotrienos no influyen en la respuesta.7.4 La inmunoterapia específica también puede disminuir la respuesta cutánea al alérgeno en cuestión.

Cuadro 3. Factores que determinan la respuesta cutánea

Factores que determinan la respuesta cutánea	
1-Dependientes del paciente	<ul style="list-style-type: none"> - Edad - Reactividad cutánea (dermografismo, dermatitis atópica)
2-Dependientes del extracto	<ul style="list-style-type: none"> - Estandarización - Cantidad y concentración del extracto - Alimentos
3- Dependientes de la técnica	<ul style="list-style-type: none"> - Error de aplicación - Error de lectura o interpretación
4- Otros factores	<ul style="list-style-type: none"> - Fármacos

	- Estacionalidad y hora del día
--	---------------------------------

Lectura de resultados: La recomendación es medir en milímetro el diámetro mayor de la pápula y el eritema o el diámetro promedio obtenido con la fórmula $D+d/2$

(Diámetro mayor + diámetro perpendicular a este dividido 2) ²⁻⁸, que se obtiene a los 15 o 20 minutos, a través de una regla milimetrada o papulómetro. Se considera una reacción positiva una pápula mayor o igual a 3mm sobre el control negativo la cual habitualmente se acompaña de un halo de eritema mayor o igual al diámetro de la pápula⁴. Si existe reacción del control negativo por dermatografismo, se considerarán positivas las reacciones cuya superficie o promedio de diámetros sea respectivamente 7 mm² o 3 mm mayor al control negativo.

Cuando sea posible, se dejará constancia de la reacción contorneando la pápula obtenida con un bolígrafo y transfiriéndola sobre esparadrapo hipo alérgico, papel o cualquier otro tipo de film adhesivo transparente a la historia clínica del paciente, identificando así cada alérgeno con su resultado.

Registro del resultado de las pruebas cutáneas

La recomendación es medir en milímetros (mm). No obstante el reporte y la evaluación de las PCP a través de cruces (+, ++, +++, +++) sigue siendo utilizado, aunque menos frecuente ⁸.

Cuadro 1.Registro de resultados de pruebas cutáneas (Método de Doan T Zeiss)

Interpretación	Tamaño en mm	Cruces
Negativo	Mismo tamaño que el control Negativo	0
Dudoso	Eritema < 3 mm	1+
Ligeramente positivo	Eritema > 3 mm	2+
Positivo	Eritema e inflamación de 3 mm sin pseudopodos	3+
Muy positivo	Eritema e inflamación de 3 mm con pseudopodos	4+

B. Test de diagnostic *in vitro*

Las técnicas *in vitro* utilizadas en Alergología se dividen en serológicas, que analizan las reacciones alérgicas inmediatas, y celulares, que analizan las reacciones alérgicas no inmediatas.

Pruebas serologicas

1. Inmunoglobulina E total

La inmunoglobulina implicada en una reacción de hipersensibilidad inmediata es la IgE total. Es útil para orientar el diagnóstico de un estado atópico, aunque también se eleva en otras condiciones clínicas². Se determina por un ELISA cuantitativo automatizado (ImmunoCAP o CAP-System)¹¹⁻¹³.

2. Inmunoglobulina E específica

La IgE específica identifica los alérgenos responsables de la reacción. No obstante, la presencia de una IgE específica frente a un determinado alérgeno no necesariamente es indicativa de enfermedad alérgica, tan sólo indica sensibilización al mismo. Se determina por ImmunoCAP y se utiliza para diagnóstico.

3. IgG4 específica

Los anticuerpos IgG específicos no son determinados de forma rutinaria en el diagnóstico de las enfermedades alérgicas porque no hay una indicación general para su medición, excepto en el caso de estudios de investigación sobre la respuesta humoral inducida por la inmunoterapia (IT) o para el diagnóstico de la neumonitis por hipersensibilidad (NH) o de la ABPA.

Diagnostico molecular en alergia

Los métodos de diagnóstico tradicional no siempre permiten averiguar el origen de la sensibilización de un paciente.

El conocimiento de las moléculas que desencadenan una reacción alérgica permite tomar decisiones diagnósticas y terapéuticas más precisas y efectivas.

La "alergología molecular" permite además diseñar la inmunoterapia específica más adecuada para desensibilizar al paciente, utilizando solo componentes exactos que producen síntomas

Los pacientes polisensibilizados, o sensibles a varios alérgenos al mismo tiempo, son los principales beneficiados ya que gracias a este tipo de diagnóstico es posible determinar exactamente el origen de su reacción.

Las ventajas del diagnóstico molecular en alergias se evidencian en pacientes donde por sus condiciones cutáneas o fisiológicas no pueden ser realizadas las pruebas como en

*dermatitis atópica

*dermografismo

*Mujeres embarazadas

Como también en el campo de la alergia a los alimentos relacionada con el polen, síndrome de alergia oral, alergia a himenópteros donde los perfiles de sensibilización de estos pacientes son de alto riesgo se verían beneficiados con estos procedimientos de diagnósticos moleculares sin riesgo para los pacientes y de alta precisión en el diagnóstico. La desventaja es el costo elevado de los mismos.

El diagnóstico molecular sustituirá a futuro a las tradicionales pruebas de alergia.

BIBLIOGRAFIA

1. Oppenheimer J, Nelson HS. Skin testing. Ann Allergy Asthma Immunol 2006; 96(Suppl 1):S6-S12.

2. Nelson HS, Oppenheimer J, Buchmeier A, et al. An assessment of the role of intradermal skin testing in the diagnosis of clinically relevant allergy to timothy grass. J Allergy Clin Immunol 1996; 97:1193-201.

3. Guzman M. Alergia guías clínicas 2da edición 2012.
4. Berstein L, LI J. Berstein D, Hamilton R, Tan R et al. Allergy diagnostic testing: An update practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100(suppl): S1-S1 148.
5. Middleton Alergología Esencial Robyn E. O'hehir Stephen T. Holgate A. 2017:124-125.
6. Cohn J, Bahna S, Wallace D, Goldstein S, Hamilton RG. AAI Work Group Report: Allergy diagnosis in clinical practice, November 2006.
7. Oppenheimer JJ, Nelson HS. Skin testing A survey of allergists. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006, 96:19-23.
8. Cox L, Nelson H, Lockey R, et al. Allergen immunotherapy: A practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127(Suppl1):S1-S55.
9. Bousquet PJ, Hooper R, Kogevinas M, et al. Number of allergens to be tested to assess allergenic sensitization in epidemiologic studies: results of the European Community Respiratory Health Survey I. *Clin Exp Allergy* 2007; 37:780-7.
10. Pelaez Et All Tratado de Alergia Técnicas de diagnostica en vivo capítulo 8 pag 116-117.
11. Larrad L, Lasierra MP. Métodos diagnósticos en alergia. Técnicas in vitro. Determinación de IgE total. Métodos de detección de IgE específica. Otros métodos de utilidad en alergia infantil. En: Martín Mateos MA, editor. Tratado de alergología pediátrica. 2ª ed. Madrid: Ergón; 2011. p. 67-93.
12. Escobar Gutiérrez A, Rosas Alvarado A, Pedraza Sánchez S. Exámenes de laboratorio en Alergia. En: Méndez JI, Huerta JG, Bellanti JA, Ovilla R, Escobar A, editores. Alergia, enfermedad multisistémica. Fundamentos básicos y clínicos. Madrid: Editorial Médica Panamericana: 2008. p. 385-94.
13. Martínez Quesada J, Sanz Larruga ML, Luengo Sánchez O. Técnicas diagnósticas in vitro. En: Peláez Hernández A, Dávila González IJ, editores. Tratado de Alergología. Madrid: Ergon; 2007. p. 201-33.
14. Mayorga C. Indicaciones de pruebas diagnósticas alérgicas in vitro. Criterio de elección. *Protocolos de práctica asistencial. Medicine*. 2009; 10(34):2288-91.
15. Casas LA, Gómez Gutiérrez A. Asociación de polimorfismos genéticos de TNF- α e IL-10, citocinas reguladoras de la respuesta inmune, en enfermedades infecciosas alérgicas y autoinmunes. *Asociación Colombiana de Infectología*. 2008;12(1):274-9.
16. Toda M, Ono SJ. Genomics and proteomics of allergic disease. *Immunology*. 2002;106:1-10.
17. Agrawal DK, Shao Z. Pathogenesis of allergic airway inflammation. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2010;10(1):39-48.

18. Muñoz Bellido JL, Vega Castaño S, Ferreira L, Sánchez Juanes F, González Buitrago JM. Aplicaciones de la proteómica en el laboratorio de Microbiología Clínica. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(7):383-93.
19. Gil-Dones F, Martín-Rojas T, López-Almodóvar LF, Juárez-Tosina R, de la Cuesta F, Álvarez-Llamas G, et al. Development of an optimal protocol for the proteomic analysis of stenotic and healthy aortic valves. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(1):46-53.
20. Nieto A, Nieto M, Mazón A. Progresos en el diagnóstico de la alergia. *Rev Alergia Mex* 2014;61:336-35

INMUNOTERAPIA SUBLINGUAL ISL

Desde hace aproximadamente 100 años la inmunoterapia alérgeno específica (IAE) viene siendo utilizada como opción terapéutica para el tratamiento de las enfermedades alérgicas. A lo largo de ese tiempo, el conocimiento sobre su mecanismo, eficacia, seguridad y efectos a largo plazo han aumentado

considerablemente, ofreciendo a los pacientes portadores de enfermedad alérgica una opción terapéutica eficaz ¹

Actualmente, millones de personas son afectadas por alergias, y se calcula que aproximadamente 300 millones de personas sufrirán de alguna alergia en la próxima década ². A pesar de ello la cobertura de tratamiento con IAE no alcanza el 20% ³.

Varios ensayos clínicos y tratamientos han destacado que el IAE es el único tratamiento capaz de modificar el curso natural de la enfermedad alérgica al estimular la tolerancia alérgeno específica⁴ modificando el perfil de respuesta inmunológica Th2, Th1 y Th17 para el perfil de respuesta T reguladoras⁵.

Varios avances se registraron a lo largo de un siglo con el uso de la inmunoterapia, sin embargo algunas cuestiones como dosis ideal, duración del tratamiento, intervalo entre la dosis (diario o 3 veces por semana), marcadores biológicos de respuesta clínica y el real beneficio en paciente polisensibilizados permanecen sin respuesta ⁶.

La fisiopatología de las enfermedades alérgicas es compleja e influenciada por varios factores, entre ellos la susceptibilidad genética, la vía de exposición, dosis y características estructurales del alérgeno, tiempo de exposición, así como la influencia de la respuesta inmune innata, como infecciones o bacterias comensales ^{5,6}.

Cuatro mecanismos están envueltos en la respuesta inmunológica posterior al tratamiento con IAE, para lograr la tolerancia: 1. Fase rápida de desensibilización de mastocitos y basófilos; 2. Producción de células T y B reguladoras; 3. Regulación de la producción de anticuerpos; y 4. Reducción de mastocitos y eosinófilos teciduales. Inicialmente se observa una reducción de la activación y degranulación de mastocitos y basófilos, reduciendo el riesgo de reacciones anafilácticas en las primeras horas de inicio del tratamiento. El segundo mecanismo es la producción de células T y B reguladoras alérgeno específicas y supresión de los subtipos de células T efectoras, induciendo la tolerancia periférica. El tercer mecanismo envuelve la regulación de los isotipos de anticuerpos, marcado inicialmente por el aumento de IgE seguido por el aumento de IgG4 y posterior reducción de la IgE con aumento continuo de IgG4 específica,

el cual reacciona como anticuerpo de bloqueo de la IgE y reducción de la degranulación de mastocitos, basófilos y eosinófilos. El cuarto mecanismo, consiste en la reducción de mastocitos y eosinófilos residuales y en consecuencia la reducción de los síntomas⁵⁻⁷

Varios estudios realizados para demostrar la respuesta clínica e inmunológica después del tratamiento con inmunoterapia alérgenos específica ratifican los cambios en el perfil Th2, Th1, Th17 para T reg., caracterizado por la inversión de los niveles de las citoquinas. Inicialmente ocurren cambios en el perfil de citoquinas Th2 para Th1, y luego de Th1 a Treg^{5,6}. Otros cambios observados con la inmunoterapia incluyen alteraciones en las características de las respuestas de células B y T de memoria alérgeno específica, producción de isotipos específicos de anticuerpos para una inversión de la respuesta inmune no inflamatoria, así como la reducción de la activación, migración y liberación de mediadores de mastocitos, basófilos y eosinófilos⁵⁻⁷.

El descubrimiento de marcadores para evaluar la respuesta a la IAE permitirá monitorizar la respuesta al tratamiento así como decidir cuándo discontinuar o anticipar algún tipo de recaída después de la suspensión del mismo.

Canónica y colaboradores, destacan algunos potenciales marcadores de la respuesta a la IAR serían: Prick test y respuesta cutánea tardía (in vivo) ; IgE total y específica, subclases de IgG (en especial IgG1 e IgG4), IgA de mucosas, subtipos de linfocitos, citoquinas marcadoras de respuesta inflamatoria local y sistémicas, moléculas de adhesión (ICAM1), leucotrienos urinarios, proteína catiónica eosinofílica, FeNO y evaluación de calidad de vida⁸. Sin embargo, hacen falta más estudios para poder identificar marcadores que sean reproducibles, de fácil realización y económicamente viables.

Actualmente se utilizan en la práctica clínica dos vías de administración del alérgeno cuya seguridad y eficacia están bien documentadas: la subcutánea (ITSC) y la sublingual (ITSL); las investigaciones han

identificado, con éxito la vía intra-linfonodal, pero su empleo permanece restringido a esta área ^{9,10}

La vía subcutánea fue la primera en ser utilizada, pero en la década de 80, un número de reacciones adversas fatales fue descrito en Europa ¹¹, llevando a restricciones en su uso y estimulando el descubrimiento de nuevas rutas de administración. En este contexto, surgió la ITSL como nueva vía de administración, revelándose segura y eficaz en la práctica de la IAE, para el tratamiento del asma y la rinoconjuntivitis alérgica. La ITSL se reveló entonces como una nueva opción de tratamiento principalmente para aquellos con poca disponibilidad de tiempo para visitas regulares a los consultorios, necesarias en la ITSC. El perfil de seguridad mejorado en comparación con el de ITSC es probablemente debido al hecho de que las células presentadoras de antígeno exhiben un fenotipo tolerógeno al antígeno, y consecuente reducción de la respuesta inmune proinflamatoria que conduce a reacciones alérgicas sistémicas ¹².

La vía sublingual viene destacándose como una vía segura de administración del alérgeno. Hasta diciembre de 2012 no hubo en la literatura relato de reacción anafiláctica tras la administración de la ITSL ¹² y desde su introducción se describieron sólo 12 casos de reacción anafiláctica. Entre las reacciones adversas, las reacciones locales (siendo los síntomas del tracto gastrointestinal considerado como local en la ITSL) pueden afectar el 50-85% de los pacientes, ocurriendo en su mayoría en la fase de inducción y de leve intensidad.

En las reacciones adversas se destacan: prurito y edema en labios, prurito y edema de mucosa oral, edema de amígdalas, lesiones aftosas en lengua y amígdalas, irritación en la garganta, percepción alterada del paladar, prurito otológico, dolor epigástrico e hipogástrico, náuseas, vómitos y diarrea ¹².

En el contexto de la ITSL aplicada al tratamiento de la rinitis alérgica, la mayor parte de los estudios evalúa la rinitis alérgica a pólenes (rinitis alérgica estacional), ya que ésta es la de mayor prevalencia en Europa y en los Estados Unidos (en este caso, (FDA, Food and Drug Administration) con pocos trabajos evaluando su uso en rinitis alérgica a ácaros / polvo domiciliar (rinitis alérgica perenne). Las revisiones recientes sobre el tema han llamado la atención sobre más ensayos clínicos con SLIT para ácaros, con el objetivo de comprobar su eficacia clínica, definir un marcador de respuesta y el perfil de los respondedores a la inmunoterapia ¹³.

P. C. Potter y colaboradores en su estudio para evaluación de la respuesta clínica e inmunológica con uso de SLIT para ácaro observó una heterogeneidad clínica e inmunológica en los respondedores. Esta heterogeneidad puede estar relacionada con la etapa de la enfermedad, el nivel de exposición al alérgeno o la respuesta inmunológica, como por ejemplo el nivel de Ig E total ⁶, revelando la necesidad de estratificación adecuada y criterios para indicar la IAE.

En la práctica clínica sólo el 10% de los pacientes portadores de rinitis alérgica son sometidos a inmunoterapia, siendo la vía subcutánea más utilizada cuando se compara la vía sublingual. Este hecho se debe a la falta de confianza en la comprobada eficacia por parte de los clínicos, aunque estudios con ensayos clínicos revelan reducción de los síntomas de la rinitis, de la necesidad de medicamentos, y principalmente, de la capacidad de modificar la progresión de la rinitis alérgica al asma; información insuficiente del costo-efectividad; diferentes niveles de información de los alergólogos; la variación de la respuesta entre los respondedores y la ausencia de un protocolo para su administración, con dosis, intervalos y duración bien definidos ¹⁴.

La ITSL ha demostrado ser una alternativa segura y eficaz, con efecto duradero tras su interrupción ¹⁵, sin embargo, cuestiones como: dosis ideal,

duración del tratamiento, marcadores biológicos de respuesta clínica y el real beneficio en pacientes poli sensibilizados permanecen sin respuesta. Para elucidación de esos cuestionamientos, se hace necesario estudios más homogéneos y más investigaciones abordando el tema. En cuanto a los pacientes poli sensibilizados, la ayuda del conocimiento de los componentes moleculares de los alérgenos, permitirá la complementación de las informaciones obtenidas en las pruebas in vivo e in vitro con extractos no purificados, pudiendo distinguir los verdaderos poli sensibilizados a múltiples alérgenos de los resultados falsos positivos debido a la reactividad cruzada ¹⁶ y puede auxiliar en el seguimiento de la respuesta efectiva a la inmunoterapia.

Este y otros avances están siendo alcanzados viabilizando el mejor entendimiento de ese tipo de terapéutica.

El reciente estudio, publicado en noviembre de 2015, identificó la dosis ideal para ITSL equivalente a 25 µg del alérgeno por día, durante 5 días a la semana (7); otro estudio, prospectivo durante 15 años, identificó la duración ideal para ITSL de 4 años (variando entre 3-5 años) ¹⁴.

La vía sublingual como forma de aplicación de la IAE pondrá a disposición del uso de este recurso terapéutico para una elevada proporción de la población que no dispone de tiempo necesario para las visitas regulares a los consultorios médicos con una mejora de la calidad de vida y la reducción de los medicamentos necesarios para el control de la salud enfermedad.

La definición del perfil del respondedor de la IAE es extremadamente relevante para la selección de los pacientes sometidos a la IAE, así como el tipo de vacuna o ruta de aplicación⁵. Tales descubrimientos ayudarán en el tratamiento de las enfermedades alérgicas, con mejor definición de dosis, esquema de aplicación y duración. Además, la identificación de marcadores para evaluar la respuesta a la inmunoterapia permitirá la monitorización de la respuesta a la terapia y el ajuste del tratamiento, así como decidir cuándo suspender o anticipar la recaída después de la discontinuación.

INDICACIONES

Rinitis alérgica: Meta análisis en el 2005 del uso de ITSL, con actualización en el 2010⁹

Asma: Se han comprobado la disminución del uso de medicación y en puntaje de escala de síntomas.

En caso de rinitis alérgica estacional: considerar la indicación de un esquema diario pre estacional, con una fase pre estacional de al menos 8 semanas.

Otras enfermedades:

- Dermatitis atópica.
- Alergia a alimentos.
- Alergia al látex.

Consideraciones especiales.

- 1- Evaluar la capacidad del paciente para una administración adecuada. No deglutir por 2 minutos
- 2- Evitar beber, comer, lavarse los dientes en los 10 minutos posteriores a la aplicación.

RECOMENDACIONES.

Considerar la ITSL como alternativa a la ITSC en niños y adultos con Rinitis alérgica y/o Asma alérgico ,en quienes está indicado la inmunoterapia específica con alérgenos con sensibilización a pólenes y/o a ácaros del polvo de casa y que tengan mayor riesgo de a desarrollar reacciones adversas sistémicas por la administración de inmunoterapia subcutánea (ITES).

En aquellos pacientes que han presentado reacciones adversas sistémicas con la ITSC o aquellos pacientes que rechazan el tratamiento con inyecciones, pero aceptan la sublingual ¹⁰.

Edad:

Considerar la indicación de ITSL a partir de los cuatro años de edad reuniendo las indicaciones recomendadas para su uso.

Contraindicaciones.

1. Asma grave o inestable: la administración de ITSC podría tener mayor riesgo de presentar reacción sistémica que involucra broncoespasmo severo para los pacientes con asma grave o inestable ^{26,27}.

2. Embarazo: por lo general, la ITSC no se inicia durante el embarazo, aunque puede continuarse en mujeres que estaban recibiendo la terapia antes de quedar embarazadas ²⁸.

3. Betabloqueante e inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina: Los pacientes que reciben inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) tienen teóricamente un mayor riesgo en caso de sufrir una reacción de anafilaxia. El riesgo debe ser valorado a igual que con cualquier otra decisión terapéutica para la continuación de su medicación¹¹. La mayoría de los médicos evitan la administración de ITSC a pacientes con dosis significativas de betabloqueantes. Una directriz europea considera que el uso de bloqueadores beta está relativamente contraindicado en ITSC aeroalérgica²⁹.

4. Enfermedad autoinmune: Una guía europea considera que la enfermedad autoinmune que está activa es una contraindicación absoluta, mientras que la enfermedad autoinmune estable y controlada es una contraindicación relativa ²⁹. Sugerimos que la decisión de administrar ITSC a un paciente con enfermedad alérgica y autoinmune concomitante, se realice en forma cooperativa con el facultativo a cargo del tratamiento del paciente, después de una cuidadosa consideración de los riesgos y beneficios potenciales para esa persona. ^{30,31}

5. Infección por VIH: la seguridad de ITSC en pacientes infectados con VIH no se ha estudiado para determinar si la inmunoterapia podría tener un impacto adverso en la progresión de la infección.

No indicar ITSL en pacientes con factores de riesgo que puedan presentar reacciones adversas sistémicas.

Dosis de inmunoterapia sublingual

Se ha sugerido por consenso de expertos que la dosis mínima diaria de antígeno debe ser de 5 mcg¹⁰.

Usar aplicaciones diarias en ITSL.

Utilizar al menos al equivalente a 5 mcg diarios de alérgeno mayor como dosis de mantenimiento, similar a la dosis mensual de ITSC de mantenimiento.

Alcanzar si es posible una dosis de 15 mcg/día del alérgeno mayor del grupo (450 mcg mensuales) como dosis de mantenimiento para ITSL con gramíneas¹⁰.

Pauta

La pauta de administración depende del Médico Alergólogo que prescribe la inmunoterapia. Más abajo damos un ejemplo de pauta de administración:

Comenzar con la vial n° 2 y progresar hasta el vial n° 3 que es la solución más concentrada o de mantenimiento. Estas aplicaciones deben administrarse cada semana.

Una vez alcanzada la fase de mantenimiento, debería administrarse solo 5 veces en semana.

Esquema de aplicación

Fase de Inducción		
Frasco	Aplicación	Volumen de progresión diaria
Dilución 1/10	Diaria	1, 2, 4, 6, 8
Dilución 1/10	Diaria	1, 2, 4, 6, 8
Dilución 1/1	Diaria	1, 2, 3, 4, 5
Fase de Mantenimiento		
Dilución 1/1	Diaria	3

Duración de tratamiento con ITSL

Existen pocos estudios de los efectos a largo plazo ¹¹.

Se recomienda administrar la ITSL por un periodo de por lo menos tres años.

Lugar de la aplicación

Se administra la primera dosis de ITSL en el consultorio. Se recomienda esperar 30 minutos después de su administración para evaluar posibles reacciones. Es posible administrar dosis subsecuentes en el domicilio del paciente ¹¹.

Efectos adversos de la ITSL.

El efecto adverso más frecuentemente reportado es el prurito sublingual. Este prurito siempre se define como leve y se resuelve espontáneamente¹⁰. Estas reacciones pueden considerarse locales, tal como ocurre con las reacciones cutáneas después de las inyecciones subcutáneas en la inmunoterapia convencional.

En uno de los estudios se observaron efectos adversos graves, molestias gastrointestinales, urticaria y asma, que requerirán tratamiento activo.

Bibliografía

1. Bouquet et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008*. *Allergy* 2008; 63 (Suppl. 86): 8–160
2. Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J* 2004; 24:758–764.
3. Julet et al. International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*, 2015; 136 (3):556-568.
4. Burks et al. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/ European Academy of Allergy and Clinical Immunology/ PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol*, May, 2013.
5. Cemzi A Akdis, Mübeccel Akdis. Mechanism of allergen-specific immunotherapy and immune tolerance to allergens. *World Allergy Organization Journal*, (2015) 8:17
6. Hiroyuki Fujita, Michael B Soyka, Mübeccel Akdis and Cemzi A Akdis. Mechanism of allergen-specific immunotherapy. *Clinical and Translational Allergy* 2012, 2:2
7. Jutel et al. International Consensus on Allergen Immunotherapy II: Mechanism, standardization, and pharmacoeconomics. *J Allergy Immunol* 2016; 137: 358-68.
8. Canonica et al. Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. *Allergy* 2007; 62: 317-324.
9. Harold S. Nelson. Injection Immunotherapy for Inhalant Allergens. *Middletons Allergy Princ and Practi*, 8th Edition 2014, 1.416-1.432.
10. Robyn E. O’Hehir, Alessandra Sandrini and Anthony J. Frew. Sublingual Immunotherapy for inhalant Allergens. *Middletons Allergy Princ and Practi*, 8th Edition 2014, 1.438-1.446.
11. CMS update: Desensitizing vaccines. *Br Med J* 1986;293:984
12. Calderon MA, Simons FE, Malling HJ, et al. Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship with the safety profile. *Allergy*. 2012; 67:302–11.
13. Potter et al. Clinical and cytokine responses to house dust mite sublingual immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 114 (2015) 327-334.

14. Marogna et al. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: A 15-year prospective study. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 126 (5): 969-975.
15. Gianenrico Senna, Morises Calderon, Melina Makatsori, Erminia Ridolo and Giovanni Passalacqua. An evidence-based appraisal of the surrogate markers of efficacy of allergen immunotherapy. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2011, 11:375-380.
16. Calderón MA, Cox L, Casale TB, Moingeon P, Demoly P. Multiple-allergen and single-allergen immunotherapy strategies in polysensitized patients: looking at the published evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129:929-3.
17. Casale et al. Recommendations for appropriate sublingual immunotherapy clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 665-670.
18. Torres Lima M, Wilson D, Pitikin L et al. Grass pollen sublingual immunotherapy for seasonal rhinoconjunctivitis 2002;32:507.
19. Patriarca G, Nucera E, et al. Sublingual desensitization a new approach to latex allergy problema. 2002;95:956.
20. Kopp MV, Hamelmann E, Zielen S, et al. Combination of omalizumab and specific immunotherapy is superior to immunotherapy in patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis and co-morbid seasonal allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2009; 39:271.
21. Kopp MV, Hamelmann E, Zielen S, et al. Combination of omalizumab and specific immunotherapy is superior to immunotherapy in patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis and co-morbid seasonal allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2009; 39:271.
22. Massanari M, Nelson H, Casale T, et al. Effect of pretreatment with omalizumab on the tolerability of specific immunotherapy in allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:383.
23. Mileton *Alergologia Esencial* O'hehier R. Holgate A. Sheikh A. 2017; 142-143
24. Pitsios C, Demoly P, Bilò MB, et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy* 2015; 70:897.
25. Joint Task Force on Practice Parameters, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, American College of Allergy, Asthma and Immunology,

Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Allergen immunotherapy: a practice parameter second update. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:S25.

26. Grier TJ, LeFevre DM, Duncan EA, Esch RE. Stability of standardized grass, dust mite, cat, and short ragweed allergens after mixing with mold or cockroach extracts. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; pp. 151-60

INMUNOTERAPIA SUBCUTÁNEA (ITSC)

La inmunoterapia específica de alérgeno ha sido una opción de tratamiento para las enfermedades alérgicas desde que fue introducida por Noon y Freeman a principios del siglo XX ^{1,2}. Existen muchas modalidades que han sido o son utilizadas para aplicarla, si bien el método clásico es la inyección subcutánea de extractos alérgicos ^{3,4}

La inmunoterapia para las enfermedades alérgicas implica la administración de alérgenos, a los que el paciente muestra sensibilidad, con el fin de modular la respuesta inmune adversa a ese alérgeno y aliviar los síntomas alérgicos ⁵. Este tratamiento debe ser indicado y realizado por parte de un profesional calificado en alergología.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) desde la década pasada considera que la ITE (Inmunoterapia específica) es el único tratamiento que actúa sobre las causales de rinitis y asma alérgicas ⁶. En el documento publicado por la iniciativa ARIA (Allergic Rhinitis and its impact on Asthma) le ha dado el nivel 1A de acuerdo al sistema de graduación de evidencia de Shekelle y colaboradores.

Este tipo de inmunoterapia consiste en la administración subcutánea de dosis progresivamente crecientes de un extracto alérgico para mejorar los síntomas causados por una exposición al alérgeno responsable, en pacientes con rinoconjuntivitis y/o asma, hipersensibilidad al veneno de himenópteros y hormigas⁷.

EFICACIA

Su eficacia clínica ha sido avalada por numerosos estudios⁸⁻¹¹. Los extractos alérgicos utilizados en esta modalidad terapéutica pueden ser tanto no modificadas, cuya formulación final se caracteriza porque los alérgenos se presentan en un estado nativo, sin sufrir ningún tipo de tratamiento posterior, como pueden estar modificadas (polimerizados) física, química o fisicoquímicamente, con el fin de aumentar su eficacia y seguridad ¹².

Cuadro 1. Clasificación de Alérgenos

VIA DE ADMINISTRACIÓN	ALERGENOS	VEHICULOS	OBSERVACIONES
Subcutánea	Nativos (proteínas completas con múltiples epítopes. Incluye alérgenos mayores y menores)	Acuoso	Reacciones frecuentes
	Modificados Polímeros complejos de alérgenos con Glutaraldehydos	Depot (hidróxido de Aluminio, fosfato cálcico o tirosina) Extractos Alergénicos Polimerizados con Glutaraldehydos	Más utilizados Mas documentados Mucha experiencia Estandarizados para pautas Convencionales o Rush
	Molecular (solo alérgenos mayor)		
Sublingual	Nativos	Extractos Glicerinados En gotas en Aerosol	Más utilizadas Mayor seguridad Posibilidad de Dosis inicial máxima
		Comprimidos	Liofilizados de Gramíneas Ácaros Dosis fijas.

El estudio prospectivo multicéntrico europeo PAT (Preventive Allergy Treatment)¹³, demostró que, en el grupo de niños con rinitis alérgica que recibieron inmunoterapia inyectada, la incidencia de asma en los años sucesivos fue menor que en un grupo de niños de características similares, tratados únicamente con medicación sintomática. Esta eficacia también ha sido corroborada mediante el uso de inmunoterapia sublingual^{14,15}. En una última revisión publicada a principios de 2014 se afirma dicho beneficio¹⁶.

La eficacia de ITSC para el tratamiento de la rinitis alérgica, conjuntivitis y asma alérgica se ha demostrado mediante estudios controlados con placebo para los siguientes alérgenos:¹⁷⁻¹⁹:

- Ácaros del polvo (Dermatophagoides Pteronyssinus y D. Farinae, Blomia)
- Epitelio de animales (gato y perro)
- Hongos (Alternaria y Cladosporium)
- Cucaracha (Blatella y Periplaneta A.)
- Gramíneas
- Avispa, abeja y hormiga

INDICACIONES DE LA ITSC ^{6,7}

Rinitis alérgica, con o sin conjuntivitis alérgica, que incluye:

- Rinitis alérgica estacional / conjuntivitis
- Rinitis / conjuntivitis alérgica perenne
- Rinitis / conjuntivitis alérgica estacional y perenne

Asma alérgica:

- Asma alérgica estacional
- Asma alérgica perenne

Rinitis alérgica y asma alérgica

Alérgicos a los venenos de himenópteros: La inmunoterapia específica es la medida terapéutica más eficaz para prevenir futuras reacciones sistémicas a la picadura de abejas y/o avispas, especialmente si dicha reacción fue asociada a síntomas cardiovasculares o respiratorios y se demostró la presencia de IgE específica por medio de pruebas cutáneas o estudios in vitro.

La dermatitis atópica puede responder a la ITSC si el paciente está sensibilizado a alérgenos inhalantes, aunque esta conclusión se basa en un número relativamente pequeño de estudios ¹⁸.

La urticaria: el uso de la ITSC para esta patología es controvertido y no existe evidencia que lo respalde ¹⁹.

BENEFICIOS DEL USO DE LA ITSC EN PACIENTES ²⁰⁻²³

- a. En pacientes con rinitis alérgica, para reducir el uso de antihistamínicos orales y oculares.
- b. En pacientes con asma persistente moderada para favorecer la disminución del uso de esteroides inhalados.
- c. En pacientes sin buen control de síntomas alérgicos con el uso único de medicamentos
- d. En pacientes que presentan reacciones adversas a los medicamentos antialérgicos y antiinflamatorios usados para controlar sus alergias y que desean suspender su uso.
- e. En pacientes con rinitis alérgica estacional quienes presentan síntomas moderados a graves estacionales cada año.
- f. En rinitis alérgica para prevenir el desarrollo de asma.
- g. Prevención de nuevos cuadros de anafilaxia en pacientes con alergia a himenópteros y hormiga

EDAD DE INICIO DE LA INMUNOTERPIA

La mayoría de los estudios con ITSC, con calidad de evidencia alta son en mayores de seis años. Los datos sobre la seguridad y eficacia en niños menores de 6 años son limitados, aunque en el reducido número de estudios de inmunoterapia el tratamiento fue generalmente bien tolerado y beneficioso. También hay evidencia de que la inmunoterapia administrada a niños con rinitis alérgica puede prevenir la progresión al asma alérgica ²⁴.

El inicio de la inmunoterapia en edades más tempranas comprendida entre 2 a 6 años debe ser evaluado por el alergólogo y basarse en la relación riesgo beneficio (en especial en niños con rinitis alérgica moderada a severa que no responden al control ambiental y medicación óptima) ¹⁰. No existe un límite superior estricto a la edad a la que la inmunoterapia puede ser beneficiosa. Varios estudios controlados con placebo que demostraron eficacia han incluido sujetos de hasta 60 años de edad. Sin embargo, la presencia de enfermedades cardíacas o pulmonares comórbidas podría aumentar el riesgo de un mal resultado después de una reacción sistémica²⁵.

CONTRAINDICACIONES DE LA ITSC

1. **Asma grave o inestable:** la administración de ITSC podría tener mayor riesgo de presentar reacción sistémica que involucra broncoespasmo severo para los pacientes con asma grave o inestable ^{26, 27}.
2. **Embarazo:** por lo general, la ITSC no se inicia durante el embarazo, aunque puede continuarse en mujeres que estaban recibiendo la terapia antes de quedar embarazadas ²⁸.
3. **Betabloqueante e inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina:** Los pacientes que reciben inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) tienen teóricamente un mayor riesgo en caso de sufrir una reacción de anafilaxia. El riesgo debe ser valorado a igual que con cualquier otra decisión terapéutica para la continuación de su medicación¹¹. La mayoría de los médicos evitan la administración de ITSC a pacientes con dosis significativas de betabloqueantes. Una directriz europea considera que el uso de bloqueadores beta está relativamente contraindicado en ITSC aeroalérgica²⁹.
4. **Enfermedad autoinmune:** Una guía europea considera que la enfermedad autoinmune de una cuidadosa consideración de los riesgos y beneficios potenciales para esa persona. ^{30,31} que está activa es una contraindicación absoluta, mientras que la enfermedad autoinmune estable y controlada es una contraindicación relativa ²⁹. Sugerimos que la decisión de administrar ITSC a un paciente con enfermedad alérgica y autoinmune concomitante, se realice en forma cooperativa con el facultativo a cargo del tratamiento del paciente, después

5.Infección por VIH: la seguridad de ITSC en pacientes infectados con VIH no se ha estudiado para determinar si la inmunoterapia podría tener un impacto adverso en la progresión de la infección.

NUMERO Y MEZCLA DE ALÉRGENOS POR FRASCO

Una variable importante en la administración de ITSC es el uso de alérgenos únicos o múltiples. Es común administrar solo uno o hasta tres alérgenos del mismo origen que causan la mayoría de los síntomas para ese paciente ⁵.

Al mezclar múltiples alérgenos de diferentes orígenes en un solo frasco, existe la posibilidad de neutralización enzimática entre los mismos (degradación por proteasas), haciendo que disminuya la potencia antigénica.

Por otro lado ante la aparición de anafilaxia por la inyección de dicha mezcla sería difícil determinar cuál de ellos fue responsable de la misma.

ESQUEMAS DE APLICACIÓN ^{10, 32}

ESQUEMAS DE APLICACIÓN Y SUS MODIFICACIONES EN INMUNOTERAPIA SUBCUTÁNEA

No existe un esquema único para la aplicación de la inmunoterapia subcutánea. Los esquemas usados en los ensayos clínicos tienen diferencias. Con base en los estudios publicados y la experiencia de sus miembros, los Parámetros Prácticos para Inmunoterapia, publicados por AAAAI, ACAAI, European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) y la British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI), sugieren esquemas de ITSC similares

La ITSC clásica tiene dos fases de aplicación:

FASE DE INDUCCIÓN Y DE MANTENIMIENTO

La fase de inducción de tolerancia (tres a seis meses) y la de mantenimiento (tres a cinco años). La duración de la fase de inducción de tolerancia debe ser suficiente para permitir el desarrollo de tolerancia del paciente, sin reacciones adversas sistémicas (RAS), pero dentro de un periodo aceptable para no posponer innecesariamente la llegada hasta la dosis máxima terapéutica y con ello la eficacia de la ITSC.

Debido a que las manifestaciones inmunológicas de la tolerancia inducida se pueden observar a las dos a cuatro semanas de haber iniciado la ITSC ^{33,34} se recomienda que la fase de inducción dure entre tres a seis meses, dependiendo de la sensibilidad del paciente

Instrucciones para la inyección de extractos alérgicos:

Comenzar con la vial n° 1 y progresar hasta el vial n° 4 que es la solución más concentrada o de mantenimiento. Estas aplicaciones deben administrarse cada semana.

Una vez alcanzada la fase de mantenimiento, la inyección debería administrarse cada 2 a 4 semanas.

Cuadro 2. Instrucciones para la inyección de extractos alérgicos

Semana	VIAL N° 1	VIAL N° 2	VIAL N° 3	VIAL N° 4 Mantenimiento
1	0,1 ml	0,1 ml	0,1 ml	0.3 – 0.4 ml
2	0,2 ml	0,2 ml	0,2 ml	
3	0,3 ml	0,3 ml	0,3 ml	0.3 – 0.4 ml
4	0,4 ml	0,4 ml	0,4 ml	

Tabla 1

CUANDO SUSPENDER

Aunque algunos parámetros como los niveles séricos de IgG, IgE total y específica y la reactividad cutánea alérgeno-específica se asocian con la respuesta favorable a la inmunoterapia ³⁵ y la monitorización de la eficacia se basa en la evaluación clínica individualizada, no existe evidencia clara de cuando debemos suspenderla.

No obstante, la mayoría de los estudios con veneno de himenópteros muestran que un periodo de cinco años de tratamiento podría ser suficiente para la mayoría de los pacientes.

Recientemente se ha descrito que la relación de IgE específica/IgE sérica total tiene una mejor correlación con la mejoría clínica por ITSC ³⁵.

CUANDO MODIFICAR LA DOSIS DE INMUNOTERPIA

Modificación de la dosis de inmunoterapia	
Si periodo estacional de polinización.	Reducir a la mitad la dosis
Si en fase de mantenimiento, se comienza frasco de distinto lote	Reducir en 0,2 ml dosis de mantenimiento
Si reacción local inmediata > 5 cm en adultos y > de 3 cm en niños	Repetir dos veces la última dosis tolerada
Si reacción local tardía >10 cm. en adulto y > de 7 cm en niños	Repetir la última dosis tolerada

Cuadro 3: Modificación de la dosis de Inmunoterapia

CUANDO REINICIAR LA ADMINISTRACION DE LA ITSC

Cuadro 4 Conducta a seguir en caso de retraso para reiniciar la administración de la inmunoterapia:

Conducta ante retraso en la administración de la ITSC	
Durante el periodo de Iniciación	
Menos de 4 semanas	Igual pauta
4 semanas	Repetir última dosis tolerada
5 semanas	Repetir penúltima dosis tolerada
Más de 5 semanas	Consultar al alergólogo
Durante el periodo de Mantenimiento	
Menos de 6 semanas	Igual pauta
De 6 a 8 semanas	Repetir la penúltima dosis tolerada
Más de 8 semanas	Consultar al alergólogo

BIBLIOGRAFIA

1. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911;1:1572-3
2. Freeman J. Further observations on the treatment of hay fever by hypodermic inoculations of pollen vaccine. *Lancet* 2017;2:814-7
3. Beristain A, Cuesta Hernandez A, Davila Gonzalez IJ, eds *Tratado de Alergología*. Madrid: Ergon; 2007;p.341-34
4. Ring J, Gutermuth J. 100 years of hyposensitization: history of allergen-specific immunotherapy (ASIT). *Allergy* 2011;66:713-24
5. Dreborg S, Lee TH, Kay AB, Durham SR. Immunotherapy is allergen specific: a double-blind trial of mite or Timothy extract in mite and grass dual-allergic patients. *Int Arch Allergy Immunol* 2012; 158:63-70
6. Lopez Perez G, Morfin Maciel BM, Huerta Lopez J, et al. Prevalence of allergic diseases in Mexico City. *Rev Alerg Mex* 2009, pp. 72-9
7. Boyle R, Elremeli M, Hockenhull J, Cherry M, Bulsara M, Daniels M, et al. Inmunoterapia con veneno específico para la prevención de las reacciones alérgicas a las picaduras de insectos. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012; Issue 10: CD 008838
8. Pedroza A, Becerril M. Consenso nacional de inmunoterapia. *Rev Alergia Mex* 2011; 58(1):3-51
9. Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: developing guidelines. *BMJ* 1999, pp. 593-6
10. Cox L, Nelson H, Lockey R, et al. Allergen immunotherapy: A practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol* 2011, pp. S1-S55
11. Brozek JL, Akl EA, Alonso-Coello P, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines. Part 1 of 3. An overview of the GRADE approach and grading quality of evidence about interventions. *Allergy* 2009, pp. 669-77
12. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008, pp. 924-6
13. Jaeschke R, Guyatt GH, Dellinger P, et al. Use of GRADE grid to reach decisions on clinical practice guidelines when consensus is elusive. *BMJ* 2008, pp. a 744
14. Bousquet PJ, Calderon MA, Demoly P, et al. The Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Statement applied to allergen-specific immunotherapy with inhalant allergens: A Global Allergy and Asthma European Network (GA(2)LEN) article. *J Allergy Clin Immunol*, 127 (2011), pp. 49-56
15. Brozek JL, Baena-Cagnani CE, Bonini S, et al. Methodology for development of the Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma guideline 2008 update. *Allergy* 2008, pp. 38-46
16. Calderon MA, Avas B, Jacobson M, et al. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD 001936

17. Norman PS. Immunotherapy 1999-2004. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:1013
18. Kang BC, Jhonson J, Morgan C, Chang JL. The role of immunotherapy in cockroach asthma. *J Asthma* 1988;25:205
19. Boguniewicz M. The autoimmune nature of chronic urticaria. *29 (Allergy Asthma Proc 2008)*, pp. 433-8
20. Blumberg G, Groes L, Haugaard L, Dahl R. Steroid-sparing effect of subcutaneous SQ-standardised specific immunotherapy in moderate and severe house dust mite allergic asthmatics. *61 (Allergy 2006)*, pp. 843-8
21. Walker SM, Pajno GB, Lima MT, et al. Grass pollen immunotherapy for seasonal rhinitis and asthma: a randomized, controlled trial. *107 J Allergy Clin Immunol* 2001, pp. 87-93
22. Winther L, Malling HJ, Moseholm L, Mosbech H. Allergen-specific immunotherapy in birch- and grass-pollen-allergic rhinitis. I. Efficacy estimated by a model reducing the bias of annual differences in pollen counts. *55 Allergy* 2000, pp. 818-26
23. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos NG, Bousquet PJ, Burney PG et al. Global Allergy and Asthma European Network; Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. Practical guide to skin prick test in allergy to aeroallergens. *Allergy* 2012;67:18-24
24. Des Roches A, Paradis L, Menardo JL, et al. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *99 (J Allergy Clin Immunol 1997)*, pp. 450-3
25. Asero R. Efficacy of injection immunotherapy with ragweed and birch pollen in elderly. *Int Arch Allergy Immunol* 2014; 135:332
26. Kopp MV, Hamelmann E, Zielen S, et al. Combination of omalizumab and specific immunotherapy is superior to immunotherapy in patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis and co-morbid seasonal allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2009; 39:271.
27. Massanari M, Nelson H, Casale T, et al. Effect of pretreatment with omalizumab on the tolerability of specific immunotherapy in allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:383.
28. Mileton *Alergologia Esencial* O'hehier R. Holgate A. Sheikh A. 2017; 142-143
29. Pitsios C, Demoly P, Bilò MB, et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy* 2015; 70:897.
30. Joint Task Force on Practice Parameters, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, American College of Allergy, Asthma and Immunology, Joint Council

of Allergy, Asthma and Immunology. Allergen immunotherapy: a practice parameter second update. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:S25.

31. Grier TJ, LeFevre DM, Duncan EA, Esch RE. Stability of standardized grass, dust mite, cat, and short ragweed allergens after mixing with mold or cockroach extracts, *99 Ann Allergy Asthma Immunol* 2007, pp. 151-60

32. Scadding GK, Durham SR, Mirakian R, et al. BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis. *38 Clin Exp Allergy* 2008, pp. 19-42

33. Zuberbier T, Bachert C, Bousquet PJ, et al. GA(2) LEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma, *65 (Allergy 2010)*, pp. 1525-30

34. Francis JN, James LK, Paraskevopoulos G, et al. Grass pollen immunotherapy: IL-10 induction and suppression of late responses precedes IgG4 inhibitory antibody activity., *121 J Allergy Clin Immunol* 2008, pp. 1120-5

35. Di Lorenzo G, Mansueto P, Pacor ML, et al. Evaluation of serum s-IgE/total IgE ratio in predicting clinical response to allergen-specific immunotherapy, *123 J Allergy Clin Immunol* 2009, pp. 1103-10

ANEXO DE MANEJO DE LA INMUNOTERAPIA (guía de Andalucía)

SERVICIO DE ALERGOLOGIA

A) Deberá remitir informe detallado del diagnóstico (cartilla de seguimiento) del paciente concretando la Inmunoterapia a seguir, pauta de tratamiento, vía de administración, intervalo de administración, dosis, duración de tratamiento y medidas de evitación de alérgeno.

B) Para aquellos pacientes que hayan recibido la fase de iniciación del tratamiento en alergología se deberá comunicar por escrito a atención primaria la dosis óptima de tratamiento de mantenimiento y su frecuencia.

ATENCIÓN PRIMARIA

INFORMACIÓN PARA PERSONAL SANITARIO

A) La administración de extractos alérgicos (vacunas), al igual que cualquier otro medicamento, no está totalmente exenta de riesgos, por ello se deben respetar las recomendaciones indicadas más abajo y comprobar que el paciente lo ha comprendido.

B) El extracto debe administrarse en un centro de salud y/o consulta de Alergología con capacidad para poder tratar las posibles reacciones adversas que pudieran aparecer. En ningún caso en el domicilio del paciente.

C) Respetar los periodos entre cada inyección señalados en la cartilla de seguimiento o indicados por el especialista.

D) Utilizar pautas convencionales de administración, siendo las idóneas (salvo indicación expresa por parte del alergólogo) las recomendaciones del fabricante.

E) Técnica y recomendaciones para la administración de extractos alérgicos:

- Control de la tolerancia de la dosis anterior:
 - Reacciones locales inmediatos (en los primeros 30 minutos) o tardíos (después de 1 hora).
 - Reacciones sistémicas.
- Control del tiempo transcurrido desde la última aplicación

ADMINISTRACIÓN DE LA DOSIS:

- Lavarse las manos
- Comprobar la pertenencia al paciente de la vacuna y la fecha de caducidad.
- Seleccionar el vial que corresponda, agitarlo suavemente y extraer la dosis correspondiente mediante jeringa desechable de 1 ml.
- Confirmar que el vial y la dosis son los correctos.
- Se recomienda alternar los brazos en las respectivas administraciones.

TÉCNICA DE ADMINISTRACIÓN:

- Desinfección del tapón del vial y de la piel de la zona donde se administrará el extracto.
- Vía subcutánea poco profunda: tomar un “pellizco” de la piel entre los dedos índice y pulgar, insertar la aguja con el bisel hacia arriba, formando un ángulo de 45° con la piel, en la cara externa del brazo en el punto medio entre el hombro y el codo y en la misma línea de éste.
- Soltar la piel, aspirar lentamente para asegurarse que la aguja no está en un vaso sanguíneo, si esto ocurre, sacar la aguja y repetir todo el proceso.
- Si el volumen a inyectar es alto, repetir la aspiración, Inyectar muy lentamente el extracto (cuanta más lentamente menor reacción local). Una vez introducido todo el producto, esperar 5 segundos antes de retirar la aguja, para evitar reflujo del extracto. Tras la inyección, presionar suavemente el punto de aplicación con algodón, sin frotar ni realizar masaje en la zona. Tirar el material utilizado respetando estrictamente las normas de desecho de material biológico. Nunca encapuchar de nuevo la aguja por riesgo de pinchazo accidental.

DESPUÉS DE LA ADMINISTRACIÓN DE LA DOSIS:

- Anotar siempre la fecha de la dosis, cantidad administrada, vial y brazo donde se aplicó
- El paciente debe permanecer al menos 30 minutos en el centro sanitario para nueva valoración y tratar los posibles efectos adversos.

RECOMENDACIONES AL PACIENTE:

- Evitar ejercicio físico, sauna o baño con agua caliente durante las 3 horas posteriores a la administración, evitar el rascado de la piel, en caso de reacciones locales, aplicar frío local y consultar con el profesional sanitario.

INDICACION DE REDUCCION LA DOSIS DE LA VACUNA:

- Cuando se encuentre en periodo de polinización, los pacientes que reciben vacunas de pólenes. Reducir según indicación del alergólogo. (Generalmente a la mitad).
- En caso de reacción local inmediata (induración local > de 5 cm en adultos y >3cm en niños durante los primeros 30 minutos), se volverá a la dosis anterior tolerada, repitiéndose dos veces, para después seguir con la pauta establecida previamente.
- En caso de reacción local tardía (induración > 10 cm tras la primera hora en adultos y >de 7 cm en niños), se volverá a la anterior dosis tolerada y después seguir con la pauta establecida previamente.
- En caso de reacción sistémica, consultar con el alergólogo, así como ante cualquier duda.

- Cuando se inicia vial nuevo de envase nuevo, reducir 0,2 ml. la dosis de mantenimiento una sola vez, después continuar su dosis normal de mantenimiento (Tabla 2).

Bibliografía

1. Bousquet et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008*. *Allergy* 2008; 63 (Suppl. 86): 8–160
2. Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J* 2004;24:758–764.
3. Julet et al. International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*, 2015; 136 (3):556-568.
4. Burks et al. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/ European Academy of Allergy and Clinical Immunology/ PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol*, May, 2013.
5. Cemzi A Akidis, Mübeccel Akdis. Mechanism of allergen-specific immunotherapy and immune tolerance to allergens. *World Allergy Organization Journal*, (2015) 8:17
6. Hiroyuki Fujita, Michael B Soyka, Mübeccel Akdis and Cemzi A Akdis. Mechanism of allergen-specific immunotherapy. *Clinical and Translational Allergy* 2012, 2:2
7. Jutel et al. International Consensus on Allergen Immunotherapy II: Mechanism, standardization, and pharmacoconomics. *J Allergy Immunol* 2016; 137: 358-68.
8. Canonica et al. Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. *Allergy* 2007; 62: 317-324.
9. Harold S. Nelson. Injection Immunotherapy for Inhalant Allergens. *Middletons Allergy Princ and Practi*, 8th Edition 2014, 1.416-1.432.
10. Robyn E. O'Hehir, Alessandra Sandrini and Anthony J. Frew. Sublingual Immunotherapy for inhalant Allergens. *Middletons Allergy Princ and Practi*, 8th Edition 2014, 1.438-1.446.

11. CMS update: Desensitizing vaccines. *Br Med J* 1986;293:984
12. Calderon MA, Simons FE, Malling HJ, et al. Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship with the safety profile. *Allergy*. 2012;67:302–11.
13. Potter et al. Clinical and cytokine responses to house dust mite sublingual immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 114 (2015) 327-334.
14. Marogna et al. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: A 15-year prospective study. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 126 (5): 969-975.
15. Gianenrico Senna, Morises Calderon, Melina Makatsori, Erminia Ridolo and Giovanni Passalacqua. An evidence-based appraisal of the surrogate markers of efficacy of allergen immunotherapy. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2011, 11:375-380.
16. Calderón MA, Cox L, Casale TB, Moingeon P, Demoly P. Multiple-allergen and single-allergen immunotherapy strategies in polysensitized patients: looking at the published evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:929-3.
17. Casale et al. Recommendations for appropriate sublingual immunotherapy clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 665-670.

REACCIONES ADVERSAS DE LA INMUNOTERAPIA

- **Reacciones Adversas Locales (RAL)**
- **Reacciones Adversas Sistémicas (RAS), anafilaxia.**

Las RAL pueden manifestarse como eritema, edema, calor, prurito y dolor en el sitio de aplicación. Las RAS pueden variar en severidad de leve a muy grave, que en ocasiones ponen en riesgo la vida.

En México en un estudio realizado en el 2006 por Larenas y colaboradores, acerca de EA relacionados con inmunoterapia específica subcutánea, 59% de 421 alergólogos encuestados, informó algún EA grave relacionado.

Los EA locales generalmente se tratan con la aplicación tópica de hielo o un antiinflamatorio o eventualmente con un antihistamínico sistémico.

Para reducir la frecuencia de EA locales con aplicaciones posteriores de inmunoterapia, se puede pre-medicar al paciente con un antihistamínico una o dos hora antes de la aplicación y/o con un anti-leucotrieno. Esto reduce la frecuencia de los EA sistémicos, al igual que su severidad ¹.

Dado que no se puede saber en qué momento una reacción adversa sistémica leve puede evolucionar hacia anafilaxia, el reconocimiento temprano de sus primeros síntomas es primordial para iniciar el tratamiento oportunamente. Una RAS que inicia minutos después de la aplicación del alérgeno o que involucra dos o más sistemas orgánicos, se debe considerar como anafilaxia ².

El tratamiento inicial de elección es epinefrina (Adrenalina, 1:1000 o 1 mg/mL) IM en cara externa del muslo, eventualmente acompañado por un broncodilatador inhalado en caso de síntomas de broncoconstricción. Los antihistamínicos y los corticoesteroides sistémicos son medicamentos de segunda línea respectivamente, dado su efecto mucho más limitado o retardado.

El riesgo de anafilaxia generalmente se manifiesta dentro de los primeros 30 minutos después de la aplicación de la ITSC ².

Epinefrina (Adrenalina)

Es un agonista alfa y beta adrenérgico con efecto farmacológico bidireccional mediado a través de la adenosina-monofosfato en los órganos blanco. Esto da como resultado vasoconstricción, incremento de la resistencia vascular periférica, disminución del edema de mucosa y de la liberación de mediadores de las células cebadas. Tiene un efecto inotrópico, cronotrópico positivo y causa broncodilatación, además de que probablemente disminuye la absorción del antígeno, aunque este último punto no ha sido sistemáticamente estudiado³.

La adrenalina es el fármaco de elección recomendado en todas las guías internacionales de anafilaxia ^{4,5}.

La primera dosis de adrenalina es de 0.01 mL/kg (= 0.01 mg/kg) sin diluir, dosis de 0.3 mL a 0.5 mL (= 0.3-0.5 mg) en adultos y de 0.3 mL (= 0.3 mg) en niños.

Para el tratamiento de anafilaxia se debe administrar de forma intramuscular, de preferencia en la cara antero-lateral externa (vasto externo) del muslo

Esta dosis puede ser repetida cada cinco a 15 minutos si es necesario. En un estudio retrospectivo realizado en el Hospital Pediátrico de Massachusetts, en niños con antecedente de alergia a alimentos la necesidad de administración de más de una dosis se relacionó con el acceso limitado a los servicios de emergencia y el retraso de la administración de la primera dosis.⁶ La adrenalina aplicada en bajas concentraciones (0.001 mg/kg) puede condicionar paradójicamente vasodilatación e hipotensión e incremento de la liberación de mediadores inflamatorios. La eficacia en cuanto a la vía de administración subcutánea (SC) o intramuscular (IM), no ha sido evaluada en el evento agudo de la anafilaxia, sin embargo la absorción es completa y más rápida en la forma IM. El retraso en la administración de adrenalina durante la anafilaxia es relacionada con anafilaxia fatal, así como el incremento del riesgo de la respuesta bifásica de anafilaxia^{7,8}.

En un estudio prospectivo se administró un total de 10 932 inyecciones de alérgenos a un total de 330 individuos. Se informó 0.31% de RAS por Guía Mexicana de Práctica Inyección, de las cuales 85% requirió de administración de adrenalina. En 23% de los casos ocurrieron reacciones bifásicas. Los autores concluyeron que el principal factor relacionado es el retraso de la administración de adrenalina. Por esto se recomienda que los pacientes con riesgo de presentar una RAS porten un aplicador portátil de epinefrina. Para países como el nuestro, donde aún no existe este dispositivo en el mercado, recientemente se ha demostrado que una dosis de 0.3 mL de epinefrina se mantiene estable durante tres a cuatro meses en jeringas no selladas de insulina, aún a temperatura ambiental (hasta 38°C) ⁹.

Antihistamínicos H1

Durante las reacciones de hipersensibilidad inmediata un gran número de mediadores inflamatorios son liberados desde las células cebadas y los basófilos. La histamina juega un papel principal en la fase aguda de la inflamación alérgica, que involucra otros mediadores y vías de señalización, incluyendo la triptasa, carboxipeptidasa, factor activador de plaquetas, prostaglandinas, leucotrienos y citocinas. Por ende, durante la evolución de una RAS se puede llegar a presentar una amplificación de la reacción, de tal manera que ésta ya no responda a un solo antagonista¹⁰

Para disminuir los efectos clínicos de la liberación de histamina, los antihistamínicos H1 son ampliamente utilizados. Estos medicamentos actúan como agonistas inversos: se combinan y estabilizan y de esta forma inactiva del

receptor H1, impidiendo la unión de este, con la histamina liberada. Pero, no inhiben la liberación de mediadores producidos a partir de las células cebadas y basófilos.

Hay dos clases de antihistamínicos H1: Antihistamínicos de primera generación, los cuales poseen efecto sedante, y los Antihistamínicos de segunda generación, que generalmente no atraviesan la barrera Hematoencefalica, por lo que se ve menos efecto sedante.

Los antihistamínicos son efectivos para las reacciones alérgicas localizadas y los EA sistémicos menos graves: con los síntomas de rinitis ayudan a disminuir la rinorrea, el prurito y discretamente la congestión; en la conjuntivitis alérgica ayudan a disminuir el prurito, la epifora y el eritema; y en urticaria ayudan a disminuir la roncha y el eritema, de aparición no inmediata después de la aplicación de la ITSC¹¹.

No se ha logrado encontrar alta calidad de evidencia de su uso en la anafilaxia a pesar de que en algunas guías internacionales como en la Británica de anafilaxia los antihistamínicos forman parte del manejo después de la adrenalina. Los antihistamínicos son de utilidad para mejorar los síntomas cutáneos y la rinorrea, pero no para el alivio de la obstrucción bronquial o para el alivio de síntomas gastrointestinales. Después de la administración oral de antihistamínicos el tiempo aproximado desde su absorción hasta el inicio de su acción es de aproximadamente una a dos horas.

Los antihistamínicos no sustituyen el papel de la adrenalina en eventos de reacciones alérgicas agudas graves (anafilaxia). Sin embargo, la administración concomitante de éstos como parte del tratamiento de los EA - eventualmente en combinación con antihistamínicos H2- puede ayudar a disminuir la sintomatología nasal y cutánea, aunque no de forma completa por la existencia de otros mediadores participantes como los leucotrienos¹²⁻¹⁴.

Los antihistamínicos H1 más recomendados son los de segunda generación, porque son relativamente libres de efectos secundarios y han mostrado pocos efectos tóxicos en escenarios de sobredosis.^{15,16} Algunos antihistamínicos orales, incluyendo la loratadina, la cetirizina y la levocetirizina son considerados relativamente seguros aún para uso prolongado en la edad pediátrica^{16,17} y su uso durante el embarazo y la lactancia (Food and Drug Administration) está clasificado como categoría B¹⁸.

Glucocorticoides

Los glucocorticoides son importantes para el tratamiento de las enfermedades alérgicas como el asma y la dermatitis atópica. Está bien establecido que durante la fase latente de la respuesta inflamatoria son requeridos por su acción antiinflamatoria mediada a través de la unión con su receptor intracelular, los cambios en la acción del factor nuclear kappa B en el citosol y la inducción de la síntesis de proteínas funcionales. La Lipocortina es una de estas proteínas, la cual es capaz de inhibir la actividad de la fosfolipasa A2, resultando en la

disminución de la producción de mediadores lipídicos, incluyendo leucotrienos, tromboxano A₂, prostaglandinas y el factor activador de plaquetas^{19, 20}.

Esto se confirma en el estudio de Schleimer y colaboradores, llevado a cabo en cultivos de células cebadas extraídas de tejido pulmonar humano en donde se observa la poca utilidad de los glucocorticoides en la fase aguda de la inflamación alérgica mostrando nulo efecto sobre la liberación de histamina²¹.

También otros ensayos previos habían ya indicado claramente que el efecto del corticoesteroide en enfermedades alérgicas consiste en una potente modulación de la fase tardía de la inflamación alérgica, pero sólo tiene un efecto débil en la fase temprana de la reacción alérgica^{22, 23}.

Es preocupante que en recientes estudios multicéntricos, que retrospectivamente investigan el perfil de práctica de los médicos en los servicios de urgencias estadounidenses, se demostró que los glucocorticoides forman parte de la resucitación inicial del paciente con anafilaxia.^{24, 25} También en una encuesta realizada en México, el medicamento que se administra con mayor frecuencia para contrarrestar un EA sistémico grave postinmunoterapia fue el corticoesteroide IM²⁶. Sin embargo, un reciente meta-análisis mostró que no existe evidencia que justifique el uso de glucocorticoides en el tratamiento de un evento agudo de anafilaxia²⁷, en contraste con su papel importante en la prevención y el tratamiento de la inflamación crónica del asma y de otros trastornos alérgicos.

Bibliografía

- 1- Ohashi Y, Nakai Y, Murata K. Effect of pretreatment with fexofenadine on the safety of immunotherapy in patients with allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96:600-5.
- 2- 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;125:569-74-7
- 3- Simons FE, Simons KJ. Epinephrine (adrenaline) in anaphylaxis. *Chem Immunol Allergy* 2010;95:211-22.
- 4- Simons FE. Anaphylaxis: Recent advances in assessment and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:625-36; 37-8.
- 5- Sheikh A, Shehata YA, Brown SG, Simons FE. Adrenaline for the treatment of anaphylaxis: Cochrane systematic review. *Allergy* 2009;64:204-12.
- 6- Rudders SA, Banerji A, Corel B, et al. Multicenter study of repeat epinephrine treatments for food-related anaphylaxis. *Pediatrics* 2010;125:e711-8.

- 7- Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med* 1992;327:380-4.
- 8- Tole JW, Lieberman P. Biphasic anaphylaxis: review of incidence, clinical predictors, and observation *Immunol Allergy Clin North Am*. 2007 May;27(2):309-26
- 9- Rawas-Qalaji M, Simons FE, Collins D, Simons KJ. Long-term stability of epinephrine dispensed in unsealed syringes for the first-aid treatment of anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 102:500-3.
- 10- Simons FE. Advances in H1-antihistamines. *N Engl J Med* 2004; 351:2203-17.
- 11- Owen CG, Shah A, Henshaw K, et al. Topical treatments for seasonal allergic conjunctivitis: systematic review and meta-analysis of efficacy and effectiveness. *Br J Gen Pract* 2004; 54:451-6.
- 12- Sheikh A, Ten Broek V, Brown SG, Simons FE. H1-antihistamines for the treatment of anaphylaxis: Cochrane systematic review. *Allergy* 2007; 62:830-
- 13- Winbery SL, Lieberman PL. Histamine and antihistamines in anaphylaxis. *Clin Allergy Immunol* 2002; 17:287-317.
- 14- Reimers A, Hari Y, Muller U. Reduction of side-effects from ultrarush immunotherapy with honeybee venom by pretreatment with fexofenadine: a double-blind, placebo-controlled trial. *Allergy* 2000; 55:484-8.
- 15- Shamsi Z, Hindmarch I. Sedation and antihistamines: a review of inter-drug differences using proportional impairment ratios. *Hum Psychopharmacol* 2000; 15(S1):S3-S30.
- 16- Simons FE. Prospective, long-term safety evaluation of the H1-receptor antagonist Cetirizine in very young children with atopic dermatitis. ETAC Study Group. *Early Treatment of the Atopic Child. J Allergy Clin Immunol* 1999; 104(2 Pt 1):433-40.
- 17- Simons FE. Safety of levocetirizine treatment in young atopic children: An month study. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18:535-42.
- 18- Schatz M. H1-antihistamines in pregnancy and lactation. *Clin Allergy Immunol* 2002; 17:421-36.

- 19- Di Rosa M, Flower RJ, Hirata F, Parente L, Russo-Marie F. Anti-phospholipase Proteins. Prostaglandins 1984; 28:441-2.
- 20- Schleimer RP. Effects of glucocorticosteroids on inflammatory cells relevant to their therapeutic applications in asthma. Am Rev Respir Dis 1990; 141(2 Pt 2):S59-69.
- 21- Schleimer RP, Schulman ES, MacGlashan DW Jr, et al. Effects of dexamethasone on mediator release from human lung fragments and purified human lung mast cells. J Clin Invest 1983; 71:1830-5.
- 22- Daron M, Sterk AR, Hirata F, Ishizaka T. Biochemical analysis of glucocorticoid-induced inhibition of IgE-mediated histamine release from mouse mast cells. J Immunol 1982;129:1212-8.
- 23- Greaves MW, Plummer VM. Glucocorticoid inhibition of antigen-evoked histamine release from human skin. Immunology 1974; 27:359-64.
- 24- Clark S, Bock SA, Gaeta TJ, et al. Multicenter study of emergency department visits for food allergies. J Allergy Clin Immunol 2004; 113:347-52.
- 25- Gaeta TJ, Clark S, Pelletier AJ, Camargo CA. National study of US emergency department visits for acute allergic reactions, 1993 to 2004. Ann Allergy Asthma Immunol 2007; 98:360-5.
- 26- Larenas Linnemann D, Rodriguez Perez N, Becerril M. [Adverse reactions to skin tests and immunotherapy in the practice of Mexican allergologists]. Rev Alerg Mex 2008;55:62-70.
- 27- Choo KJ, Simons E, Sheikh A. Glucocorticoids for the treatment of anaphylaxis: Cochrane systematic review. Allergy 2010; 65:1205-11.

Tratamiento de EA locales y sistémicos

Se recomienda:

Considerar una RAS, después de la aplicación de ITSC, como grave (es decir inicio de anafilaxia) si se cumplen uno o ambos de los siguientes puntos:

- Inicia en los primeros minutos después de la aplicación (mientras menos tiempo haya transcurrido entre aplicación y reacción, mayor su gravedad)
- Involucra dos o más aparatos o sistemas.

El tratamiento inmediato de una reacción adversa sistémica grave es epinefrina (Adrenalina) IM sin diluir. La dosis en adultos es de 0.3 mL a 0.5 mL, en niños se administra 0.01 mL/kg máximo 0.3 mL. Esta dosis puede repetirse cada cinco a 15 minutos, de ser necesario.

Reducir la frecuencia y gravedad de EA locales y sistémicos: Pre-medicando con antihistamínico no sedante una a dos horas previas a la administración ITSC o antihistamínico más anti-leucotrieno. En lo posible, mantener el paciente en observación durante 30 minutos después de la aplicación de la inmunoterapia.

Se sugiere:

- Como tratamiento de segunda línea para anafilaxia considerar antihistamínicos y/o corticoesteroides sistémicos.
- Nunca sustituyen a la epinefrina.
- El tratamiento de una RAL después de la ITSC son compresas de hielo en el lugar de la aplicación y/o un antiinflamatorio tópico y/o un antihistamínico tópico o sistémico ,según el caso.
- En caso de RAS el tratamiento debe de ser enfocado según la gravedad y el órgano afectado.

En caso de sintomatología nasal exclusiva sólo manejo con antihistamínico no sedante.

En caso de sintomatología cutánea exclusiva como prurito, ronchas, urticaria leve sólo manejo con antihistamínico no sedante.

Si la reacción inicial es broncoespasmo su tratamiento de elección es epinefrina, aunado a broncodilatadores. Se puede considerar agregar un corticoesteroide sistémico.

Se sugiere las siguientes acciones para reducir la frecuencia y severidad de EA sistémicos:

- Reducir la dosis de ITSC, después de una reacción adversa sistémica, según la gravedad de la reacción (vea tabla 4.1.c) a una dosis previa tolerada o a la décima parte de la dosis.
- Valorar riesgo/beneficio de la ITSC.
- Considerar no incrementar o reducir la dosis de inmunoterapia en pacientes muy sensibles en periodos de alta concentración de alérgenos.
- No administrar inmunoterapia en pacientes sintomáticos.
- Realizar toma de flujometría previo a la administración de ITSC.
- Cambiar la vía de administración de ITSC a ITSL, evitando un aumento demasiado rápido durante la fase de inducción de tolerancia para la ITSL.

CUADRO 1

World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System

Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
<p>Cutáneos</p> <p>prurito Generalizado, urticaria,</p> <p>Enrojecimiento,</p> <p>o sensación de calor</p> <p>o calor</p> <p>o Angioedema (no laringe, lengua o uvular)</p> <p>o</p>	<p>Vías respiratorias bajas</p> <p>Asma: Tos, sibilancias,</p> <p>Respiraciones corta (ej, menos de 40% PEF o FEV1 caída,</p> <p>en respuesta a un aerosol broncodilatador)</p> <p>o</p>	<p>Vías respiratorias bajas</p> <p>Asma (ej, 40% PEF o FEV1 caída</p> <p>NO respuesta a un inhalador broncodilator)</p> <p>o</p>	<p>Vías Respiratorias Altas y Bajas</p> <p>Falla respiratoria con o sin Pérdida de la conciencia</p> <p>o</p>	<p>Muerte</p>
<p>Vías respiratorias altas</p> <p>Rinitis (ej, resfriado, rinorrea, prurito nasal y/</p> <p>o congestión nasal)</p> <p>o</p> <p>Catarro (picazón de garganta)</p> <p>o</p> <p>tos originada en la</p>	<p>Gastrointestinal</p> <p>Calambres abdominal, vómitos,</p> <p>o diarrea</p> <p>o</p>	<p>Vías Respiratorias Altas</p> <p>Laringe, úvula, o lengua edema con o sin estridor</p>	<p>Cardiovascular</p> <p>Hipotensión con o sin</p> <p>Pérdida de la conciencia</p>	

parte alta de la vía aérea, no del pulmon, laringe, o traquea o				
Conjuntival Eritema, prurito o lagrimeo o	Otros Calambre uterino			
Otros Nausea, sabor metálico Dolor de cabeza				

Bibliografía

- 1.- Ohashi Y, Nakai Y, Murata K. Effect of pretreatment with fexofenadine on the safety of immunotherapy in patients with allergic rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol 2006;96:600-5.

