Rev Alergia Mex 2011; **58(1)**:3-51

ELSEVIER

REVISTA ALERGIA MÉXICO
www.elsevier.es

Guía Mexicana de Práctica Clínica de Inmunoterapia 2011

Désirée Larenas-Linnemann,[1] José Antonio Ortega-Martell,[2] Blanca del Río-Navarro,[3] Noel Rodríguez-Pérez,[4] Alfredo Arias-Cruz,[5] Alan Estrada,[6] Martín Becerril-Ángeles,[7] Dino R. Pietropaolo-Cienfuegos,[3] Maria de Jesús Ambriz-Moreno,[4] Carlos Báez-Loyola,[1] Enna Cossío-Ochoa,[8] Sandra Nora González-Díaz,[5] Emilia María Hidalgo-Castro,[3] Rosa Elena Huerta-Hernández,[2] Alejandra Macías-Weinmann,[5] Joel Oyoqui-Flores,[9] Héctor Stone-Aguilar,[10] Marisol Belinda Treviño-Salinas,[5] María del Carmen Zárate-Hernández[5]

1 Servicio de Asma y Alergia, Hospital Médica Sur. México DF
2 Universidad autónoma del Estado de Hidalgo. Pachuca, Hidalgo
3 Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital Infantil De México, Dr. Federico Gómez. México, DF
4 Hospital general de Matamoros, Escuela de Medicina, Universidad Autónoma de Tamaulipas. Matamoros, Tamaulipas
5 Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León. Monterrey, Nuevo León
6 Consulta particular. Playa del Carmen, Quintana Roo.
7 Jefe de Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, México DF. Editor en Jefe de la Revista Alergia México
8 Unidad de asma y alergia, Hospital Médica Sur, México DF
9 Consulta particular. Uruapan, Michoacán.
10 Hospital San José de Hermosillo, Escuela de Medicina, Universidad del Valle de México, Campus Hermosillo. Hermosillo, Sonora

PALABRAS CLAVE: Inmunoterapia con alergenos, inmunoterapia subcutánea, inmunoterapia sublingual, pruebas cutáneas, alergia diagnóstico, rinitis, asma, dermatitis atópica, ácaros, pólenes, anafilaxia, adrenalina, México.

Resumen

Antecedentes: Existen varias guías internacionales para la práctica clínica de inmunoterapia, que aplican solo parcialmente en México. La primera guía mexicana de inmunoterapia data de 1998.

Objetivo: Establecer recomendaciones y sugerencias dirigidas a residentes de y especialistas en Alergia para la práctica clínica de pruebas cutáneas e inmunoterapia, basada en evidencia y la opinión de expertos mexicanos según el sistema GRADE.

Método: La Guía fue elaborada en base a la metodología de una guía de práctica clínica en base a preguntas clínicas, adaptada a las condiciones ambientales y de morbilidad alérgica en México, con la participación de médicos alergólogos de todas las regiones del país y fue sometida a validación externa. Se desarrolló en tres etapas: 1. Formulación de 24 preguntas clínicas. 2. Consensos regionales acerca de las respuestas entre miembros de los Colegios Mexicanos de Inmunología Clínica y Alergia (CMICA) y de Pediatras Especializados en Inmunología y Alergia (COMPEDIA). 3. Búsqueda de literatura y gradación de su calidad científica según el sistema GRADE.

Resultados: Con base en los consensos regionales, 116 artículos y la seguridad, comodidad y el costo para el paciente se formularon recomendaciones y sugerencias clínicas acerca de pruebas cutáneas, la inmunoterapia subcutánea y sublingual

Correspondencia. Puente de Piedra 150, Torre 2, cons. 602. Col. Toriello Guerra. Del. Tlalpan C.P. 14050. México D.F. *Correo electrónico.* marlar1@prodigy.net.mx

00025151/$ - see front matter © 2011 Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia, AC y de la Sociedad Latinoamericana de Alergia, Asma e Inmunología. Publicado por Elsevier México. Todos los derechos reservados.

(preparación del paciente, preparación de la vacuna y esquemas de aplicación) y el tratamiento de eventuales reacciones adversas.
Conclusiones: Se elaboró una guía clínica con la metodología correspondiente, validada por CMICA y COMPEDIA, para su implementación entre los médicos alergólogos mexicanos. Existen algunos aspectos que ameritan ser estudiados para obtener mayor evidencia científica.

KEYWORDS:
Allergen immunotherapy, subcutaneous immunotherapy, sublingual immunotherapy, skin testing, allergy diagnosis, rhinitis, asthma, atopic dermatitis, house dust mite, pollens, anaphylaxis, adrenaline, Mexico.

Mexican clinical practice guidelines of immunotherapy 2011

Abstract
Background: *Several international guidelines on immunotherapy exist, but they only apply partially in Mexico. The Mexican guideline of immunotherapy dates from 1998.*
Objectives: *To establish clinical recommendations and suggestions for Allergy residents and specialists for skin testing and allergen immunotherapy based on evidence and Mexican expert opinion, according to the GRADE system.*
Methods: *The guidelines were developed following the methodology of a guideline for clinical practice starting with the formulation of clinical questions, in the context of Mexican environmental conditions and morbidity, with the participation of allergists from all regions of the country. External validation was obtained. Its development followed three steps: 1. formulation of 24 clinical questions. 2. Search for consensus on the answers among members of the Regional chapters of both Mexican Colleges of Allergists (CMICA and COMPEDIA) during regional meetings. 3. Literature search for articles related to the questions and grading of its quality according to GRADE.*
Results: *Based on the regional consensus, 116 articles and the safety, patient acceptance/comfort and cost clinical recommendations and suggestions were developed on basic aspects of skin testing, subcutaneous and sublingual immunotherapy (patient preparation, vial preparation and application schedules) and the treatment of eventual adverse reactions.*
Conclusions: *A clinical guideline was developed respecting particular methodology, validated by CMICA and COMPEDIA for its implementation among Mexican allergists. Several aspects deserve further study to improve scientific evidence.*

Clasificación

Profesionales de la salud	Médicos especialistas en Inmunología Clínica y Alergia
Categoría de GPC	Tercer nivel de atención
Usuarios potenciales	Residentes y especialistas en Inmunología Clínica y Alergia
Tipo de organización desarrolladora	Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia y Colegio Mexicano de Pediatras Especialistas en Inmunología y Alergia
Población blanco	Niños y adultos, ambos sexos
Fuente de financiamiento/patrocinador	Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia y Colegio Mexicano de Pediatras Especialistas en Inmunología y Alergia
Impacto esperado en salud	La implementación de esta guía contribuirá a: disminuir la variabilidad de la práctica clínica en la aplicación de las pruebas cutáneas y la inmunoterapia con alergenos; estandarizar los procedimientos de pruebas cutáneas e inmunoterapia con alergenos; mejorar la atención de pacientes a quienes se aplican pruebas cutáneas e inmunoterapia; mejorar la eficiencia y efectividad de la atención médica que puede resultar en Indicadores de resultado: disminución de la mortalidad y morbilidad de patologías alérgicas; Indicadores de proceso: disminución de ingresos hospitalarios y atención en urgencias por asma y mejoría en la calidad de vida del paciente alérgico
Metodología	La elaboración de esta guía se realizó mediante el método GRADE que está fundada en la medicina basada en evidencia y la opinión de expertos. Se aplicó una secuencia estandarizada para la búsqueda y gradación científica de la información y el desarrollo de las recomendaciones. El equipo de trabajo se integró con médicos especialistas en inmunología clínica y alergia de las diferentes regiones de México, con experiencia en la aplicación de pruebas cutáneas e inmunoterapia con extractos alergénicos. Durante el periodo agosto 2008 – enero 2010 los integrantes del equipo en los diferentes Capítulos nacionales del Colegio formularon 24 preguntas clínicas bajo el esquema paciente-intervención-comparación-desenlace (PICO), obtuvieron la opinión de los alergólogos mexicanos colegiados acerca de las preguntas, 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 alergenos, para asignarles posteriormente su nivel de calidad y en base a la EBM y opiniones de alergólogos y expertos, asignar el grado de recomendación, según el instrumento GRADE y en el contexto nacional. El número de fuentes documentales revisados fueron siete; guías de práctica clínica seleccionadas: cinco; ensayos clínicos controlados aleatorizados: 116.
Método de validación	Validación del protocolo de búsqueda Método de validación de la guía: validación por pares clínicos Validación interna: Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia y Colegio Mexicano de Pediatras Especialistas en Inmunología y Alergia Validación externa: Academia Nacional de Medicina
Conflicto de intereses	Los integrantes del equipo de trabajo que declaran conflicto de interés son: D.Larenas: conferencista MSD, Almirall, AstraZeneca, Apoyo investigacional: Allerquim, ALK-Abelló (EEUU y España), Stallergènes. Ninguno de los otros autores declaró conflictos de interés.
Registro y actualización	Registro 31 de marzo 2011. Actualización a partir del registro, tres años.

Lista de abreviaturas

AAAAI = Academia Americana de Alergia, Asma e Inmunología (*American Academy of Allergy, Asthma and Immunology*)
ACAAI = Colegio Americano de Alergia, Asma e Inmunología (*American College of Allergy, Asthma and Immunology*)
ADN = Ácido desoxirribonucleico
ARIA = Rinitis alérgica y su impacto sobre el asma (*Allergic rinitis and its impact on asthma*)
BCG = Bacilo de Calmette y Guérin
BVRM = extractos bacterianos de las vías respiratorias mixtos
CMICA = Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia
COMPEDIA = Colegio Mexicano de Pediatras Especializados en Inmunología y Alergia
EA = Eventos adversos
EAACI = *European Academy of Allergy, Asthma and Immunology*
EBM = Medicina basada en evidencia (*Evidence Based Medicine*)
EEUU = Estados Unidos
GA^2LEN = Red global europea de alergia y asma (G*lobal Allergy and Asthma European Network*)
GRADE = *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*
IgG_4 = inmunoglobulina G, subclase 4
IL = Interleucina
IM = Intramuscular
ISS = Secuencia inmunoestimulador (*Immuno-stimulating sequence*)
ITE =Inmunoterapia específica, esta incluye todas las formas de inmunoterapia con alergenos, sin importar su vía de administración
LPS = Lipopolisacárido
MPL = Monofosforil lípido A (*Monophosphoryl Lipid A*)
PCID = Prueba cutánea intradérmica
PCP = Prueba cutánea por punción (= PCP, *Skin Prick Test*)
PEF = Flujo pico espiratorio (*peak expiratory flow*)
QoL = Calidad de vida (*Quality of Life*)
RAE = Rinitis Alérgica Estacional
RAS = Reacción adversa sistémica
RAL = Reacciones adversas locales
RALext = Reacciones adversas locales extensas
RQOLQ = Cuestionario de Calidad de Vida en Rinoconjuntivitis (*Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*)
SC = Subcutánea
ITSC= Inmunoterapia subcutánea (*subcutaneous immunotherapy*)
ITSL = Inmunoterapia sublingual (*sublingual immunotherapy*)
SMS = Puntaje de síntomas y medicación (*SymptomMedicationScore*)
Th2 = Linfocito de la clase T ayudante tipo 2 (*T helper* = Th)
TLR = Receptores tipo *Toll* (*Toll-Like Receptors*)

Glosario

Alergeno mayor: en una mezcla de proteínas alergénicas de cierto alergeno, aquella(s) proteína(s) a la cual/las cuales más de 50% de los pacientes —alérgicos al alergeno en cuestión— produce anticuerpos IgE específicos.

Fase de inducción de tolerancia: fase de la inmunoterapia que inicia con las dosis más bajas de extractos alergénicos toleradas por el paciente, las cuales se incrementan hasta llegar a las dosis de mantenimiento.

Fase de mantenimiento: fase durante la cual se aplicará siempre la dosis de mantenimiento, con eventuales ajustes según las circunstancias (p.ej. estación de ácaros o polinización, activación de alergia). En la ITSC además se espacian las aplicaciones durante esta fase a una a dos veces por mes.

Dosis programada de mantenimiento: dosis de extractos alergénicos que al aplicarse cada mes probablemente sea efectiva en reducir síntomas y necesidad de medicamentos. Se intentará llegar a esta dosis al final de la fase de inducción de tolerancia.

Dosis máxima terapéutica: dosis máxima alcanzada de extractos alergénicos, sin causar reacciones adversas alérgicas locales o sistémicas en el paciente, pero que reduce sus síntomas. Esta dosis puede ser la dosis programada de mantenimiento, pero en pacientes muy sensibles a veces es menor que ésta.

Guías internacionales: guías para la práctica clínica de pruebas cutáneas y/o inmunoterapia desarrolladas y publicadas en otros países.

Resumen Ejecutivo

Guía Mexicana de Práctica Clínica de Inmunoterapia 2011

Método recomendado para la detección de IgE específica
Se recomienda:
Demostrar la presencia de IgE específica mediante pruebas percutáneas (*prick* o punción). Considerar que los resultados de pruebas *in vitro* realizados con diferentes técnicas no son equivalentes, cada método tiene su propio punto de corte. Considerar que la sensibilidad y validez interna de las pruebas *in vitro,* varían según la técnica usada, las más recomendables son *ImmunoCAP* e *Immulite.*
Se sugiere:
Especialmente en ácaros: en el caso de un resultado negativo con la prueba de punción, considerar que el resultado positivo de una prueba intradérmica podría determinar si se incluirá el alergeno en la inmunoterapia, siempre y cuando la historia clínica sea congruente con este resultado. Solamente cuando es imposible realizar las pruebas cutáneas, considerar el resultado positivo de una determinación de IgE específica *in vitro* para determinar cuáles alergenos se incluirán en la inmunoterapia, siempre y cuando la historia clínica sea congruente con este resultado. En alergia a veneno de himenópteros: una PCP negativa y un resultado positivo en las pruebas *in vitro* aunado a un cuadro clínico altamente sugestivo es suficiente para iniciar inmunoterapia.
Alergenos a incluir en las pruebas cutáneas
Se recomienda:
Incluir en la prueba cutánea los alergenos relevantes en cada región. Reducir el número de alergenos que se usa en la prueba cutánea, tomando en cuenta reacciones cruzadas y eliminando alergenos con poca presencia en cierta región. incluir en las pruebas cutáneas que se realicen en toda la República Mexicana a *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae o una combinación de los dos*, *Cynodon dactylon*, cucaracha y gato ya que se ha demostrado buena correlación entre su presencia en el medio ambiente y la sensibilización en pacientes mexicanos con patología alérgica.
Se sugiere:
Incluir en las pruebas cutáneas que se realicen en la República Mexicana a *Fraxinus americana*, excepto para los estados del norte de la República, en donde se sugiere incluir mezquite (*Prosopis sp*) y el álamo (*Populus sp*).
Suspender los medicamentos antes de las pruebas cutáneas
Se recomienda:
Suspender antihistamínicos anti H1 de segunda generación siete días antes de realizar las pruebas cutáneas; los antidepresivos tricíclicos y los antiH2, un día antes. No es necesario suspender los antagonistas de leucotrienos. Evitar uso de esteroides tópicos tres semanas previas, en sitios donde se aplicarán las pruebas cutáneas. Si se aplican anestésicos locales, no tomar en cuenta el eritema, únicamente la pápula en la interpretación de los resultados.
Se sugiere:
Suspender antihistamínicos antiH1 de primera generación los siete días previos a las pruebas cutáneas.
Preparación antes de las pruebas cutáneas con alergenos
Se recomienda:*
Realizar las pruebas cutáneas cuando el paciente se encuentre estable, controlado, con síntomas mínimos de su proceso alérgico. Utilizar medidas objetivas para definir el grado de estabilización o descompensación del proceso alérgico del paciente como la flujometría. Tener un valor basal de presión arterial.
Se sugiere:
Antes de realizar las pruebas cutáneas, medir la presión arterial.
Cómo registrar el resultado de las pruebas cutáneas
Se recomienda:
Registrar los resultados de las pruebas cutáneas midiendo en milímetros el diámetro mayor de la pápula o el diámetro promedio de la pápula: D (mm) + d (mm) /2 (diámetro mayor + diámetro perpendicular a éste, entre 2).
Se sugiere:
También tomar en cuenta el diámetro del eritema.

Interpretación de los resultados de las pruebas cutáneas por punción (PCP, *prick*).
Se recomienda:
No usar dispositivos o lancetas que causen una pápula mayor a 3 mm con el control negativo. Considerar como resultado positivo una pápula con un diámetro mayor de 3 mm superior al del diámetro mayor o promedio del control negativo. Considerar como falsa negativa una prueba sin respuesta, ni en la punción del control positivo.
Recomendaciones para indicar la inmunoterapia
Se recomienda utilizar ITSC en:
Pacientes con rinitis y rino-conjuntivitis alérgicas provocadas por gatos, pólenes de pastos, malezas y árboles y cucarachas, ya que se ha demostrado una disminución de síntomas nasales, uso de antihistamínicos y mejoría en la calidad de vida. Niños de seis a 14 años de edad con asma persistente leve y en adultos con asma persistente moderada. Reacciones sistémicas por alergia al veneno de abejas y avispas, asociadas a síntomas cardiovasculares y respiratorios, demostrada por la presencia de IgE específica, mediante pruebas cutáneas o estudios *in vitro*, especialmente en personas con riesgo elevado de sufrir nuevas picaduras (apicultores, residencia en zonas de riesgo).*
Se sugiere:
Niños asmáticos de dos a seis años de edad, en quienes reduce nuevas sensibilizaciones.** Pacientes con rinitis alérgica con sensibilización a ácaros del polvo casero (evidencia insuficiente). Pacientes con dermatitis atópica sensibilizados a ácaros del polvo casero (evidencia insuficiente). En ciertos pacientes con urticaria probablemente inducida por un mecanismo IgE-dependiente (opinión consensada). * En este caso el panel de expertos precisó hacer una recomendación a pesar de que la calidad de la evidencia es baja, debido a que los beneficios de la ITSC en estos pacientes son mayores que los probables riesgos. ** Debido a que la ITSL es más aceptada por los pacientes de esta edad, el grupo de expertos decidió proponer la ITSC sólo como "sugerencia".
Características de los pacientes alérgicos en los cuales la ITSC está indicada.
Se recomienda indicar ITSC en un paciente alérgico diagnosticado por el especialista, que tiene:
Rinitis alérgica y se desea reducir el uso de antihistamínicos orales y oculares. Asma persistente moderada y se quiere disminuir el uso de esteroides inhalados. Concomitantemente rinitis alérgica y asma. Rinitis alérgica estacional moderada a grave cada año. Rinitis alérgica (tanto niños y adultos), se desea disminuir la probabilidad de desarrollar asma.
Se sugiere indicar ITSC en un paciente alérgico que:
No tiene buen control de su patología alérgica con el uso único de medicamentos. Presenta reacciones adversas a los medicamentos usados para el control de sus síntomas (antialérgicos o anti-inflamatorios). Quiere suspender o reducir el uso de medicamentos. No puede evitar la exposición a los alergenos ambientales.
Contraindicaciones de la ITSC
Se recomienda:
Está contraindicada en la alergia alimentaria. No usar ITSC en pacientes con cardiopatías no estables u otra patología sistémica grave que pudiera reducir la supervivencia a un choque anafiláctico. Está contraindicada en pacientes con asma grave no controlada.
Se sugiere usar ITSC con cautela:
En pacientes que usan medicamentos β-bloqueadores e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). Mantener la dosis de ITSC durante el embarazo, y no iniciarla durante el embarazo. Considerar cuidadosamente la relación riesgo/beneficio de ITSC en cada paciente alérgico con cáncer, inmunodeficiencias primarias y secundarias, enfermedades autoinmunes y en adultos mayores (co-morbilidad y uso de β-bloqueadores).
A partir de qué edad se puede usar ITSC
Se recomienda:
Indicar ITSC a partir de los seis años de edad. No indicar ITSC en menores de dos años de edad, debido a la falta de evidencia actual.
Se sugiere usar ITSC en pacientes:
Entre dos a seis años de edad.*

* No se considera recomendación, debido a que la evidencia actual es insuficiente y la vía de administración no es la preferida para niños.

Cuidados previos a la aplicación de ITSC
Es obligatorio:
Tener dos identificadores en el frasco de vacuna del paciente. No aplicar la vacuna si el paciente cursa con asma no controlada o si tuvo una hospitalización/atención en urgencias la semana anterior. Tener firmada la hoja de consentimiento informado.
Se recomienda:
Tener un valor basal de la presión arterial del paciente antes de la aplicación de inmunoterapia. Usar un cuestionario estándar para detectar problemas de salud que pueden aumentar el riesgo de anafilaxia por la vacuna (Anexo 3). Tener en observación al paciente mínimo 30 minutos después de la aplicación para detectar reacciones adversas. Aplicar una flujometría al paciente asmático antes de la inyección de la vacuna.
Se sugiere:
Determinar la dosis de inmunoterapia que se aplica basándose en cinco puntos: Fase de inmunoterapia del paciente (inducción de tolerancia o mantenimiento). Estado de salud del paciente al momento de inyección. Tolerancia de la dosis previa. Intervalo desde la aplicación previa. Estación del año con aumento en exposición a pólenes/ácaros/hongos.
Dosis de mantenimiento de inmunoterapia subcutánea
Al preparar el frasco de mantenimiento del paciente, se recomienda:
Tomar en cuenta que los extractos estandarizados tienen menos fluctuación de potencia lote a lote, y por tanto son más seguros para la ITSC. Tomar en cuenta que los extractos se diluyen al combinar varios alergenos en un frasco. En caso de reacciones sistémicas debe reducirse la dosis programada hasta encontrar la dosis máxima terapéutica (aquella con mejoría clínica, pero sin reacciones adversas sistémicas).
Se recomiendan las siguientes dosis de mantenimiento para ITSC:
En caso de usar extractos europeos: Seguir las instrucciones del proveedor para definir la dosis de mantenimiento para el paciente.
Se sugieren las siguientes dosis de mantenimiento para ITSC:
En caso de usar extractos no estandarizados, importados o mexicanos tomar en cuenta que los extractos importados y acondicionados en México para su venta, generalmente tienen una potencia mayor y por ende el volumen del extracto concentrado que se agrega al frasco de vacuna es menor que con los extractos nacionales. En caso de usar extractos estadounidenses, verla tabla 4.1 con las dosis probablemente efectivas, según los Parámetros Prácticos estadounidenses de Inmunoterapia. Para la dosis de los ácaros de polvo casero, tomen nota del comentario en la columna derecha de la tabla.
Número máximo de alergenos en un solo frasco
Se recomienda:
No combinar alergenos de baja cantidad de proteasas con alergenos con alta cantidad.
Se sugiere:
No mezclar más de cuatro a cinco alergenos en un solo frasco En caso de incluir más alergenos o hacer combinaciones no recomendadas (extractos con alta y baja cantidad de proteasas): preparar dos frascos y aplicar con jeringas diferentes.
Volumen del frasco
Se sugiere:
los frascos de la fase de inducción de tolerancia tengan un volumen máximo de 3 mL a 4 mL los frascos de la fase de mantenimiento tengan un volumen máximo de 5 mL y una caducidad no mayor a seis meses.
Diluyente a usar para preparar la vacuna de ITSC
Se sugiere:
Usar solución salina fenolada con albúmina humana 0.3% como diluyente, sobre todo para los frascos más diluidos de la fase de inducción a la tolerancia. (IMPORTANTE: no usar albúmina bovina, ya que puede sensibilizar). Tener cuidado especial al iniciar un frasco nuevo, aún si su preparación fue idéntica al frasco previo. Descartar los frascos de ITSC de mantenimiento con caducidad hasta seis a ocho meses después de preparados.

Esquemas de aplicación de ITSC
Se recomienda:
Iniciar con una dosis aproximadamente 10 000 veces más baja que la dosis de mantenimiento programada. Una duración de tres a seis meses. Aplicar una a dos veces por semana.
Se sugiere:
Usar una serie de cuatro diluciones seriadas de 1:10 a partir del frasco con la concentración de mantenimiento.* Aplicar de cada concentración cuatro a seis dosis, aumentando el volumen de aplicación** Un esquema de ajuste de dosis para aplicaciones tardías, frascos nuevos y después de reacciones adversas sistémicas*** * Ver la tabla 4.3 ** Ver la tabla 5.1 ***Ver la tabla 4.1.
Fase de mantenimiento: ¿Cuándo suspender la inmunoterapia?
Se recomienda:
Aplicar la ITSC con pólenes por lo menos durante tres años. Aplicar la ITSC con veneno de himenópteros por lo menos durante cinco años, si el paciente no ha presentado anafilaxia durante el tratamiento Aplicar la ITSC con veneno de himenópteros sin suspenderla, si durante el periodo de mantenimiento el paciente presenta una reacción anafiláctica por inmunoterapia o por una picadura del insecto responsable.
Se sugiere:
Aplicar la ITSC con otros alergenos inhalables por lo menos durante tres a cinco años, considerando que una inmunoterapia con alergenos más complejos, como los ácaros, pueda necesitar más de tres años para su eficacia (opinión de expertos mexicanos). Determinar la duración de la inmunoterapia con veneno de himenópteros -especialmente abeja- de manera individual por el médico tratante y el paciente evaluando el riesgo-beneficio de descontinuarla.
Uso de vacunas bacterianas en inmunoterapia específica con alergenos
Se recomienda:
Considerar el uso de productos bacterianos en pacientes con enfermedades alérgicas e infecciones recurrentes, para reducir la frecuencia de infecciones.
Se sugiere:
Considerar el uso de productos bacterianos en conjunto con alergenos en la inmunoterapia, para reducir sus efectos adversos y aumentar su impacto sobre el sistema inmune.
Lugar de la aplicación de la inmunoterapia
Es obligatorio:
Firmar la carta de consentimiento bajo información. Se exija carta de consentimiento firmado (Anexo 3).
Se recomienda:
Aplicar la ITSC en el consultorio del médico tratante, si esto es posible Observar al paciente en el consultorio al menos 30 minutos después de la inyección.
Se sugiere:
Si por razones logísticas no se puede aplicar la ITSC en consultorio del médico tratante, aplicarla otra unidad médica o eventualmente en el domicilio del paciente. En este caso: Se dan indicaciones escritas precisas y claras de: El esquema de aplicación Reglas de seguridad (no aplicar con fiebre, exacerbación, ejercicio físico recién, etc.) Las reacciones adversas que se puedan presentar. Cómo actuar en caso que se presente una de ellas o en caso de emergencias.
Indicaciones de la inmunoterapia específica con alergenos por vía sublingual
Se recomienda:
Considerar la ITSL como alternativa a la ITSC en niños y adultos con rinitis alérgica y/o asma alérgica, en quienes esté indicada la inmunoterapia específica con alergenos (**ver capítulo 2**), con sensibilización a pólenes y/o ácaros de polvo de casa, y que: A juicio del médico especialista tratante, tengan un mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas sistémicas por la administración de ITSC. Han presentado reacciones adversas sistémicas con ITSC. Rechazan el tratamiento con inyecciones pero aceptan la vía sublingual.

Se sugiere:
Considerar la indicación de ITSL en casos selectos de pacientes con alergia a alimentos, dermatitis atópica (con sensibilización a aero-alergenos), alergia a látex o reacciones locales grandes por picadura de himenópteros, en quienes, a juicio del médico especialista, pudiera conseguirse un beneficio clínicamente significativo, adicional al obtenido sólo con los tratamientos convencionales actualmente recomendados.
Uso de ITSL en relación a la edad de los pacientes
Se recomienda:
Considerar la indicación de ITSL a partir de los cuatro años, siempre y cuando el paciente reúna los criterios recomendados para su indicación (ver sección 6.1).
Se sugiere:
Considerar la indicación de ITSL en niños de dos a tres años de edad con rinitis alérgica y/o asma alérgica, si se reúnen los criterios recomendados para ITSL (ver sección 6.1). No indicar ITSL en pacientes con factores de riesgo que puedan complicar reacciones adversas sistémicas (hipertensión arterial de difícil control, enfermedad coronaria, enfermedad cerebro-vascular, arritmias cardiacas) Evaluar si se indica ITSL en pacientes que toman medicamentos que pueden interferir con el tratamiento en caso de anafilaxia (uso de β-bloqueadores). Deberá intentar cambiar estos medicamentos no deseables por otros que no interfieren antes del inicio de la ITSL
Dosis de ITSL en comparación con las dosis recomendadas para la ITSC
Se sugiere:
Usar aplicaciones diarias en ITSL. Utilizar al menos el equivalente a 5 mcg diarios de alergeno mayor como dosis de mantenimiento para la ITSL. Para alergenos no estandarizados dosis diaria de mantenimiento de ITSL similar a la dosis mensual de ITSC de mantenimiento. Alcanzar si es posible una dosis de 15 mcg/día del alergeno mayor del grupo 5 (450 mcg mensuales) como dosis de mantenimiento para la ITSL con gramíneas.
Frecuencia de administración de la ITSL
Se recomienda:
Administrar la ITSL mediante un esquema diario continuo, sobre todo en pacientes con rinitis alérgica perenne y/o asma con sensibilización a ácaros de polvo de casa.
Se sugiere:
Considerar la indicación de un esquema diario pre-estacional – estacional en pacientes con rinitis alérgica estacional, con una fase pre-estacional de al menos ocho semanas.
Duración del tratamiento con ITSL
Se recomienda:
Administrar la ITSL durante un periodo de por lo menos tres años.
Se sugiere:
Prolongar el tratamiento con ITSL hasta completar cuatro años siempre que sea posible.
Lugar recomendado para la administración de la inmunoterapia específica con alergenos por vía sublingual
Se recomienda:
Administrar la primera dosis de ITSL en el consultorio. Esperar 30 minutos después de su administración para evaluar posibles reacciones adversas. Es posible administrar dosis subsecuentes de la ITSL en domicilio del paciente. Proporcionar información precisa sobre los cuidados y precauciones que deberá seguir el paciente para la administración de la ITSL en casa.
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 decima 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 alergenos.
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.

Preguntas

1. ¿Cuáles son los métodos para identificar una respuesta de hipersensibilidad mediada por IgE?
2. ¿Cuántos y cuáles son los alergenos que deben aplicarse en las pruebas cutáneas en México?
3. ¿Cuáles medicamentos, y cuánto tiempo deben suspenderse antes de aplicar las pruebas cutáneas?
4. ¿Cómo debe prepararse a un paciente para aplicarle pruebas cutáneas?
5. ¿Cómo deben registrarse los resultados de las pruebas cutáneas?
6. ¿Cómo se interpretan los resultados de las pruebas cutáneas?
7. ¿Cuál es la eficacia de la ITSC?
8. ¿Cuáles son las indicaciones de la ITSC?
9. ¿Cuáles son las características de los pacientes alérgicos, en los cuales la ITSC estará indicada?
10. ¿Cuáles son las contraindicaciones de la ITSC y sugerencias para aumentar su seguridad?
11. ¿A partir de qué edad se podría usar la ITSC?
12. ¿Hasta qué edad es recomendable aplicar ITSC?
13. ¿Cuáles medidas deben tomarse antes de inyectar la ITSC al paciente?
14. ¿Cuáles son las dosis de mantenimiento de ITSC de acuerdo a la presentación de los extractos alergénicos?
15. ¿Cuántos alergenos deben incluirse en un frasco de vacuna?
16. ¿Cuál es el volumen total de un frasco de vacuna?
17. ¿Cuáles diluyentes se usan para preparar un frasco de vacuna?
18. ¿Cuánto dura la fase de inducción de tolerancia de ITSC?
19. ¿Cuál es el esquema de dosis de la fase de inducción?
20. ¿Cuál es la frecuencia de las dosis de mantenimiento?
21. ¿Cuánto tiempo dura la fase de mantenimiento?
22. ¿Es recomendable el uso de vacuna bacteriana?
23. ¿Dónde debe aplicarse la vacuna de ITSC?
24. ¿A partir de qué edad se aplica la ITSL?
25. ¿Cuál será la dosis de mantenimiento probablemente eficaz en relación con la dosis de la ITSC?
26. ¿Con qué frecuencia se aplica la ITSL?
27. ¿Cuál es la duración mínima recomendable para ITSL?
28. ¿Cuál es el tratamiento de primera línea para una reacción adversa sistémica de la ITE?
29. ¿Cuál es el tratamiento para una reacción adversa local de la ITE?
30. ¿Cuáles son las características de los tres fármacos más usados para el tratamiento de reacciones adversas a la ITE?
31. ¿Cuál es el tratamiento de primera línea para una reacción adversa sistémica de la ITE?
32. ¿Cuál es el tratamiento para una reacción adversa local de la ITE?
33. ¿Cuáles son las características de los tres fármacos más usados para el tratamiento de reacciones adversas a la ITE?

1. Introducción

En México, la prevalencia de rinitis y asma alérgicas ha aumentado considerablemente en las últimas décadas, hasta llegar en algunos estados de la República Mexicana a niveles cercanos al diez por ciento para asma y arriba del quince por ciento para rinitis alérgica.[1,2] Esta tendencia se ha podido documentar a nivel mundial,[3,4] posicionando a las patologías alérgicas entre las primeras causas de morbilidad con un gran impacto en la salud pública.[5,6] Hasta la actualidad el único tratamiento causal de rinitis y asma alérgicas es la inmunoterapia específica con alergenos (ITE), tal como es reconocido por la Organización Mundial de la Salud desde la década pasada.[7]

1.1 Justificación

Últimamente se aumentado la necesidad de diseñar una guía nacional para la práctica clínica de ITE, debido a que la práctica de ITE en México varía en relación a otros países. Como consecuencia, los lineamientos estadounidenses y europeos para la práctica de inmunoterapia –de aquí en adelante indicadas como 'las guías internacionales'- aplican sólo parcialmente en México. Además los extractos alergénicos que se ocupan para las pruebas cutáneas y la ITE en México son diferentes a los usados en otras regiones.

1.2 Objetivo

Establecer recomendaciones y sugerencias para los aspectos básicos de la práctica clínica de las pruebas cutáneas con alergenos y de la ITE. Las recomendaciones y sugerencias tienen su fundamento en Medicina Basada en Evidencia y la opinión de alergólogos y expertos en el área, según el sistema GRADE (por sus siglas en Inglés *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). La implementación de esta guía contribuirá a disminuir la variabilidad de la práctica clínica en la aplicación de las pruebas cutáneas y la inmunoterapia con alergenos; estandarizar los procedimientos de pruebas cutáneas e inmunoterapia con alergenos; mejorar la atención de pacientes a quienes se aplican pruebas cutáneas e inmunoterapia; mejorar la eficiencia y efectividad de la atención médica que puede resultar en indicadores de resultado como son la disminución de la mortalidad y morbilidad de patologías alérgicas y en indicadores de proceso como son la disminución de ingresos hospitalarios y atención en urgencias por asma y mejoría en la calidad de vida del paciente alérgico.

1.3 Definición

La inmunoterapia específica con alergenos (ITE) está indicada en pacientes con alergia como causa de sus síntomas. Es el único tratamiento dirigido a la causa de las alergias, que consisten en una respuesta alterada del sistema inmune. La ITE, manejada de manera óptima, tiene la potencial de re-orientar a la respuesta inmunológica alérgica hacia una respuesta de protección, cambiando la producción de IgE específica por una síntesis de IgG_4 específica. Además tiene un efecto inmunorregulador y en pacientes con rinitis alérgica puede reducir la probabilidad de una evolución hacia asma. El médico especialista seleccionará cuáles alergenos incluirá en la inmunoterapia. Para esto necesita identificar los alergenos causantes, basándose en la historia clínica de cada paciente y la presencia de inmunoglobulina E (IgE) específica. La técnica por excelencia para detección de IgE específica son las pruebas cutáneas con alergenos. Por tal motivo ambos temas, pruebas cutáneas e inmunoterapia específicas con alergenos son el objeto de esta Guía.

1.4 Metodología

Las primeras guías de atención clínica se basaban primordialmente en la opinión de un grupo de expertos. Así se estableció el primer Consenso de Inmunoterapia en México en 1998 por Pedroza y colaboradores.[8] A partir de los años noventa las recomendaciones establecidas en las guías internacionales son basadas en evidencia, usando un sistema de letras A-D descrito por Shekelle y colaboradores,[9] para indicar mayor (A) a menor (D) calidad de la evidencia clínica. En este método la calidad de la evidencia científica (EBM: medicina basada en evidencia) determina directamente la fuerza de la recomendación. Este método fue usado para establecer guías clínicas durante más de una década y aún sigue aplicándose hasta la fecha, no obstante sus restricciones. La tercera revisión de los Parámetros

◊ **Tabla 1.1.** Evaluación de ensayos clínicos según el sistema GRADE: el puntaje depende del diseño del estudio y otros factores que pueden causar un aumento o una reducción del puntaje de calidad asignado.

Calidad de evidencia	Diseño del estudio	Reduzca puntos de calidad en caso de...	Aumente en caso de...
Alta (4)	Aleatorizado (4)	Limitaciones del estudio*	Efecto amplio***
Moderada (3)		- 1 Serias	+ 1 Amplio
Baja (2)	Observacional (2)	- 2 Muy serias	+ 2 Muy amplio
Muy baja (1)		Inconsistencia	
		- 1 Seria	Dosis-respuesta
		- 2 Muy seria	+ 1 Evidencia de gradiente
		Parámetros indirectos	
		- 1 Serios	Todos los factores que pudieran confundir...
		- 2 Muy serios	+ 1 Reducirán un efecto que sí se ha demostrado, o
		Imprecisión**	+ 1 Mostrarán un efecto espurio, cuando los resultados no muestran ningún efecto
		- 1 Seria	
		- 2 Muy seria	
		Sesgo de publicación	
		- 1 Seria	
		- 2 Muy seria	

* Generación adecuada de la secuencia, cegamiento de asignación del tratamiento, cegamiento de pacientes/personal tratante, alto porcentaje de abandono del estudio, interrupción del estudio antes de lo programado.

** Muestra reducida, eventos raros, amplios intervalos de confidencia.

*** Efecto amplio = riesgo relativo < 0.5 o diferencia de más de una desviaciónón estándar; efecto muy amplio = riesgo relativo< 0.2.[17]

[Adaptada y traducida desde: Brozek JL, Akl EA, Alonso-Coello P, Lang D, Jaeschke R, Williams JW, 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 May;64(5):669-77][11]

Prácticos de Inmunoterapia del Colegio y la Academia Americana de Alergia, Asma e Inmunología (ACAAI, AAAAI), fue basada en este método.[10] Probablemente el mayor inconveniente de EBM es que al emitir una recomendación no se toman en cuenta factores relacionados con el paciente, como son conveniencia para el paciente, preferencias y creencias culturales ni otros factores en relación con el tratamiento como son seguridad, posibles efectos adversos y costo del manejo.

En 2004, un grupo de trabajo formuló la primera propuesta para evaluar el manejo de los pacientes según un nuevo sistema: GRADE. En el enfoque GRADE nuevamente se da cierto lugar a la opinión y el criterio del experto para la interpretación de los datos científicos en un marco más amplio cultural y económico.[11] Primero se evalúa la calidad de la evidencia científica con un sistema transparente y bien estructurado que evolucionó a partir de los sistemas previos y aún guarda algunos de sus elementos (**Tabla 1.1**).[12] En un segundo paso, se toman en cuenta otros factores para finalmente llegar a dar una recomendación (**Figura 1.1**). Desde 2004, el sistema GRADE ha evolucionado hacia el más utilizado a nivel mundial para la formulación de recomendaciones de manejo de pacientes.[13] También en la recientemente publicada actualización de las guías internacionales para el tratamiento de la rinitis alérgica, *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma 2010*,[14] se aplicó el sistema GRADE.[15] A nivel nacional la guía del tratamiento del asma del Instituto Mexicano del Seguro Social ya en 2009 aplicó el sistema GRADE para llegar a sus recomendaciones del manejo del paciente asmático en el IMSS.[16]

La presente guía es el resultado de un esfuerzo entre alergólogos mexicanos a nivel nacional, que inició en septiembre de 2008 durante la Reunión Anual del Capítulo Noroeste del Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia (CMICA) en Hermosillo, Sonora, con la finalidad de desarrollar una guía mexicana de practica clínica de inmunoterapía (GMPCIT).

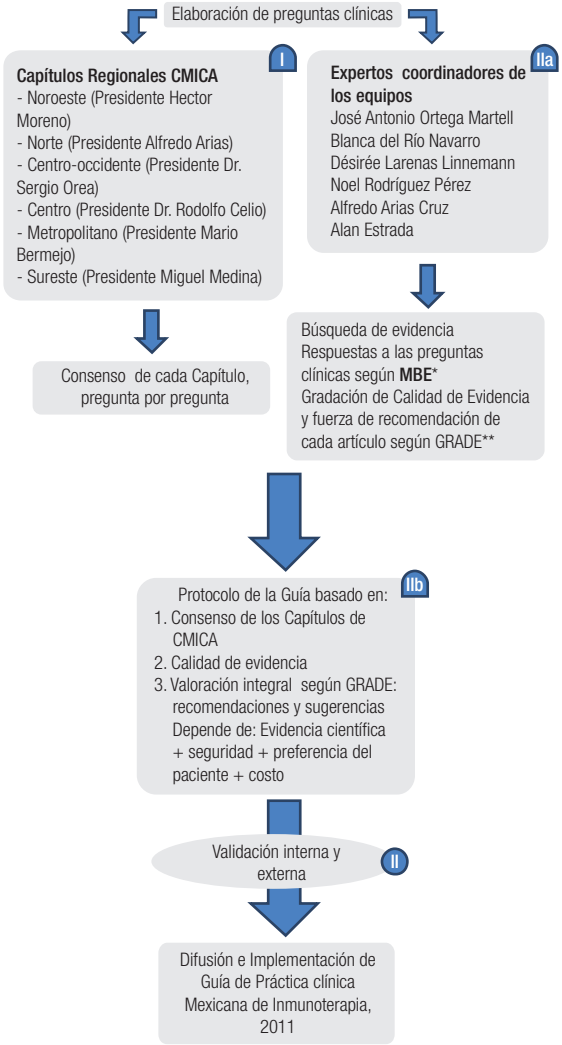
El desarrollo de la aquí presentada GMPCIT se llevó a cabo en tres etapas (**Figura 1.1**). En la primera etapa se averiguó la opinión de todos los alergólogos mexicanos acerca de ciertos aspectos primordiales en el área de pruebas cutáneas e inmunoterapia. Para este fin se formularon 33 **preguntas clínicas**, basándose en una encuesta nacional realizada unos dos años antes. Entre septiembre 2008 y febrero 2010 coordinadores de la

Guía visitaron a los seis Capítulos de CMICA, para obtener la opinión de los alergólogos colegiados durante sus sesiones mensuales, que fue exclusivamente dedicada a la Guía. Previa a esta sesión el presidente de cada Capítulo envió una invitación a los miembros con las preguntas a discutir durante la reunión, para facilitar una adecuada preparación de los miembros. Se les pidió responder a las preguntas basándose en lo publicado y además tomando en cuenta los limitantes y las situaciones peculiares de la práctica de alergia en nuestro medio. Durante la sesión el coordinador de la Guía planteó una por una las preguntas clínicas para obtener la opinión de los miembros del Capítulo, después de una discusión entre los miembros, sin la intervención del coordinador. Una vez obtenidas las respuestas de los seis capítulos, se reunierón todas las opiniones consensadas en un solo documento (**Figura 1.1, parte I**).

La segunda etapa del desarrollo de GMPCIT consistió en la parte de Medicina Basada en Evidencia. Las preguntas fueron divididas en seis secciones y cada sección fue coordinada por expertos, miembros colegiados de CMICA y COMPEDIA, que han mostrado especial interés en el área de inmunoterapia y han participado en estudios clínicos con pruebas cutáneas y/o inmunoterapia. Cada experto a su vez integró un equipo de colaboradores, quienes (**Figura 1.1, parte IIa**) realizaron una búsqueda de la literatura relacionada con las preguntas de su sección, usando como fuentes de la búsqueda *PubMed, Medline, Embase* y guías internacionales en el área de pruebas cutáneas e inmunoterapia. Las palabras clave usadas fueron *'Allergen immunotherapy'*, *'hyposensitization'*, *'desensitization'* aunadas a las palabras específicas en cada sección. Se seleccionaron especialmente los artículos de revisión de Cochrane y ensayos clínicos controlados. De cerca de mil artículos encontrados en la búsqueda, un total de siete fuentes documentales, cinco guías internacionales y 116 artículos de estudios primarios formaron la base de esta Guía. Los equipos de trabajo asignaron la calidad de evidencia científica a cada ensayo clínico, según los criterios del sistema GRADE (**Tabla 1.1**).

El siguiente paso fue ratificar la evidencia disponible que se pudiera encontrar para obtener la respuesta correcta a cada pregunta y el nivel de la calidad científica de esta evidencia. Finalmente cada uno de los seis grupos de trabajo entregó un capítulo para la Guía, conteniendo un breve resumen de la mejor evidencia que respondiera cada pregunta de su sección y ofreciera las recomendaciones y sugerencias correspondientes. Para recomendar o sugerir ciertas acciones los investigadores de GMPCIT se han basado en la evidencia científica, la opinión de consenso de los alergólogos mexicanos en la parte 1 y los otros parámetros del sistema GRADE (**Figura 1.1, parte IIb** y **Tabla 1.2**).

◊ **Figura 1.1.** Flujograma del desarrollo de la Guía Mexicana de Práctica Clínica de Inmunoterapia (GPCMIT).



* MBE = Medicina Basada en Evidencia

** GRADE = Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

◊ **Tabla 1.2.** Factores que determinan la fuerza de la recomendación en estas Guías (fuerte o débil) y la asignación correspondiente de 'recomendación' o 'sugerencia'.

Calidad de la evidencia	Otros aspectos: - Opinión consensada - Seguridad - Costo - Conveniencia para paciente	Fuerza de la recomendación	Recomendación o sugerencia
Calidad alta a moderada	Favorables	Fuerte	RECOMENDADO
	Con reserva*	Débil	Sugerencia
Calidad baja a muy baja	Muy favorables**	Fuerte	RECOMENDADO
	Favorables	Débil	Sugerencia
	Con reserva	No opinión	No opinión

* Por ejemplo: la seguridad del paciente se podría afectar (eventos adversos graves reportados), costo elevado, método de aplicación poco conveniente.

** Por ejemplo: mejora la seguridad del paciente, puede evitar desenlace fatal, aunque la evidencia científica es de calidad sub-óptima

La tercera etapa fue el periodo de las revisiones. Después de integrar las seis secciones entregadas por los equipos expertos en el primer borrador, se convocó a una reunión de expertos en la cual se revisó y corrigió todo el documento, incluyendo las recomendaciones y sugerencias. En las siguientes semanas las correcciones sugeridas fueron realizadas por los equipos. El borrador final se envió a múltiples alergólogos prominentes del país para su revisión, y -en caso necesario- corrección.

No obstante las más de mil quinientas publicaciones registradas en *PubMed* en el área de inmunoterapia con alergenos y con ello la validación de su eficacia y seguridad -confirmada en varios meta-análisis Cochrane- que nos permite establecer recomendaciones y sugerencias, la inmunoterapia con alergenos sigue siendo una combinación de ciencia y arte. No es de sorprender que un tratamiento inmunomodulador, a base de sustancias biológicas, que será aplicado a pacientes pediátricos y adultos con diferente nivel de gravedad de alergia, patologías alérgicas variadas y con diferente complejidad será prescrito basándose en reglas básicas, pero adecuado de manera individual. El criterio del médico especialista en ajustar la inmunoterapia en cada paciente, dictará el éxito o fracaso de este procedimiento.

La GMPCIT, ha sido validada internamente por los Colegios Mexicanos CMICA y COMPEDIA y tiene la validación externa de miembros de la Academia Nacional de Medicina.

Dado que el campo de la inmunoterapia se encuentra en continuo desarrollo, la vigencia de esta guía será de tres años. Se da la bienvenida a comentarios y sugerencias para tomar en cuenta en la próxima edición de las Guía.

2. Pruebas cutáneas con extractos alergénicos

Coordina: José Antonio Ortega-Martell
Co-autores: Rosa Elena Huerta-Hernández, Enna Cossío-Ochoa

Preguntas :

1. ¿Cuáles son los métodos para identificar una respuesta de hipersensibilidad mediada por IgE?
2. ¿Cuántos y cuáles son los alergenos que deben aplicarse en las pruebas cutáneas en México?
3. ¿Cuáles medicamentos, y cuánto tiempo deben suspenderse antes de aplicar las pruebas cutáneas?
4. ¿Cómo debe prepararse a un paciente para aplicarle pruebas cutáneas?
5. ¿Cómo deben registrarse los resultados de las pruebas cutáneas?
6. ¿Cómo se interpretan los resultados de las pruebas cutáneas?

2.1 Métodos para la detección de IgE específica de alergenos

La ITE está indicada en pacientes con alergia como causa de sus síntomas y es el único tratamiento causal. La ITE genera una respuesta específica,

mejorando los síntomas, causadas por los alergenos administrados en ella. El médico especialista seleccionará cuáles alergenos incluirá en la inmunoterapia. Para esto necesita identificar los alergenos causantes, basándose en la historia clínica de cada paciente y la presencia de inmunoglobulina E (IgE) específica, la cual puede ser mostrada por varias técnicas. A continuación se revisará la utilidad y el grado de recomendación de cada una de ellas.

a) La técnica recomendada para la detección de alergia es la prueba cutánea de punción (PCP). La prueba se realiza aplicando una pequeña cantidad de extracto alergénico glicerinado sobre la piel de los antebrazos o de la espalda del paciente. Mediante una pequeña punción con una aguja fina que atraviesa la gota hasta la parte superficial de la piel se logra la penetración de pequeñas cantidades de extracto alergénico justo debajo de la epidermis. Si existen células cebadas sensibilizadas con IgE específica en el tejido del paciente, la penetración del alergeno provocará la liberación de histamina, resultando en una respuesta de roncha y eritema. La lectura de los resultados de las PCP se hace quince o veinte minutos después, midiendo el promedio del tamaño de la roncha y del eritema. Es indispensable que el clínico encargado de realizar e interpretar las PCP, esté adecuadamente informado en relación a los factores que pueden alterar sus resultados; ver la sección 2.3. Las pruebas percutáneas de alergia son la técnica recomendada para demostrar una sensibilización alérgica, debido a un adecuado perfil de reproducibilidad, tiempo de realización, comodidad del paciente, seguridad y correlación con retos nasales y bronquiales[18,19] (calidad de evidencia alta).

b) En un paciente con una fuerte sospecha clínica de enfermedad mediada por IgE y PCP negativas, se pueden aplicar en forma complementaria las PCID (calidad de evidencia muy baja).

   Cuando se comparó la capacidad de predecir una respuesta positiva a una prueba de provocación nasal con polen de *Phleum pratense*- entre PCP (por método de punción múltiple) y las pruebas intradérmicas, la sensibilidad y especificidad de PCP fue de 87% y 86%, respectivamente (calidad de evidencia muy baja), mientras que la sensibilidad de las PCID fue de 93%; lo que aumentó en 6% la capacidad para predecir una prueba de provocación nasal positiva en el caso de PCID[20]. Sin embargo, no se describió si hubo diferencia significativa entre ambas técnicas. En otro estudio, Gungor y colaboradores, encontraron que las PCP tuvieron mayor sensibilidad que las PCID (85.3% *vs.* 79.4%) y especificidad (78.6% *vs.* 67.9%) para predecir una prueba de provocación nasal positiva para polen de *Ambrosia*[21] (calidad de evidencia muy baja) (NS). Del Río y colaboradores, encontraron en un estudio comparativo de PCP *vs.* PCID para demostrar sensibilización alérgica a *Dermatophagoides pt.* en población pediátrica mexicana de seis a 15 años de edad con rinitis y/o asma, que la sensibilidad de PCID fue mayor que PCP (100% *vs.* 92.5%, respectivamente) (calidad de evidencia muy baja),[22] con diferencia significativa entre ambas técnicas sólo para los ácaros del polvo doméstico y no para pólenes.

   Para el diagnóstico de hipersensibilidad al veneno de himenópteros, la PCID y está indicada en caso de una PCP negativa.[23,24] El uso de extractos dializados, disponibles en los Estados Unidos puede aumentar la sensibilidad de la prueba.[23] Al probar los venenos de varios insectos, se tiene que tomar en cuenta la reactividad cruzada que existe por la presencia de IgE específica contra ciertos epítopos de carbohidrados.[24]

   Así se puede concluir que la PCID es un recurso diagnóstico para la detección de hipersensibilidad al veneno de himenópteros. Sin embargo, para aero-alergenos únicamente en caso de que existiera una fuerte sospecha de alergia por historia clínica y una PCP con aeroalergenos negativa, una PCID podría aumentar la sensibilidad diagnóstica para este alergeno.

c) Considerar la medición de IgE sérica específica para alergenos (pruebas *in vitro*), como una metodología alternativa cuando no se pueda realizar un PCP, debido a que sus valores de especificidad son relativamente bajos. Por lo que se sugiere que los resultados de la medición de IgE sérica específica sean cuidadosamente valorados en función de los síntomas del paciente (2, nivel de evidencia bajo).

Se han desarrollado diversas técnicas *in vitro* para la medición de IgE específica: prueba radio-alergo-inmuno-adsorbente (*RAST, radio allergo sorbent test*), el ensayo por quimioluminiscencia (CLA, *chemiluminescent assay*) y el ensayo con polímero acarreador hidrofílico (CAP, *capsulated hydrophilic carrier polymer*). Al comparar la capacidad predictiva de CLA y CAP contra PCP en asma y/o rinoconjuntivitis alérgica (2, calidad de evidencia baja) diagnosticadas por historia clínica en adultos, la sensibilidad encontrada estuvo entre 67% y 100%, según el alergeno valorado; en tanto que la especificidad varió entre 36% y 81%, con una concordancia general entre PCP y CLA de 76% y entre PCP y CAP, de 67%; la concordancia entre ambas pruebas *in vitro* fue de 79%.[25] En otro estudio comparativo de PCP *vs.* IgE específica por Immuno-CAP con 53 aero-alergenos en 250 adultos con rinitis crónica, la concordancia general fue de 80.6% entre ambas pruebas, lo cual se considera satisfactorio (1, calidad de evidencia muy baja); sin embargo, no se calculó la correlación entre dichas pruebas.[26]

En una comparación de precisión y exactitud analítica de RAST modificado, sistema CAP y método Alastat, para cuantificar IgE específica, efectuada en seis laboratorios diferentes, se encontró que sólo la técnica CAP usada en dos laboratorios diferentes se acercó a los parámetros ideales esperados -coeficiente estandarizado de asa y coeficiente de variabilidad- (calidad de evidencia alta) y otro estudio concluyó que ambas técnicas, *ImmunoCAP* e *Immulite*, tienen validez interna, pero que los resultados de ambos ensayos no son intercambiables.[27]

Lo antes descrito, aunado al deficiente control de calidad en nuestro medio, explican la amplia variabilidad reportada entre las técnicas de medición de IgE específica. Los procedimientos *ImmunoCAP* e *Immulite* parecen tener la mejor calidad, pero por la diferencia en técnica sus resultados no son intercambiables. Por ende los resultados de la IgE específica de las pruebas *in vitro* deben ser evaluados cuidadosamente y siempre en relación con las condiciones clínicas de los pacientes.

d) Se carece de estudios clínicos que midan la respuesta a los retos nasales o bronquiales específicos como parámetro de eficacia primaria de la inmunoterapia subcutánea con alergenos. Las pruebas o retos de provocación específicas de órgano (nasal, bronquial, conjuntival o cutáneo) con alergenos se han utilizado cuando existe una discrepancia entre la historia clínica del paciente y las pruebas primarias de confirmación diagnóstica de alergia (PCP, PCID o medición *in vitro* de IgE), para documentar un cambio en la fisiología del órgano expuesto al alergeno sospechoso.(opinión de expertos). Sin embargo, se ha demostrado la utilidad de los retos de provocación nasal alergeno-específicos para identificar sensibilización local en pacientes con sospecha clínica de alergia pero con PCP e PCID negativas. Debido a la diversidad en la metodología implementada en los estudios, no se pueden realizar recomendaciones concluyentes al respecto.[28]

◊ Método recomendado para la detección de IgE específica

Se recomienda
- Demostrar la presencia de IgE específica mediante pruebas percutáneas (*prick* o punción). - Considerar que los resultados de pruebas *in vitro* realizados con diferentes técnicas no son equivalentes, cada método tiene su propio punto de corte. - Considerar que la sensibilidad y validez interna de las pruebas *in vitro* varían según la técnica usada, las más recomendables son *ImmunoCAP* e *Immulite*.
Se sugiere
- Especialmente en ácaros: en caso de un resultado negativo con la prueba de punción, considerar que el resultado positivo de una prueba intradérmica podría determinar si se incluirá el alergeno en la inmunoterapia, siempre y cuando la historia clínica sea congruente con este resultado. - Solamente cuando es imposible realizar las pruebas cutáneas, considerar el resultado positivo de una determinación de IgE específica *in vitro* para determinar cuáles alergenos se incluirán en la inmunoterapia, siempre y cuando la historia clínica sea congruente con este resultado. - En alergia a veneno de himenópteros: una PCP negativa y un resultado positivo en las pruebas *in vitro* aunado a un cuadro clínico altamente sugestivo es suficiente para iniciar inmunoterapia.

2.2 Alergenos a incluir en las pruebas cutáneas

De acuerdo con los resultados de la encuesta nacional sobre pruebas cutáneas e inmunoterapia,[29,30] (calidad de evidencia baja, según GRADE), los cinco alergenos a los que más frecuentemente positivos en la mayoría de los Servicios de Alergia encuestados en la república

mexicana son: *Dermatophagoides pteronyssinus* (68%), *Dermatophagoides farinae* (66%), *Fraxinus americana* (70%), *Cynodon dactylon* (80%), Cucaracha (53% mezcla de *Blatella germánica* y *Periplaneta americana*) y Gato (70% *Felis domesticus*). Sin embargo, en los estados del Norte de nuestro país, el mezquite (*Prosopis sp*) y el álamo (*Populus sp*) fueron los pólenes con mayor alergenicidad. En las guías de ACAAI y AAAAI[31] se sugiere que se seleccionen los alergenos relevantes en cada región de acuerdo a la presencia de ese alergeno en el medio ambiente, la positividad en las pruebas cutáneas y su correlación clínica.[10] Un estudio paneuropeo de pruebas cutáneas, apoyado por GA²LEN, (calidad de evidencia alta, según GRADE), demostró que no es necesario incluir un número muy grande de alergenos en las pruebas cutáneas.[32] Con un panel de siete alergenos se encontró una prueba cutánea positiva en 35% de los individuos. Agregando más alergenos este porcentaje sólo se aumentó hasta 37%.[33]

◊ Alergenos a incluir en las pruebas cutáneas

Se recomienda
- Incluir en la prueba cutánea los alergenos relevantes en cada región - Reducir el número de alergenos que se usa en la prueba cutánea, tomando en cuenta reacciones cruzadas y eliminando alergenos con poca presencia en cierta región incluir en las pruebas cutáneas que se realicen en toda la República Mexicana a *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae o una combinación de los dos*, *Cynodon dactylon*, cucaracha y gato ya que se ha demostrado buena correlación entre su presencia en el medio ambiente y la sensibilización en pacientes mexicanos con patología alérgica.
Se sugiere
- Incluir en las pruebas cutáneas que se realicen en la República Mexicana a *Fraxinus americana*, excepto para los estados del norte de la República, en donde se sugiere incluir mezquite (*Prosopis sp*) y el álamo (*Populus sp*).

2.3 Suspensión de medicamentos antes de realizar las pruebas cutáneas

De acuerdo con las recomendaciones de las guías conjuntas de AAAAI y ACAAI, y otros autores,[34,35] sobre el efecto supresor de pápula y eritema por antihistamínicos, se recomienda suspender clorfenamina, difenhidramina e hidroxizina, por lo menos siete días antes de realizar las pruebas cutáneas, para evitar interferencia con los resultados (nivel de evidencia III calidad de evidencia muy baja, según GRADE).[31,34,35] La misma recomendación es para los antihistamínicos de segunda generación cetirizina, fexofenadina y loratadina, (nivel de evidencia Ib, calidad de evidencia moderada según GRADE).[36]

Para los antidepresivos con efecto antihistamínico, como la doxepina y otros antidepresivos tricíclicos, la recomendación es suspenderlos 6 días antes.[37] (calidad de evidencia moderada, según GRADE). Respecto a los antihistamínicos antiH2 como la ranitidina, se recomienda suspenderlos un día antes, ya que el efecto supresor es menos intenso.[38] (calidad de evidencia moderada, según GRADE) Los antagonistas de leucotrienos como el montelukast y el zafirlukast, pueden continuar usándose, ya que no se ha encontrado que supriman la respuesta inmediata durante las pruebas cutáneas. (calidad de evidencia alta[39] y moderada,[40] según GRADE)

En relación al uso de esteroides, debe tomarse en cuenta el tiempo de uso, el tipo de esteroide usado y la vía de administración, ya que de acuerdo al estudio de Des Roches et al,[41] (calidad de evidencia moderada según GRADE), el uso de un ciclo corto de prednisona 30 mg por vía oral cada 24 horas durante una semana no afecta el resultado de las pruebas cutáneas; sin embargo el uso de esteroides por vía tópica cutánea sí puede suprimir hasta por tres semanas la reactividad de la piel en las pruebas[42] (calidad de evidencia moderada, según GRADE). Finalmente en el caso de anestésicos locales la combinación de lidocaína y prilocaína (Emla®), no afectó la formación de la pápula, aunque sí se retrasó o inclusive inhibió la aparición del eritema.[43] (calidad de evidencia moderada, según GRADE)

El antihistamínico doxepina, aplicado en forma tópica en la piel suprime la respuesta a histamina en las pruebas cutáneas durante menos de cinco horas[44] (calidad de evidencia baja, según GRADE), pero gotas oftálmicas de olopatadina 0.2% durante siete a 10 días, no suprimieron las PCP,[45] (calidad de evidencia moderada, según GRADE).

◊ Suspensión medicamentos antes de las pruebas cutáneas

Se recomienda
- Suspender antihistamínicos anti H1 de segunda generación siete días antes de realizar las pruebas cutáneas, así como los antidepresivos tricíclicos, los antiH2 un día antes. - No es necesario suspender los antagonistas de leucotrienos. - Evitar uso de esteroides tópicos tres semanas previas, en sitios donde se aplicarán las pruebas cutáneas - Si se aplican anestésicos locales no tomar en cuenta el eritema, sino solamente la pápula en la interpretación de los resultados.

Se sugiere
- Suspender antihistamínicos antiH1 de primera generación los siete días previos a las pruebas cutáneas.

2.4 Preparación antes de las pruebas cutáneas

De acuerdo con las guías estadounidenses y otros estudios (calidad de evidencia moderada), es obligatorio estabilizar sintomáticamente al paciente antes de aplicar las pruebas cutáneas, ya que la mayoría de los casos reportados de anafilaxia o descompensación grave ocurren en pacientes que no se encuentran estables en su enfermedad alérgica, especialmente asma[31,46,47]Aunque la evidencia no es de certeza, es recomendable practicar una flujometría en los asmáticos y la medición de la presión arterial en todos los pacientes que se pueda, para saber si el paciente se encuentra realmente estable. Además, tener un valor basal de presión arterial antes de las pruebas cutáneas puede ayudar a compararla con una cifra más baja en caso de presentar una reacción anafiláctica durante el procedimiento.

◊ Preparación antes de las pruebas cutáneas con alergenos

Se recomienda*
- Realizar las pruebas cutáneas cuando el paciente se encuentre estable, controlado, con síntomas mínimos de su proceso alérgico. - Utilizar medidas objetivas para definir el grado de estabilización o descompensación del proceso alérgico del paciente como la flujometría - Tener un valor basal de presión arterial.
Se sugiere
- Antes de realizar las pruebas cutáneas medir la presión arterial.

* Para elevar los puntos comentados en este inciso a nivel de recomendación, se ha dado un peso importante al aspecto de la seguridad y el costo reducido para su cumplimiento, no obstante la baja calidad de su evidencia.

2.5 Cómo registrar el resultado de las pruebas cutáneas

El reporte y la evaluación de las PCP a través de cruces (+, ++, +++, ++++) ha sido abandonado por la gran variabilidad que se ha encontrado entre diferentes revisores de la misma prueba,[48] (calidad de evidencia baja). La recomendación es medir en milímetros (mm) el diámetro mayor de la pápula y del eritema, o el diámetro promedio obtenido con la fórmula D + d /2 (diámetro mayor + diámetro perpendicular a éste entre 2).[49]

◊ Cómo registrar el resultado de las pruebas cutáneas

Se recomienda
Registrar los resultados de las pruebas cutáneas midiendo en milímetros el diámetro mayor de la pápula o el diámetro promedio de la pápula: D (mm) + d (mm) /2 (diámetro mayor + diámetro perpendicular a éste entre 2).
Se sugiere
También tomar en cuenta el diámetro del eritema.

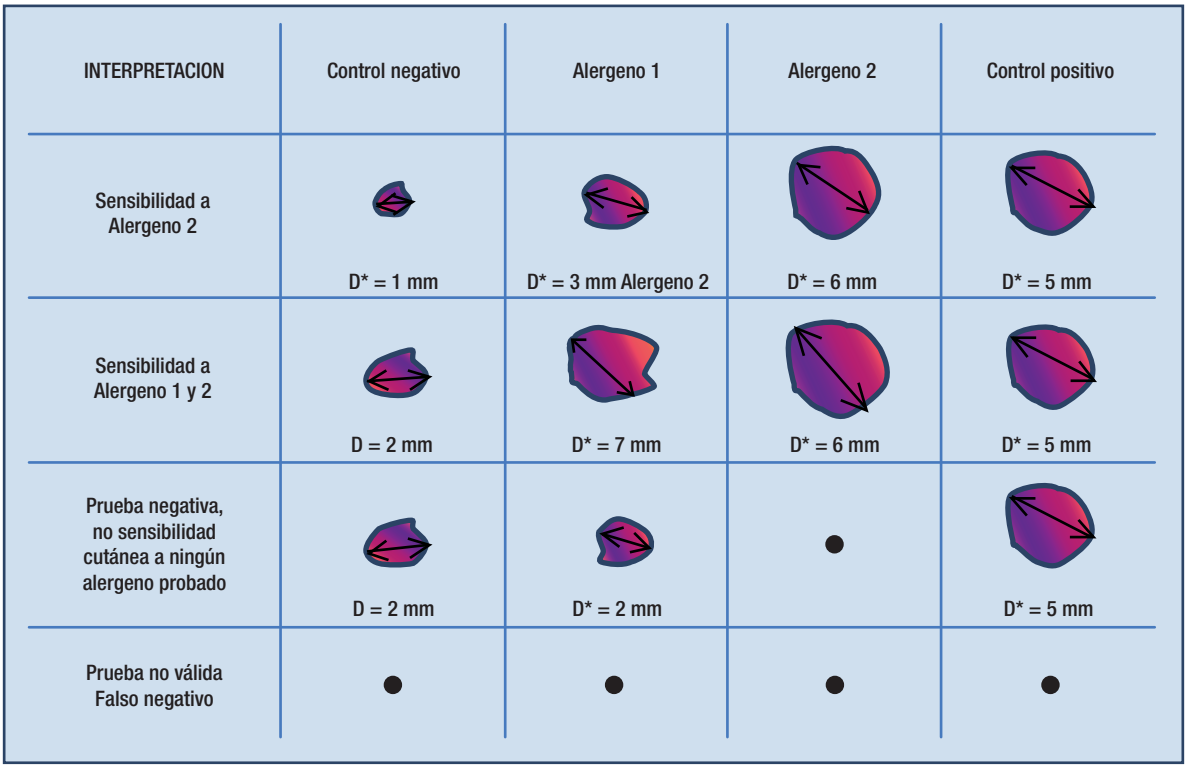
2.6 Cómo interpretar el resultado de una prueba cutánea por punción

En las pruebas cutáneas el resultado del control negativo muestra el tamaño de pápula generado por la punción de una solución con el diluyente (en pruebas cutáneas generalmente es glicerina al 50%). Para considerar un resultado como positivo la pápula resultante de la punción del extracto alergénico debe ser por lo menos 3 mm superior al diámetro mayor (D) de la pápula del control negativo (**Figura 2.1**).

Los dispositivos que produzcan una pápula de 3 mm o más en el control negativo, deben evitarse, o interpretarse con cautela para evitar falsos positivos.[50] Debido a que los estudios, que demuestran la eficacia de ITSC o ITSL, aplicaron como criterio de inclusión un diámetro de pápula ≥ 3 mm superior al control negativo, se recomienda usar este valor para considerar el resultado de una prueba positiva.[31, 51-54] Sin embargo cuando se utilizan extractos muy potentes, como son los pólenes de proveedores estadounidenses de 100 000 BAU/mL, 5 mm podría ser un valor más adecuado. En algunos estudios se ha demostrado que un diámetro mayor (D) superior de 5 mm a 6 mm correlaciona mejor con alergia clínica.[55,56]

El control positivo con histamina sirve para evitar pruebas falsas negativas y es de utilidad en caso que no se produzcan pápulas por cualquiera de los extractos alergénicos. Una prueba cutánea se considerará negativa cuando no se produzcan pápulas con un diámetro mayor de ≥ 3 mm superior al control negativo con alguno de los extractos alergénicos, pero sí con el control positivo. Sin embargo, una prueba no será válida cuando ni los extractos ni el control positivo generaron una pápula. La causa más frecuente de una prueba falsamente negativa es la ingesta de algún medicamento que inhibe la liberación de histamina.

◊ **Figura 2.1.** Interpretación del resultado de la prueba cutánea en diferentes escenarios. Sólo si el alergeno genera una pápula con diámetro mayor 3 mm superior al control negativo se considera el resultado positivo y se puede concluir que el paciente tiene sensibilidad cutánea a este alergeno.



◊ Interpretación de los resultados de las pruebas cutáneas por punción (PCP, prick)

Se recomienda
- No usar dispositivos o lancetas que causen una pápula mayor a 3 mm con el control negativo - Considerar como resultado positivo una pápula con un diámetro mayor de 3 mm superior al del diámetro mayor o promedio del control negativo - Considerar como falsa negativa una prueba sin respuesta, ni en la punción del control positivo.

2.7 Conclusiones

Las pruebas cutáneas son una herramienta útil para demostrar la presencia de anticuerpos IgE alergeno-específicos en la superficie de las células cebadas cutáneas de un paciente alérgico. De las pruebas al alcance del médico para la práctica diaria, las pruebas cutáneas se consideran el *estándar de oro*. El médico especialista en Alergia debe conocer muy bien los alergenos de mayor prevalencia en México e incluir los de su área geográfica en las pruebas cutáneas que aplique. Además, decidirá el momento adecuado para realizarlas, suspendiendo los medicamentos que puedan causar resultados falsos negativos, tener la dermatitis atópica bajo control y evaluar si el paciente se encuentra en condiciones estables para no aumentar el riesgo de descompensación durante el procedimiento. Finalmente debe hacer un análisis interpretativo del resultado de cada prueba en base a la historia clínica del paciente y los resultados de los controles positivo y negativo.

3. Indicaciones para la inmunoterapia específica con alergenos por vía subcutánea (ITSC)

Coordina: Blanca del Río-Navarro.
Co-autores: Dino R. Pietropalo-C, Emilia María Hidalgo-Castro, Hector Stone-Aguilar

Preguntas:

1. ¿Cuál es la eficacia de la ITSC?
2. ¿Cuáles son las indicaciones de la ITSC?
3. ¿Cuáles son las características de los pacientes alérgicos, en que la ITSC estará indicada?
4. ¿Cuáles son las contraindicaciones de la ITSC y sugerencias para aumentar su seguridad?
5. ¿A partir de qué edad se podría usar la ITSC?
6. ¿Hasta que edad es recomendable aplicar ITSC?

3.1 Eficacia de la Inmunoterapia con alergenos

Desde la descripción original de Noon y Freeman[57] en Europa en 1911 sobre una nueva forma de terapia con alergenos inyectados en pacientes con rinitis alérgica estacional (RAE) inducida por pólenes de pastos, hasta el presente la ITE, ha permanecido como la única terapia etiológica para las enfermedades alérgicas utilizada en todo el mundo, debido a la evidencia de su eficacia clínica acumulada hasta el momento.

Un aspecto que ha dificultado la evaluación de la eficacia clínica de la ITE es la alta heterogeneidad de los ensayos clínicos realizados para tal fin, haciendo difícil la extrapolación de los resultados en todas las situaciones clínicas.

Se han publicado varias guías sobre el uso de ITE en enfermedades alérgicas respiratorias por grupos de expertos de diferentes organizaciones internacionales.[7, 32, 58-62] Estas guías se basan en revisiones de la bibliografía publicada sobre el uso de ITE en rinitis alérgica y asma alérgica y se enfocan principalmente en su eficacia y seguridad.

También se han publicado al menos 2 meta-análisis respecto a ITSC: el primero por Abramson y colaboradores[63] en 2003, cuya actualización se publicó en 2010 y que confirma su eficacia en asma alérgica.[64] El segundo meta-análisis de Calderón y colaboradores,[65] en 2007, documentó su eficacia en RAE. Este meta-análisis fue actualizado en 2011 de forma más completa, pero sin cambiar sus conclusiones finales. Ambos meta-análisis utilizaron la metodología Cochrane.

Sin embargo, dos revisiones recientes hacen notar la falta de uniformidad y sobre todo el bajo número de pacientes incluidos en la mayoría de las series que fueron analizadas en estos meta-análisis.[66,67] Por esta razón los resultados de estas publicaciones iniciales deben tomarse con precaución.

El documento publicado por la iniciativa ARIA (*Allergic Rhinitis and its impact on Asthma*) en 2008,[68] en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS), le ha dado a la ITE el nivel I-A, el nivel más alto de evidencia de acuerdo al sistema de graduación de evidencia de Shekelle y colaboradores.[9]

Uno de los parámetros que más influyen en la eficacia de la ITSC en la práctica clínica es la dosis de los alergenos utilizados. La inmunoterapia con dosis bajas de alergenos ha demostrado ser inefectiva (calidad de evidencia alta).[69,70] Asimismo, dosis demasiado altas inducen frecuentemente reacciones adversas graves que imposibilitan su mantenimiento, siendo por tanto también inefectivas. Se ha podido establecer el rango de dosis óptima efectiva para la mayoría de los alergenos mayores responsables de las reacciones alérgicas respiratorias, basados en diversos estudios.[51,71-73] (variando de calidad de evidencia muy baja a alta) Se ha demostrado eficacia clínica con dosis que varían entre cinco a 20 mcg del alergeno mayor, por inyección aplicada en intervalos de cuatro a seis semanas. Son pocos los estudios en que ha podido demostrarse claramente que el efecto clínico de la ITSC es totalmente dependiente de la dosis: El extracto estandarizado de polen de *Phleum pratense*, en preparación de depósito, aplicado en dosis de dos y 20 mcg de Phl-p-5 en 347 pacientes, mostró reducción de los síntomas de RAE y del uso de medicamentos, que fue significativamente mayor con la dosis de 20 mcg (calidad de evidencia alta).[51] Con alergenos estandarizados de polen de *Ambrosía artemisiifolia* se obtuvo mejoría significativa con el uso de 7.2 mcg del alergeno mayor Amb-a-1 en pacientes adultos con rinoconjuntivitis y/o asma alérgicas[72] (calidad de evidencia baja). Al aplicar inmunoterapia específica con tres dosis de alergeno de gato, conteniendo 0.6, tres y 15 mcg Fel-d-1 en pacientes con alergia a gato (rinitis con o sin asma), se demostró claramente que la mejor respuesta fue con la dosis de 15 mcg valorada mediante reto nasal, IgG_4 alergeno-específica y pruebas cutáneas (calidad de evidencia moderada).[73] Se ha cuestionado que en este estudio no se usó un parámetro clínico como el puntaje de síntomas a la exposición, pero previamente se había demostrado que la dosis de 15 mcg de Fel-d-1reducía

de manera significativa el puntaje de síntomas con la exposición controlada del paciente en un cuarto de gatos (calidad de evidencia alta).[74]

Se ha demostrado eficacia clínica (reducción de escala de síntomas y reducción del uso de medicamentos) en general para la ITSC con extractos de pólenes de pastos, abedul, ambrosía y parietaria; ácaro del polvo casero; y epitelio de gato (calidad de evidencia de los estudios variando de baja a alta). **Ver Anexo 1.**

En los últimos años, los instrumentos de evaluación de calidad de vida, generales o específicos de enfermedades, han cobrado mayor importancia como medida final de eficacia para diversas intervenciones terapéuticas. Varios estudios han mostrado una mejoría significativa en los índices de calidad de vida con el uso de ITSC en enfermedades alérgicas respiratorias: En el estudio ya mencionado de Frew,[51] se aplicó el Cuestionario de Calidad de Vida para Rinoconjuntivitis (RQoLQ) de Juniper, demostrando una reducción de hasta 29% y de 32% del promedio de síntomas y del uso de medicamento, respectivamente, en el grupo de mejor respuesta. En 154 pacientes con rinitis alérgica con o sin asma, tratados con un extracto estandarizado alergoide de seis tipos de pólenes de pasto, se demostró una disminución de síntomas y medicamentos de 26.6% ($p < 0.026$) y 48.4% ($p < 0.018$) y mejoría de la calidad de vida al final del primer y segundo año del tratamiento, respectivamente (calidad de evidencia baja).[75]

En cuanto a la duración de la inmunoterapia, se debe de mantener el tiempo suficiente para obtener eficacia clínica a largo plazo, aún después de haber interrumpido el tratamiento. Un estudio retrospectivo en pacientes con alergia a ácaros demostró un efecto benéfico persistente en 45% de los pacientes a pesar de la suspensión de la inmunoterapia, relacionado a la duración total de la inmunoterapia ($p < 0.04$, calidad de evidencia moderada).[76] Durham confirmó el efecto sostenido a largo plazo de la ITSC en pacientes con alergia a pólenes de pasto (calidad de evidencia alta).[77] El estudio PAT[78] (Tratamiento Preventivo de la Alergia) en niños asmáticos que recibieron ITSC con pólenes de pastos o abedul por tres años, con seguimiento a los tres, cinco y diez años demostró una reducción significativa de síntomas oculares ($p < 0.05$) y nasales ($p < 0.05$) en el grupo de pacientes tratados *vs.* el grupo control hasta siete años después de la terminación de la ITSC (calidad de evidencia moderada).[78]

El mismo estudio PAT demostró el efecto preventivo de la inmunoterapia en el desarrollo de asma en niños con rinitis, alérgicos a pólenes ($p < 0.0075$) con un OR (Odds ratio) para no-asma de 4.6 con un intervalo de confidencialidad (CI 95% 1.5-13.7) a favor de la inmunoterapia específica.

Se han explorado nuevas formas de ITSC como alergenos obtenidos artificialmente con técnicas de ADN recombinante, llamados precisamente alergenos "recombinantes". La ITSC durante dieciocho meses con una mezcla de alergenos recombinantes de cinco pólenes de pasto, en pacientes con rinitis alérgica disminuyó de manera significativa los registros de síntomas ($p < 0.015$) y las respuestas *in vitro* (inducción de anticuerpos IgG_1 e IgG_4 específicas de alergenos). Sin embargo, un análisis final combinado del registro de síntomas y el uso de medicamentos, no alcanzó una diferencia estadística significativa, aunque hubo una diferencia evidente a favor de la inmunoterapia ($p < 0.051$).[79] En otro estudio de ITSC durante dos años con 134 pacientes alérgicos al polen de abedul, que comparó el alergeno mayor recombinante del abedul, Bet-v-1a, con un extracto comercial regular y otro extracto natural purificado de abedul, encontró respuestas favorables y significativas para las tres formas de IT comparadas con placebo, pero el mayor efecto benéfico fue con el alergeno recombinante, al menos por las dos temporadas siguientes de polinización (calidad de evidencia alta).[80]

Otro tipo de ITSC que se ha ensayado en los últimos años, consiste en el uso de alergoides combinados con nuevos tipo de adyuvantes, como el monofosforil lípido A (MPL). Al menos dos estudios con tres años de seguimiento pos-comercialización, uno con productos comerciales de alergoides, en esquemas ultra-cortos pre-estacionales en adultos y otro en 434 niños, mostraron una reducción significativa en el uso de medicamentos de 83% *vs.* 24% ($p < 0.0001$) a favor del grupo con tratamiento, sin reacciones adversas significativas (calidad de evidencia baja).[81,82]

Un estudio reciente de ITSC con un alergeno derivado de *Ambrosía* combinado con una molécula con secuencias inmuno-estimulatorias de oligo-DNA (ODN) con efecto agonista del Receptor Tipo *Toll 9* (TLR-9), en un grupo de 25 pacientes adultos con rinitis alérgica estacional por *Ambrosía* y seguimiento por dos años mostró buenos resultados en todos los desenlaces finales(calidad de

evidencia alta).[83] Otra forma de inmunoterapia subcutánea novedosa es el uso de alergenos combinados con un adyuvante formado por motivos CpG de oligo-DNA tipo A, que obtuvo resultados promisorios en un estudio abierto de Fase I/IIa en pacientes sensibles al ácaro.[84] Son necesarios estudios de Fase III para conocer la eficacia real de esta nueva forma de ITSC.

Finalmente también se han reportado resultados prometedores con una nueva vía de aplicación que permite reducir la dosis del alergeno marcadamente: la inmunoterapia intra-linfática, que en este momento aún se encuentra en fase de desarrollo (calidad de evidencia alta).[85]

3.2 Indicaciones de la inmunoterapia

a) La inmunoterapia subcutánea está indicada en pacientes con rinitis/rino-conjuntivitis alérgica a gato donde ha demostrado disminución en los síntomas nasales e incremento en los niveles de IgG4 alergeno específicos (calidad de evidencia moderada).[73,86] En pacientes con rinitis alérgica a pólenes de pastos la inmunoterapia subcutánea ha demostrado efectividad mejorando su calidad de vida (calidad evidencia moderada), al disminuir los síntomas nasales e incrementar los niveles de IgG4 alergeno específicos.[60] En pacientes con rino-conjuntivitis alérgica a pólenes de árboles se ha demostrado efectividad de la ITE subcutánea en la reducción de síntomas nasales y el uso de antihistamínicos antiH1[87] (calidad de evidencia moderada). Cuando un paciente con rinitis alérgica, es alérgico a los ácaros de polvo casero y se confirma que estos son la causa de su alergia, la inmunoterapia pueda estar indicada, pero sólo podemos sugerirla, ya que la calidad de evidencia es baja y los estudios con ITSC rara vez estudian pacientes únicamente con rinitis alérgica.

b) La inmunoterapia subcutánea está indicada en pacientes de seis a 14 años con asma leve[88] (calidad de evidencia alta) y en asmáticos de dos a seis años (calidad de evidencia baja). En este grupo de edad además se ha demostrado una disminución en el desarrollo de nuevas sensibilizaciones.[89] También se ha utilizado con éxito en adultos con asma moderada, logrando una reducción en la dosis de corticoesteroides inhalados de 90% a los tres años, contra 42% con placebo (p = 0.04)[90] (calidad de evidencia alta).

c) **Veneno 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) (calidad de evidencia baja, ver Anexo 1). En los Estados Unidos, también son candidatos a inmunoterapia los pacientes mayores de 16 años de edad con una reacción sistémica limitada a la piel.[91] No obstante que la mayoría de los estudios de eficacia presentan diferencias significativas a favor de la inmunoterapia, medidos, en la frecuencia de de reacciones sistémicas recurrentes, y en la calidad de vida,[92-98] éstos presentan entre sus limitaciones metodológicas, la escasa cantidad de pacientes, falta de cegamiento y aleatorización, y escasa definición de dosis de mantenimiento.

La dosis de mantenimiento sugerida es de 100 mcg de veneno (calidad de evidencia muy baja),[99] con aplicaciones cada uno a tres meses, ya que la efectividad de dosis cada seis meses se ha visto disminuida[100] (calidad de evidencia muy baja). En caso de recurrencia de reacciones sistémicas a la picadura de insectos en pacientes con inmunoterapia en fase de mantenimiento, podría considerase el incremento de la dosis para alcanzar protección (calidad de evidencia muy baja).[101]

Se ha observado que la inmunoterapia reduce las reacciones locales extensas a la picadura de insectos, particularmente en aquellos pacientes con riesgo alto (calidad de evidencia muy baja).[102] En cuanto al tiempo total de tratamiento con inmunoterapia, no existe un acuerdo absoluto. Sin embargo, debido al riesgo alto de recurrencia, se considera que no se debe suspender la inmunoterapia en los siguientes casos[91](recomendación de expertos mexicanos):

- Pacientes con historia de reacción casi fatal,
- Aquellos que presentaron una reacción sistémica a picadura durante el curso de la inmunoterapia,

- Aquellos que presentaron una reacción sistémica por la inmunoterapia,
- Sujetos con anafilaxia al veneno de abeja.

En cuanto a la duración de la protección inducida por la inmunoterapia, se ha descrito que en pacientes vacunados por al menos tres años, la mayoría presentó un riesgo disminuido de reacciones sistémicas, luego de un seguimiento promedio de 18.5 años.[103]

d) La ITE subcutánea ha sido utilizada en pacientes con dermatitis atópica, sensibilización a ácaros y concomitantemente rinitis y asma alérgicas. En estos casos sí se mostró efectividad, (dos estudios, uno con calidad de evidencia alta[104] y otro con calidad de evidencia baja),[105] pero un alto porcentaje abandonó el estudio por activación de la dermatitis. Por lo anterior se puede sugerir mantener su uso reservado, para únicamente casos muy seleccionados.

e) En los casos de alergia alimentaria, mediada por IgE, no es recomendable utilizar ITSC, debido a que puede causar reacciones anafilácticas (calidad de evidencia muy baja).[106] Sin embargo, en algunos pacientes se ha usado la inmunoterapia con Bet-v-1 para tratar el síndrome de alergia oral, lo que ha resultado en cierta tolerancia alimentaria (calidad de evidencia moderada). Varios estudios en adultos han evaluado la eficacia de la ITSC con Bet-v-1 y encontraron que en 87% de los pacientes se incrementó la tolerancia a la ingesta de manzana. Sin embargo, los resultados deben tomarse con cautela, debido a la variabilidad metodológica en el cegamiento, las dosis utilizadas y los tipos de reto en los estudios.[107-109] Además, parece ser que la tolerancia inducida es de menor duración que con la ITSC con aeroalergenos (calidad de evidencia muy baja).[110]

f) El uso de ITSC para urticaria es controvertido. No existe evidencia que respalde su uso en esta patología que puede tener múltiples mecanismos fisiopatológicos. La urticaria crónica habitualmente tiene un fondo autoinmune con la producción de auto-anticuerpos contra el receptor de alta afinidad de IgE o contra la región Fc de la IgE. En estos casos la ITE con alergenos no está indicada.[111] Sin embargo, existen casos anecdóticos exitosos del uso de ITSC en urticaria crónica alérgica, particularmente cuando hay otras enfermedades alérgicas en el mismo paciente. Al respecto, todos los colaboradores de esta guía unánimemente sugieren que el uso de ITSC en urticaria es 'a considerar'. Se requieren estudios clínicos para respaldar esta opinión consensada.

◊ Recomendaciones para indicar la inmunoterapia

Se recomienda utilizar ITSC en:
- Pacientes con rinitis y rino-conjuntivitis alérgicas provocadas por gatos, pólenes de pastos, malezas y árboles y cucarachas, ya que se ha demostrado una disminución de síntomas nasales, uso de antihistamínicos y mejoría en la calidad de vida. - Niños de seis a 14 años de edad con asma persistente leve y en adultos con asma persistente moderada. - Reacciones sistémicas por alergia al veneno de abejas y avispas, asociadas a síntomas cardiovasculares y respiratorios, demostrada por la presencia de IgE específica, mediante pruebas cutáneas o estudios in vitro, especialmente en personas con riesgo elevado de sufrir nuevas picaduras (apicultores, residencia en zonas de riesgo).*
Se sugiere
- Niños asmáticos de dos a seis años de edad, en quienes reduce nuevas sensibilizaciones.** - Pacientes con rinitis alérgica con sensibilización a ácaros del polvo casero (evidencia insuficiente). - Pacientes con dermatitis atópica sensibilizados a ácaros del polvo casero (evidencia insuficiente). - En ciertos pacientes con urticaria probablemente inducida por un mecanismo IgE-dependiente (Opinión consensada)

* En este caso el panel de expertos precisó hacer una recomendación a pesar de que la calidad de la evidencia es baja, debido a que los beneficios de la ITSC en estos pacientes son mayores que los probables riesgos.

** Debido a que la ITSL es más aceptada por los pacientes de esta edad, el grupo de expertos decidió proponer la ITSC sólo como "sugerencia"

3.3 Características de los pacientes, en quienes la ITSC está indicada, una vez identificados los alergenos causales.

Existen varias indicaciones para la inmunoterapia específica con alergenos. Aunque antes sólo se prescribía en pacientes con enfermedades alérgicas graves y falla al tratamiento farmacológico,[112] en los últimos años hay una tendencia a usar la ITE más tempranamente.[61]

Enseguida se dan las características clínicas para considerar la indicación de ITSC y su grado de evidencia:

a. En pacientes sin buen control de síntomas alérgicos con el uso único de medicamentos (Opinión consensada de expertos mexicanos).

b. En pacientes que presentan reacciones adversas a los medicamentos antialérgicos y antiinflamatorios usados para controlar sus alergias y que desean suspender su uso. (Opinión consensada de expertos mexicanos).
c. En pacientes con rinitis alérgica, para reducir el uso de antihistamínicos orales y oculares. (Calidad de evidencia alta).[113]
d. En pacientes con asma persistente moderada para favorecer la disminución del uso de esteroides inhalados. (Calidad de evidencia alta).[90]
e. En pacientes con rinitis alérgica y asma concomitante. (Calidad de evidencia moderada).[114]
f. En pacientes con rinitis alérgica estacional quienes presentan síntomas moderados a graves estacionales cada año. (Calidad de evidencia moderada).[115]
g. En niños con rinitis alérgica para prevenir el desarrollo de asma. (Calidad de evidencia moderada).[78,116] Estudios realizados en adultos con rinitis alérgica han demostrado también la efectividad de la ITE subcutánea para prevenir el desarrollo de asma. (Calidad de evidencia moderada).[117]
h. Cuando no se puede evitar la exposición a alergenos ambientales (Opinión de alergólogos Mexicanos y expertos).

◊ Características de los pacientes alérgicos en los cuales ITSC está indicada

Se recomienda indicar ITSC en un paciente alérgico diagnosticado por el especialista, que:
Tiene rinitis alérgica y se desea reducir el uso de antihistamínicos orales y oculares.
Tiene asma persistente moderada y se quiere disminuir el uso de esteroides inhalados
Tiene rinitis alérgica y asma asociadas
Tiene rinitis alérgica estacional moderada a grave cada año
Tiene rinitis alérgica (tanto niños y adultos), se desea disminuir la probabilidad de desarrollar asma
Se sugiere indicar ITSC en un paciente alérgico que:
No tiene buen control de su patología alérgica con el uso único de medicamentos
Presenta reacciones adversas a los medicamentos usados para el control de sus síntomas (antialérgicos o anti-inflamatorios),
Quiere suspender o reducir el uso de medicamentos.
No puede evitar la exposición a los alergenos ambientales.

3.4 Contraindicaciones para ITSC y sugerencias de seguridad

Se consideran como contraindicaciones relativas de la ITSC aquellas condiciones médicas que reducen la capacidad del paciente a sobrevivir a una reacción anafiláctica, como el embarazo, cardiopatías graves o asma grave mal controlada, o que dificultan la reversión de la anafilaxia (uso de β-bloqueadores). También se incluyen condiciones aún sin evidencia científica pero que posiblemente la ITSC alteraría el curso de la enfermedad de base: cáncer, inmunodeficiencias primarias o secundarias (incluyendo SIDA) y enfermedades autoinmunes.[49] Sin embargo, mediante el razonamiento médico se debe ponderar la relación riesgo/beneficio del uso de la ITSC en cada caso.

En el embarazo la ITSC puede ser continuada, pero usualmente no se recomienda iniciarla, ya que el riesgo de eventos adversos sistémicos es mayor cuando se aumenta la dosis[118] y por razones obvias debe evitarse el riesgo de inducir una reacción sistémica en una mujer embarazada (opinión de Consenso de Alergólogos y expertos Mexicanos).

En pacientes con asma grave no controlada, se deberá esperar a la estabilización clínica mediante medicamentos, para considerar el inicio de la ITSC.

Los adultos mayores frecuentemente tienen co-morbilidades o emplean medicamentos que pueden incrementar el riesgo de reacciones adversas con la ITSC, por lo cual se debe considerar el riesgo/beneficio en forma individual y evitar los β-bloqueadores antes de iniciar la ITE.

Sólo hay evidencia casuística del uso de ITSC en pacientes que toman β-bloqueadores.[119] Aunque no aumenta la frecuencia de eventos adversos, puede dificultar la respuesta al tratamiento de anafilaxia. La casuística publicada es acerca de reacciones adversas sistémicas con veneno de himenópteros.[120] Se sugiere en lo posible cambiar de anti-hipertensivo β-bloqueador antes de iniciar la ITE. Además se reporta un caso en México de un choque anafiláctico casi fatal en un paciente con una reacción adversa a ITE, posterior al cambio de anti-hipertensivo por su cardiólogo, sin aviso al médico tratante (comunicación personal, Álvaro Pedroza M.).

Referente al uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), existe poca evidencia. Algunos reportes de casos no muestran mayor incidencia de reacciones adversas serias con el uso de IECA,[121] en otros casos se ha observado que los IECA pueden exacerbar las reacciones adversas a la ITSC.[122]

◊ Contraindicaciones de la ITSC

Se recomienda
- Está contraindicada en la alergia alimentaria. - No usar ITSC en pacientes con cardiopatías no estables u otra patología sistémica grave que pudiera reducir la supervivencia a un choque anafiláctico - Está contraindicada en pacientes con asma grave no controlada.
Se sugiere usar ITSC con cautela:
- En pacientes que usan medicamentos β-bloqueadores e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) - Mantener la dosis de ITSC durante el embarazo, y no iniciarla durante el embarazo. - Considerar cuidadosamente la relación riesgo/beneficio de ITSC en cada paciente alérgico con cáncer, inmunodeficiencias primarias y secundarias, enfermedades autoinmunes y en adultos mayores (co-morbilidad y uso de β-bloqueadores).

3.5 ¿A partir de qué edad se puede usar ITSC?

Referente a la edad de inicio de ITSC, hay pocos estudios con calidad de la evidencia moderada y baja de ITSC en niños a partir de los dos años de edad,[89] la mayoría de estudios con calidad de evidencia alta son en mayores de seis años.[78,88,116]

◊ A partir de qué edad se puede usar ITSC

Se recomienda
- Indicar ITSC a partir de los seis años de edad - No indicar ITSC en menores de dos años de edad, debido a la falta de evidencia actual.
Se sugiere usar ITSC en pacientes
- Entre dos a seis años de edad.*

* No se considera recomendación, debido a que la evidencia actual es insuficiente y la vía de administración no es la preferida para niños.

4. Técnicas de aplicación de la ITSC y preparación del frasco de mantenimiento

Coordina: Désirée Larenas Linnemann

Preguntas:
1. ¿Cuáles medidas deben tomarse antes de inyectar la ITSC al paciente?
2. ¿Cuáles son las dosis de mantenimiento de ITSC de acuerdo a la presentación de los extractos alergénicos?
3. ¿Cuántos alergenos deben incluirse en un frasco de vacuna?
4. ¿Cuál es el volumen total de un frasco de vacuna?
5. ¿Cuáles diluyentes se usan para preparar un frasco de vacuna?

4.1 Cuidados previos a la aplicación de ITSC

Antes de aplicar la ITSC se deben atender dos puntos de seguridad importantes. Primero, se debe identificar adecuadamente el frasco o frascos de vacuna del paciente y, segundo, determinar la dosis correspondiente a administrar. Este último punto se relaciona directamente con la detección de eventuales factores del paciente que podrían influir en el riesgo de una reacción adversa.

Para la identificación correcta de cualquier sustancia que se aplicará a seres humanos, en este caso vacuna con alergenos, se necesitan dos identificadores, por ejemplo, el nombre del paciente y fecha nacimiento o el número de expediente.[123]

Diversas circunstancias pueden aumentar la frecuencia de reacciones adversas sistémicas por la inmunoterapia.[47,124] En caso de identificar un factor de riesgo de anafilaxia se debe reducir la dosis de la inmunoterapia o posponer su aplicación. La dosis de vacuna que se aplicará depende de algunos de los siguientes factores:

Posponer aplicación de IT:

1. Si el paciente cursa con asma no controlada o tuvo una hospitalización/atención en urgencias la semana anterior (Moderada calidad de evidencia –grado 3-, recomendación fuerte). Pacientes con asma no controlada tienen mayor riesgo de sufrir una reacción adversa fatal, según estudios con muestras grandes de pacientes con ITE.[46-47] Un procedimiento ambulatorio para evaluar la función respiratoria del paciente es la flujometría. Se recomienda aplicar la flujometría antes de la inyectar la vacuna y posponer la inyección si el PEF es menor de 80% del valor predicho o del mejor valor del paciente (opinión de Consenso de Alergólogos y expertos Mexicanos).
2. Si el paciente tiene una enfermedad febril o invalidante los últimos tres días (opinión de Consenso de Alergólogos y expertos Mexicanos: obligatorio).
3. Si el paciente recibirá una dosis del esquema de inmunización oficial el mismo día de la ITSC (opinión de Consenso de Alergólogos y expertos Mexicanos).
4. En caso de ITSL, si el paciente se sometió a un procedimiento dental o tiene lesiones abrasivas de la mucosa oral.

Se sugiere evaluar una reducción de la dosis programada:

1. Si durante la fase de inducción de tolerancia existe un intervalo mayor a 15 días (calidad de evidencia baja, sugerencia); (**Tabla 4.1**).
2. Si durante la fase de mantenimiento la aplicación previa fue hace más de ocho semanas (Baja calidad de evidencia, sugerencia); (**Tabla 4.1**).
3. Si el paciente cursa con una exacerbación leve-moderada de sus síntomas alérgicos.(Opinión de Consenso de Alergólogos y expertos Mexicanos: obligatorio).
4. Si el paciente ha tenido una reacción adversa sistémica con la aplicación previa. (Moderada calidad de evidencia, recomendación).
5. Si el paciente ha tenido varias reacciones adversas locales grandes (tamaño de la palma de la mano del paciente). Una reacción local grande única, no aumenta el riesgo de reacciones adversas sistémicas.(Moderada calidad de evidencia, recomendación).
6. Ajustar la dosis durante la época del año de exposición elevada a los alergenos a los que el paciente está sensibilizado (p.ej. la estación de ácaros al final de la temporada de lluvias o de pólenes, que varía según el polen). (Baja calidad de evidencia, sugerencia).

Antes de aplicar una inyección de inmunoterapia se recomienda tomar la presión arterial o por lo menos haber registrado un valor basal. En caso de anafilaxia, uno de los parámetros claves para el diagnóstico y para la evaluación de la gravedad es la reducción en la presión arterial. Esto sólo se puede documentar si se conoce la presión arterial que normalmente maneja el paciente.

Las reacciones adversas más graves a ITSC se presentan en la mayoría de los casos dentro de 30 minutos de aplicación, especialmente con los extractos acuosos.[125] (Moderada calidad de evidencia). Después de la aplicación de la inmunoterapia es recomendable que el paciente permanezca en la sala de espera al menos 30 minutos, para atender oportunamente reacciones adversas sistémicas (recomendado).

◊ Cuidados previos a la aplicación de ITSC

Es obligatorio
- Tener dos identificadores en el frasco de vacuna del paciente - No aplicar la vacuna si el paciente cursa con asma no controlada o si tuvo una hospitalización/atención en urgencias la semana anterior - Tener firmada la hoja de consentimiento informado (**Anexo 2**)

Se recomienda
- Tener un valor basal de la presión arterial del paciente antes de la aplicación de inmunoterapia - Usar un cuestionario estándar para detectar problemas de salud que pueden aumentar el riesgo de anafilaxia por la vacuna (**Anexo 3**) - Tener en observación al paciente mínimo 30 minutos después de la aplicación para detectar reacciones adversas. - Aplicar una flujometría al paciente asmático antes de la inyección de la vacuna
Se sugiere
Determinar la dosis de inmunoterapia que se aplica basándose en cinco puntos: - Fase de inmunoterapia del paciente (inducción de tolerancia o mantenimiento) - Estado de salud del paciente al momento de inyección - Tolerancia de la dosis previa - Intervalo desde la aplicación previa - Estación del año con aumento en exposición a polen/ácaros/hongo

4.2 Dosis de mantenimiento

Aunque la inmunoterapia es un tratamiento personalizado, en el cual la combinación de los alergenos a administrar y su dosis se ajustan a los síntomas y al grado de sensibilización del paciente, la eficacia de la inmunoterapia se aumenta con las dosis altas (calidad de evidencia alta);[126] lo cual ha sido confirmado en una revisión reciente de estudios de dosis-respuesta. (Calderon M y colaboradores, *EAACI Task Force Report on Dosing of*

◊ **Tabla 4.1.** Esquemas de ajuste de dosis de ITSC en la fase de inducción de tolerancia y la fase de mantenimiento.

Ajuste de dosis para aplicaciones tardías de ITSC		
Tiempo desde última aplicación		
< 14 días	< 2 semanas	Aumenta volumen normal, según esquema inducción
15-28 días	2-4 semanas	Repita última dosis
29-35 días	4-5 semanas	Reduzca volumen a dosis previa
36-42 días	5-6 semanas	Reduzca volumen a 2 dosis previas
43-49 días	6-7 semanas	Reduzca volumen a 3 dosis previas
50-56 días	7-8 semanas	Reduzca volumen a 4 dosis previas
> 56 días	> 8 semanas	Según opinión de alergólogos
Ajuste para inicio de un frasco nuevo (durante fase de mantenimiento)		
1a aplicación de un frasco nuevo	Reduzca volumen ya tolerado a la mitad	
Ajuste después de reacciones adversas sistémicas (fase de inducción ymantenimiento)		
RAS* leve	Reduzca volumen a dosis previa tolerada	
RAS moderada	Reduzca volumen diez veces de dosis previa (una dilución previa)	
RAS grave	Continuar lentamente o suspender según opinión alergólogo	

* RAS = Reacción Adversa Sistémica. Nota: El esquema sugerido de ajuste de dosis después de una interrupción en la aplicación de la inmunoterapia se base en un estudio retrospectivo estadounidense118y la opinión de expertos. Los especialistas en alergia mexicanos tendremos que probar este u otro esquema parecido y adaptarlo en caso necesario.

◊ **Tabla 4.2.** Dosis de mantenimiento probablemente efectiva, según procedencia de los extractos.

Procedencia extracto	Estandarización	Dosis MANTENIMIENTO, probablemente efectiva		Comentario
Europa	Estandarizado	0.3-0.8 mL directamente tomados desde el frasco de mantenimiento. 'Patient named product'		Ej. ALK, IPI-ASAC, Leti
	No estandarizado			Tomar en cuenta que al mezclar 2-3 (o más) alergenos automáticamente se diluyen.
Materia prima EEUU	No estandarizado	Dosis máxima tolerada. Aproximadamente aplica: Preparar frasco de mantenimiento tomando 0.05-0.2 mL de un extracto concentrado de 1:10 p/v, para aforar a 3 ml. De esto aplicar 0.5 mL		Allerquim, Allerstand
Mexicano	No estandarizado	Igual, pero tomando 0.1-0.5 mL del frasco concentrado 1:10 p/v.		Ej. Rocel, Allergomex
EEUU (recomendaciones según Parámetros Prácticos, 2011)[10]	Estandarizado	Dpt y Df	500-2000 AU	Probablemente la dosis óptima para IT esté más cerca de 100-500 AU, ya que las cifras de 500-2000 fueron extrapoladas de extractos europeos, sin tomar en cuenta diferencias en materia prima y adyuvantes.
		Gato (pelo piel)	1000-4000 BAU	
		Pastos	1000-4000 BAU	
		Cynodon	300-1500 BAU	
		Ambrosia	1000-4000 AU	
		Perro	¿? 15 mcg Can f 1	
		Polen	0.5 ml de 1:100 o 1:200 peso/vol	
		Hongos	Dosis máxima tolerada	
		Himenópteros	50-200 mcg*	

* En la inmunoterapia con veneno de himenópteros se debe administrar el veneno, no un extracto de cuerpo completo del insecto.

Immunotherapy, Allergy 2011, en prensa), Sin embargo, esta revisión concluye que cada producto debe demostrar su propia dosis óptima, ya que no se pueden extrapolar dosis del producto de un fabricante a otro. La recomendación de la dosis de mantenimiento, depende del extracto utilizado.[51,71,73,86,127-129] Otro hallazgo del estudio es que las dosis bajas de alergenos, no muestran mayor mejoría que el efecto placebo (que es alrededor del 30%). (Calidad de evidencia alta).

4.2.1 Extractos alergénicos en México

En México existen oficialmente tres diferentes grupos de proveedores de alergenos. Además se llegan a usar productos de un cuarto grupo [130]. Según su procedencia, cada grupo de alergenos tiene sus esquemas de dosificación y es importante respetar esto para alcanzar dosis más eficaces (**Tabla 4.2**)

Los extractos disponibles en México son los siguientes:

1. Extractos europeos estandarizados y no estandarizados
2. Extractos nacionales, importados como liofilizados desde Estados Unidos y acondicionados para su venta localmente, sin estandarización.
3. Extractos nacionales, fabricados con materia prima local, sin estandarización.
4. Extractos de proveedores estadounidenses: estandarizados y no estandarizados.

4.2.2 Dosis programada de mantenimiento para los extractos alergénicos

Para una adecuada dosificación es importante tomar en cuenta que los extractos alergénicos europeos son comercializados como *'patient named product'*, que significa que la dosis de mantenimiento se administra al paciente, sin diluir, desde el frasco de mantenimiento.[131]

Los extractos de los otros tres grupos, se venden como concentrados. En este caso deben diluirse para preparar el frasco de mantenimiento del paciente. La potencia de los frascos de los concentrados se expresa como *(Bioequivalent) Allergy unit* = (B)AU) por mililitro, como *Protein Nitrogen Units* (PNU) por mililitro o como gramo de liofilizado por 100 mL de diluyente (= peso/volumen, p/v, o por sus siglas en inglés w/v). Los extractos no estandarizados se comercializan como productos muy concentrados, 1:10 p/v, o medianamente concentrados, 1:100 p/v, indicando respectivamente la presencia de un gramo del extracto alergénico liofilizado aforado con disolvente hasta un total de 10 mL o 100 mL de volumen.

Frecuentemente se confunden estas expresiones de potencia, con diluciones que se hacen posteriormente desde el frasco concentrado, como son 1:10 volumen/volumen para indicar una dilución de 0.5 mL del concentrado en 4.5 mL del diluyente, 1:100 v/v para indicar una dilución de 0.05 mL del

◊ **Tabla 4.3.** Preparaciones de las diluciones de vacuna en concentración de mantenimiento.

Concentración final del frasco preparado vol/vol	Técnica de preparación del frasco			
	Frasco original, del cual se tomará la dosis vol/vol	Volumen (mL) a diluir del frasco original	Diluyente por agregar (mL)	Volumen Final (mL)
1:1	1:1	5.0	0.0	5.0
1:10	1:1	0.5	4.5	5.0
1:100	1:10	0.5	4.5	5.0
1:1,000	1:100	0.5	4.5	5.0
En pacientes altamente sensibles: agregar una dilución extra:				
1:10,000	1:1,000	0.5	4.5	5.0

concentrado en 4.95 mL del diluyente, etc. Las indicaciones para dosis en la **Tabla** de los extractos no estandarizados son en p/v (**Tabla 4.3**), para las recomendaciones de las dosis de mantenimiento programadas.

En inmunoterapia, lo ideal es utilizar alergenos estandarizados para asegurar la concentración del alergeno mayor.[132] Con estos extractos la mejoría clínica con la ITE está ampliamente documentada (ver sección 3.1 y 3.2); el efecto a largo plazo se consigue con mayor probabilidad con dosis y un tiempo de administración adecuados. Algunos proveedores estadounidenses y europeos específican la cantidad del alergeno mayor en microgramos por mililitro en su correspondencia con el cliente. Debido a la variedad en métodos para determinar la cantidad de alergeno mayor, estos datos no se pueden usar para comparar dosis entre diferentes proveedores.[131]

4.2.3 Dosis programada de mantenimiento y dosis máxima terapéutica

La dosis de mantenimiento programada es aquella que ha mostrado eficacia clínica en estudios controlados (**Tabla 4.2**). Sin embargo, no todos los pacientes toleran las dosis programadas. Así la dosis de mantenimiento debe ser la dosis máxima terapéutica de cada alergeno para obtener mejoría clínica del paciente, sin que presente reacciones adversas *sistémicas*; ésta debe ser personalizada, indicada y supervisada por médicos alergólogos. Las dosis máximas terapéuticas frecuentemente causan reacciones adversas locales leves.

En los pacientes con reacciones locales y/o sistémicas es más difícil alcanzar concentraciones altas. En aquellos pacientes con reacciones adversas sistémicas (RAS) frecuentes con dosis menores a la terapéutica, debemos alcanzar la máxima dosis tolerada.

◊ Dosis de mantenimiento de inmunoterapia subcutánea

Al preparar el frasco de mantenimiento del paciente, se recomienda
- Tomar en cuenta que los extractos estandarizados tienen menos fluctuación de potencia lote a lote, y por tanto son más seguros para la ITSC. - Tomar en cuenta que los extractos se diluyen al combinar varios alergenos en un frasco. - En caso de reacciones sistémicas debe reducirse la dosis programada hasta encontrar la dosis máxima terapéutica (aquella con mejoría clínica, pero sin reacciones adversas sistémicas).
Se recomiendan las siguientes dosis de mantenimiento para ITSC
- En caso de usar extractos europeos: Seguir las instrucciones del proveedor para definir la dosis de mantenimiento para el paciente.
Se sugieren las siguientes dosis de mantenimiento para ITSC
- En caso de usar extractos no estandarizados (importados o mexicanos), vea las dosis sugeridas en la **Tabla 4.2.** Tomar en cuenta que los extractos importados y acondicionados en México para su venta, generalmente tienen una potencia mayor y por ende el volumen del extracto concentrado que se agrega al frasco de vacuna es menor que con los extractos nacionales.[133] - En caso de usar extractos estadounidenses, ver la **Tabla 4.2** con las dosis probablemente efectivas, según los Parámetros Prácticos estadounidenses de Inmunoterapia.[10] Para la dosis de los ácaros de polvo casero, Ver el comentario de la **Tabla**.

4.3 Número máximo de alergenos en un frasco

Una inmunoterapia eficaz necesita que una cantidad adecuada de alergeno sea administrada al paciente. Al mezclar 10 alergenos en un solo frasco, se diluyen entre ellos. Esto se puede evitar al usar frascos muy concentrados desde los cuales se prepara la vacuna (es decir frascos 1:10 p/v). (Calidad de evidencia alta). Existe controversia en cuanto al uso de mezclas de alergenos de un mismo grupo, como mezcla de pastos, mezcla de árboles, etc., tanto para pruebas cutáneas como para inmunoterapia. Generalmente se prefiere probar los alergenos individualmente después de un resultado positivo en la PCP con una mezcla, para dar una inmunoterapia dirigida. Con ello se evitarán la administración de alergenos a los cuales el paciente no haya presentado sensibilidad y también el aumento innecesario del número de determinantes alergénicos en la ITE (comentario sin recomendación específica, no consenso).

Hay otro factor que limita el número de alergenos que se deben incluir en un frasco de vacuna. Un alergeno único en un frasco de mantenimiento

genera una buena respuesta inmunológica y reduce la reactividad en pruebas de reto postratamiento. Sin embargo, la misma cantidad del alergeno junto con otros nueve alergenos, sólo logra cambiar ligeramente los parámetros inmunológicos y no mejora la prueba de reto.[134] (Calidad de evidencia moderada). Una posible explicación es que las células dendríticas tienen una capacidad limitada de procesamiento de alergenos. Generalmente se reduce el número de alergenos a administrar en la inmunoterapia, al tomar en cuenta los cruces alergénicos entre los extractos.[135]

Finalmente, existe una última regla para la mezcla adecuada de los alergenos: extractos con alto contenido de proteasas, como la cucaracha y los hongos, degradan alergenos con pocas proteasas, especialmente las gramíneas. (Calidad de evidencia alta).[136]

En conclusión, se sugiere que no se mezclan más de cuatro a cinco alergenos en un frasco de mantenimiento. Además no es recomendable combinar extractos con alta y baja cantidad de proteasas. Si se necesita administrar más alergenos o alergenos de alta y baja cantidad de proteasas, se prepararán en dos frascos y se aplicarán en jeringas diferentes, en lugares separados.

◊ Número máximo de alergenos en un solo frasco

Se recomienda
- No combinar alergenos de baja cantidad de proteasas con alergenos con alta cantidad
Se sugiere
- No mezclar más de cuatro a cinco alergenos en un solo frasco - En caso de incluir más alergenos o hacer combinaciones no recomendadas (extractos con alta y baja cantidad de proteasas): preparar dos frascos y aplicar con jeringas diferentes.

4.4 Volumen total de un frasco

Los frascos de la fase de inducción de tolerancia generalmente no deben tener más de 3 a 4 mL de volumen. Con una a dos aplicaciones semanales de dosis en incrementos de 0.05 mL, 0.1 mL, 0.2 mL, etc., hasta 0.5 mL el volumen que se ocupará es de sólo 1.55 mL. Para no prolongar innecesariamente esta fase, después de llegar a 0.5 mL se puede seguir con el próximo frasco más concentrado. Por razones prácticas y logísticas en clínicas del sector salud el médico, se puede ver obligado a modificar este concepto.

Los frascos de la fase de mantenimiento podrían tener un volumen mayor, porque durante el mantenimiento no se pasa al siguiente frasco más potente, porque se aplican dosis de la misma concentración. Sin embargo, aquí la limitante es la estabilidad del extracto de mantenimiento. Después de varias semanas o meses ciertos alergenos se fijan al cristal del frasco, lo que reduce su concentración en la mezcla,[137] (Esch R, Plunkett G, datos no publicados). En consecuencia, es preferible preparar frascos de ITSC que duren máximo seis meses. En la **Tabla 4.3** se presenta un ejemplo para preparar los frascos.

◊ Volumen del frasco

Se sugiere
- Los frascos de la fase de inducción de tolerancia tengan un volumen máximo de 3-4 mL - Los frascos de la fase de mantenimiento tengan un volumen máximo de 5 mL y una caducidad no mayor a seis meses.

4.5 ¿Cuál diluyente usar para preparar el frasco de vacuna del paciente?

Existen datos en ensayos de laboratorio que muestran que extractos muy diluidos se adhieren al cristal del frasco, eliminándoles casi por completo de la solución. Esto se observa desde la dilución 1:100, pero es más marcado desde 1:1000 v/v, en adelante.[137] Esta reducción de la potencia se puede inhibir casi por completo agregando una proteína a la mezcla, como la albúmina humana. Sin embargo, en México, aún es difícil conseguirla.

Estas son observaciones en ensayos en laboratorio, que falta confirmar en pruebas biológicas en humanos, pero podrían explicar el por qué un frasco nuevo tiene más probabilidad de causar reacciones adversas.

◊ Diluyente a usar para preparar la vacuna de ITSC

Se sugiere
- Usar solución salina fenolada con albúmina humana 0.3% como diluyente, sobre todo para los frascos más diluidos de la fase de inducción a la tolerancia. (Importante: no usar albúmina bovina, ya que puede sensibilizar) - Tener cuidado especial al iniciar un frasco nuevo, aún si su preparación fue idéntica al frasco previo. - Descartar los frascos de ITSC de mantenimiento con caducidad hasta seis a ocho meses después de preparados.

5. Dosificación y esquemas de aplicación de la Inmunoterapia Subcutánea

Coordina: Noel Rodríguez Pérez
Co-autores: Maria de Jesús Ambriz Moreno, Joel Oyoqui Flores, Carlos Baez Loyola

Preguntas:
1. ¿Cuánto dura la fase de inducción de tolerancia de ITSC?
2. ¿Cuál es el esquema de dosis de la fase de inducción?
3. ¿Cuál es la frecuencia de las dosis de mantenimiento?
4. ¿Cuánto tiempo dura la fase de mantenimiento?
5. ¿Es recomendable el uso de vacuna bacteriana?
6. ¿Dónde debe aplicarse la vacuna de ITSC?

5.1 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.[10,62,138]

5.1.1 Fase de inducción de tolerancia: duración

La inmunoterapia subcutánea clásica tiene dos fases de aplicación: la fase de inducción de tolerancia (tres a seis meses) y la de mantenimiento (tres a seis 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,[139] se recomienda que la fase de inducción dure entre tres a seis meses, dependiendo de la sensibilidad del paciente. Ver la sección 5.2, para la duración de la fase de mantenimiento. (Por consenso de expertos mexicanos).

5.1.2 Fase de inducción de tolerancia: esquema de aumento de dosis

La fase de inducción de tolerancia sirve para aplicar dosis gradualmente mayores del alergeno hasta alcanzar la dosis programada -o en su defecto la dosis máxima terapéutica-. Es recomendable que la dosis inicial de la inmunoterapia sea 10 000 (diez mil) veces menor a la dosis de mantenimiento programada. (Por consenso de expertos mexicanos). Así la concentración del frasco de inicio en la fase de inducción de tolerancia debe ser aproximadamente 1:1000 v/v a partir de la concentración de mantenimiento programada, aplicando 0.05 mL como volumen inicial y 0.5 mL como volumen final (**Tabla 4.3**).

◊ **Tabla 5.1.** Esquema semanal de inmunoterapia en fase de inducción de tolerancia.

Dilución, Volumen/volumen	Volumen en mL
1:1,000	0.05, 0.10, 0.20, 0.30, 0.40, 0.50
1:100	0.05, 0.10, 0.20, 0.30, 0.40, 0.50
1:10	0.05, 0.10, 0.20, 0.30, 0.40, 0.50
Concentración de mantenimiento	0.05, 0.10, 0.20, 0.30, 0.40, 0.50

La frecuencia de aplicación durante la fase de inducción es de una a dos veces por semana, con diferencia mínima de dos días. Se aplicarán de cuatro a seis dosis por cada concentración, incrementando el volumen de la aplicación desde 0.05 mL hasta 0.5 mL con incrementos de 0.05-0.1 mL por dosis, de acuerdo a la sensibilidad y tolerancia del paciente. En pacientes altamente sensibles se puede reducir diez veces la dosis inicial. La **Tabla 5.1**, muestra una propuesta de esquema de aplicación.

5.1.3 Modificaciones en las dosis

No se cuenta con lineamientos para la reducción de la dosis posterior a una RAS . En la práctica generalmente se reduce a la dosis previa tolerada, después de una reacción sistémica leve o a una concentración previa –es decir reducir la dosis 10 veces después de una RAS moderada. Después de una RAS grave se debe descontinuar la ITSC o continuarla con mucha cautela, ya que el riesgo de una nueva RS es mayor.[47]

Cuando el intervalo de administración de la ITSC ha sido prolongado -sobre todo en la fase de inducción - es recomendable disminuir la concentración particularmente en los pacientes con riesgo alto de RAS (**Tabla 4.1**).[49,118]

En algunas clínicas se recomienda que en pacientes altamente sensibles, se disminuya la dosis en la ITSC cuando estén expuestos a un ambiente con concentraciones altas del alergeno administrado, cursen con asma no controlada o tengan exacerbaciones de sus síntomas alérgicos y/o asmáticos.

◊ Esquemas de aplicación en la fase de inducción de ITSC

Se recomienda
- Iniciar con una dosis aproximadamente 10 000 veces más baja que la dosis de mantenimiento programada - Una duración de tres a seis meses - Aplicar una a dos veces por semana.
Se sugiere
- Usar una serie de cuatro diluciones seriadas de 1:10 a partir del frasco con la concentración de mantenimiento.* - Aplicar de cada concentración cuatro a seis dosis, aumentando el volumen de aplicación** - Un esquema de ajuste de dosis para aplicaciones tardías, frascos nuevos y después de reacciones adversas sistémicas***

* Ver la Tabla 4.3, ** Ver la Tabla 5.1, *** Ver la Tabla 4.1.

Consideramos conveniente realizar estudios en México que corroboren las recomendaciones hechas en esta Guía.

5.2 Fase de mantenimiento: ¿Cuándo suspender la Inmunoterapia?

Un aspecto de la inmunoterapia específica sin evidencia clara para todos los alergenos es la referente a su duración óptima, es decir, cuándo debemos suspenderla en los pacientes que han tenido una respuesta favorable al tratamiento.

Los lineamientos y revisiones que se han publicado del tema[7,60,112,126,140,141] todos proponen un término de tres a cinco años de duración, con una mayor tendencia hacia los cinco años. Las conclusiones están basadas en pocas publicaciones directamente relacionadas con este aspecto a partir de estudios de eficacia y seguimiento de ITSC (calidad de evidencia alta). El primer punto a considerar es la evaluación de la eficacia, dado que se trata de un procedimiento terapéutico con beneficios clínicos a corto y largo plazo. Actualmente sólo contamos con marcadores indirectos (*surrogate markers*), varios de ellos subjetivos, acerca de la eficacia del tratamiento durante su aplicación y su efecto benéfico después de suspenderlo.

Aunque algunos parámetros como los niveles séricos de IgG_4, IgE total y específica y la reactividad cutánea alergeno-específica se asocian con la respuesta favorable a la inmunoterapia,[142] la correlación no es absoluta ni constante. Por ahora el mejor marcador indirecto es un ensayo que mide la función de la IgG_4 específica, el análisis FAB (*Facilitated Antigen Binding*),[139,143,144] pero aún no es un ensayo comercial. La monitorización de la eficacia se basa en la evaluación clínica individualizada, tomando en cuenta que existe el efecto placebo, que en estudios clínicos es alrededor de 35%.

Además de considerar los beneficios clínicos de la ITSC se debe dar mayor objetividad a la valoración de cada caso con el uso de escalas de síntomas, consumo de medicamentos o pruebas de función respiratoria.[71,145,146]

La eficacia a largo plazo de la inmunoterapia específica se ha documentado con estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo en anafilaxia por himenópteros, rinitis alérgica y asma alérgica, en niños y adultos y para diversos tipos de aeroalergenos.[77,78,89,147-151] Sin embargo, casi todos estos estudios se han diseñado para documentar la eficacia terapéutica del procedimiento y no para determinar el momento de suspender el tratamiento. Por otra parte, si además de los efectos terapéuticos de corto y mediano plazo, consideramos la prevención del asma en pacientes con rinitis alérgica, la disminución de nuevas sensibilizaciones y la persistencia del efecto terapéutico aún después de la discontinuación,[78] resulta aún más difícil asegurar de manera categórica en qué momento debe suspenderse la inmunoterapia.[152]

En un ensayo clínico controlado con ITSC con *Phleum pratense* durante tres a cuatro años, Durham y colaboradores no observaron diferencia en la escala de síntomas, en el uso de medicamentos y en las pruebas de reto entre el grupo que continuó tres años más con ITSC y el grupo que la había suspendido.[77]A un grupo de pacientes con buena respuesta a la ITSC con *Dermatophagoides pteronyssinus* por uno a cuatro años se les siguió por tres años más evaluando los síntomas y pruebas de función pulmonar, se observó que 45% de los pacientes no recayeron y a mayor tiempo de inmunoterapia fue menor la frecuencia de recaídas.[89] Una inmunoterapia con alergenos más complejos, como los ácaros, puede necesitar más de tres años para lograr su eficacia. (Opinión de expertos mexicanos).

En la ITSC por alergia a veneno de himenópteros hay una mayor cantidad de estudios controlados,[153-159] quizás porque la condición clínica de estos pacientes es diferente a la de enfermos con alergia de las vías respiratorias y se vuelve un modelo más reproducible aunque sea una entidad menos frecuente: se administra como monoterapia, se dispone de alergenos estandarizados aplicados en dosis precisas, es más accesible el seguimiento clínico y para-clínico y no hay patología inflamatoria

subyacente porque no hay exposición frecuente, como con los aero-alergenos.

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. Se ha descrito que hasta 15% de los pacientes pueden recaer en un plazo de 10 años luego de suspender la inmunoterapia y en dos de los estudios[153,156] no se demuestra que cinco años sean mejor que tres; sin embargo en los pacientes que reciben inmunoterapia por más tiempo, las recaídas suelen ser leves, rara vez graves y los pacientes que siguen presentando reacción ante la re-exposición son con mayor frecuencia, los que tuvieron menos tiempo de tratamiento.[153-156]

Por otra parte las pruebas cutáneas no han sido útiles para predecir la persistencia de la protección, pues algunos pacientes con reactividad cutánea negativa volvían a experimentar reacciones sistémicas con la re-exposición. Más bien la IgE específica podría ser de mayor utilidad, pues no se han observado recaídas en pacientes con niveles no detectables.[156,158] Recientemente se ha descrito que la relación de IgE específica/IgE sérica total tiene una mejor correlación con la mejoría clínica por ITE,[142] pero se desconoce su utilidad para valorar el momento adecuado de suspensión del tratamiento. Finalmente, se ha descrito que la frecuencia de recaídas y reacciones sistémicas son más frecuentes en los pacientes con historia de reacciones graves antes del tratamiento, en quienes tuvieron alguna reacción sistémica durante la inmunoterapia, en los alérgicos a abejas y en quienes estuvieron menos de cinco años en tratamiento.

En conclusión, no es posible proponer un tiempo fijo para la administración de la ITSC. Un periodo de tres a cinco años, probablemente entre más prolongado mejor, parece brindar el máximo de los beneficios terapéuticos documentados para la inmunoterapia y el momento de su suspensión debe ser individualizado de acuerdo a parámetros clínicos y para-clínicos.

◊ Fase de mantenimiento: ¿Cuándo interrumpir la inmunoterapia?

Se recomienda
- Aplicar la ITSC con pólenes por lo menos durante tres años - Aplicar la ITSC con veneno de himenópteros por lo menos durante cinco años, si el paciente no ha presentado anafilaxia durante el tratamiento - Aplicar la ITSC con veneno de himenópteros sin suspenderla, si durante el periodo de mantenimiento el paciente presenta una reacción anafiláctica por inmunoterapia o por una picadura del insecto responsable.

Se sugiere
- Aplicar la ITSC con otros alergenos inhalables por lo menos durante tres a cinco años, considerando que una inmunoterapia con alergenos más complejos, como los ácaros, pueda necesitar más de tres años para su eficacia (Opinión de expertos mexicanos). - Determinar la duración de la inmunoterapia con veneno de himenópteros -especialmente abeja- de manera individual por el médico tratante y el paciente evaluando el riesgo-beneficio de descontinuarla.

5.3 Uso de Inmunoterapia con vacuna bacteriana

Los resultados de varios estudios muestran que la inmunoterapia a base de lisados bacterianos tiene un efecto inmuno-modulador que se ha relacionado a una reducción del número y severidad de infecciones respiratorias y un aumento en la eficacia de la inmunoterapia específica con *Dermatophagoides* (2B) y pólenes cuando se utiliza conjuntamente con productos derivados de bacterias (2A).

5.3.1 Antecedentes del uso de la vacuna bacteriana

Hace varias décadas, la inmunoterapia con productos bacterianos, mezcla de bacterias muertas, fue una práctica generalizada, basada en referencias de experiencia personal de eficacia.[160]

Actualmente este procedimiento es poco aceptado y utilizado, especialmente en países del hemisferio norte. No se recomienda su uso en las guías de inmunoterapia estadounidenses, debido a la falta de evidencia de su eficacia.[161] Sin embargo, varios alergólogos experimentados sí la siguen usando (comunicación personal de proveedor de alergenos en EEUU). Además, en los últimos años se ha renovado el interés por la inmunoterapia con productos bacterianos, especialmente por vía oral.

La inflamación persistente de las vías respiratorias tiene una alta morbilidad e incluso puede conducir a la incapacidad, especialmente en asma y rinosinusitis crónica. En estas patologías los linfocitos Th2, cuya estimulación resulta en una respuesta alérgica, y las enterotoxinas de *S. aureus*, que funcionan como super-antígenos, juegan un papel importante.[162,163]

Un área de investigación actualmente activa y muy productiva es la utilidad de bacterias y productos bacterianos para la modulación de la inflamación alérgica y en asma. Estas estrategias utilizan como blanco a los receptores tipo Toll (*Toll-Like Receptors*, TLR), que al estimularse con sus ligandos emiten una señal que induce una respuesta Th1, diferente de la respuesta alérgica Th2.

Los ligandos de los TLR son productos bacterianos, como por ejemplo el ADN y los ribosomas. Se está estudiando la utilidad de los ligandos TLR solos o unidos a alergenos, en varios ensayos con resultados alentadores.[164,165] En Europa se comercializa un producto para inmunoterapia que combina alergenos con Mono-fosforil Lípido A (MPL, Pollinex Quattro®, Allergy Therapeutics).

El sistema inmune inmaduro del recién nacido esta prediseñado para una respuesta dominada por un fenotipo Th2.[166] La estimulación natural adecuada con productos microbianos, especialmente durante el primer año de vida favorece la maduración de la respuesta inmune con predominio de respuestas dependientes de células Th1.[167] Los TLR desempeñan un papel fundamental en la respuesta inmune innata, donde el sistema inmunológico inmaduro del recién nacido no tiene memoria para su defensa. Los TLR reconocen una gran variedad de microbios. Los componentes microbianos estimulan diferentes TLR localizados en la mayoría de las células involucradas con la respuesta inmune inmediata como neutrófilos, linfocitos T efectores, células *Natural Killer* y células dendríticas que son presentadoras de antígenos.[168] Estas células incrementan su número de acuerdo a la maduración del sistema inmune en los primeros años de vida.[169]

5.3.2 Estudios clínicos con productos bacterianos como adyuvante de inmunoterapia con alergenos

En estudios clínicos, el uso de BCG como adyuvante de inmunoterapia específica sólo resultó en un aumento en la producción de IL-12, sin beneficio clínico.[170,171] Sin embargo, en los últimos años se han utilizado con éxito vacunas que contienen moléculas inmuno-estimulantes, derivadas del ADN bacteriano (CpG, ISS, LPS, MPL) y que son los ligandos de TLR4 (LPS) o TLR9 (CpG, ISS). El uso de inmunoterapia específica con alergenos en combinación con estas sustancias o fusionada a ellas aumenta su eficacia,[83,172-173] (calidad de evidencia alta) sin causar problemas de seguridad[174] (calidad de evidencia moderada).

Recientemente, se demostró en un ensayo clínico controlado durante un año con 73 pacientes entre seis a 50 años de edad, una reducción en la frecuencia de los eventos adversos y en los niveles de IgE-Dpt específica en los pacientes que recibieron vacuna bacteriana (extractos bacterianos de vías respiratorias mixtos = BVRM) (p = 0.005) y Dpt + BVRM (p = 0.001). Sin embargo, no se observó diferencia significativa en la mejoría de síntomas entre los grupos, ya que también el grupo placebo demostró una reducción similar de síntomas, (calidad de evidencia baja).[175]

Los estudios analizados para esta Guía documentan que los lisados bacterianos son fuertes inductores de una respuesta inmune específica contra infecciones bacterianas.[176] En estudios clínicos de tratamiento con productos bacterianos, en niños y adultos, se ha observado una tendencia a la reducción de la frecuencia y duración de infecciones, reducción del uso de antibióticos, mejoría de síntomas y en la calidad de vida de los pacientes con diversas enfermedades, incluyendo rinitis alérgica y asma. Con el fin de contar con información confiable de la inmunoterapia con productos bacterianos, es necesario desarrollar estudios con mejor diseño en términos de cegamiento y asignación aleatoria, tamaño de la muestra y adecuada selección de los pacientes.[32]

◊ Uso de vacunas bacterianas en inmunoterapia específica con alergenos*

Se recomienda
- Considerar el uso de productos bacterianos en pacientes con enfermedades alérgicas e infecciones recurrentes, para reducir la frecuencia de infecciones.
Se sugiere
- Considerar el uso de productos bacterianos en conjunto con alergenos en la inmunoterapia, para reducir sus efectos adversos y aumentar su impacto sobre el sistema inmune.

* Comentario: La calidad de evidencia para sostener un aumento en la eficacia de la ITE con productos bacterianos es aún incompleta y baja (bacterias completas)-moderada(productos de ADN bacteriana - CpG, ISS, LPS-).

5.4 Lugar de la aplicación de ITSC

5.4.1 Reacciones adversas de la ITSC a nivel internacional

Se encuentra bien documentada la eficacia de la inmunoterapia, sin embargo puede causar reacciones adversas locales y sistémicas de grado variable. La aplicación de la ITSC se relaciona con una mortalidad muy baja por anafilaxia. Con base en lo anterior, se recomienda que la ITSC se aplique en el consultorio del médico. En algunos casos no habrá otra opción que aplicarla en el domicilio del paciente, con indicaciones claras y la firma de carta de consentimiento bajo información.

La prevalencia de reacciones adversas locales extensas (RALext) por ITSC está entre 26% y 86%.[177] (Calidad de evidencia baja). Los primeros informes mostraron que las RALext no son predictivas de una reacción sistémica.[178] (Calidad de

evidencia baja). Sin embargo, RALext repetidas, sí parecen aumentar el riesgo de una reacción adversa sistémica. En un estudio retrospectivo se encontró una frecuencia de reacciones sistémicas cuatro veces mayor en pacientes con RALext repetidas, que los controles pareados sin RALext.[179] (Calidad de evidencia moderada).

5.4.2 Eventos adversos con inmunoterapia: Datos mexicanos

En un estudio retrospectivo en México en mayores de cinco años se señalaron reacciones sistémicas por inmunoterapia y pruebas cutáneas en uno de cada 57 pacientes,[180] (calidad de evidencia moderada) y una reacción sistémica leve en 254 pacientes[181] (calidad de evidencia moderada). En todos estos casos, las reacciones sistémicas se presentaron los primeros 30 minutos posteriores a la aplicación de los alergenos. Con los resultados de una encuesta nacional se estimó una frecuencia de casos casi fatales en México de 0.005 por consultorio, que se estima en 1.5 casos al año en todo el país.[182]

5.4.3 Seguridad de ITSC en consultorio de otro médico o domicilio del paciente

En una serie muy extensa, se aplicaron 748 431 dosis en el consultorio del alergólogo tratante, 789 837 dosis en el consultorio de otros médicos y 2 006 335 dosis por el paciente o un familiar en su domicilio. Del total de 3 554 603 dosis aplicadas, hubo un caso fatal en el consultorio de un médico general, sin describir la aplicación de epinefrina. Los autores no informan de la frecuencia de reacciones sistémicas no fatales.[183] En este reporte hubo una muerte por cada 2 900 000 dosis aplicadas en la casa de los pacientes, que resulta menor a otros estudios donde aplicaron la vacuna en el consultorio del médico.[46,184]

Si un paciente se refiere a otro alergólogo no debería implicar un aumento en el riesgo de reacciones anafilácticas, siempre y cuando se notifique en forma clara y completa el esquema de ITE utilizado. Lo anterior difícilmente sucede en la práctica, y el especialista debe decidir si continuar la inmunoterapia sin cambios o verificar la sensibilidad del paciente y aplicar un nuevo esquema de inmunoterapia (opinión de expertos).

◊ Lugar de la aplicación de la inmunoterapia

Es obligatorio
- Firmar la carta de consentimiento bajo información. - Se exija carta de consentimiento firmado. (Anexo 2)
Se recomienda
- Aplicar la ITSC en el consultorio del médico tratante, si esto es posible - Observar al paciente en el consultorio al menos 30 minutos después de la inyección.
Se sugiere
- Si por razones logísticas no se puede aplicar la ITSC en consultorio del médico tratante, aplicarla otra unidad médica o eventualmente en el domicilio del paciente. En este caso: - Se dan indicaciones escritas precisas y claras de: - El esquema de aplicación Reglas de seguridad (no aplicar con fiebre, exacerbación, ejercicio físico recién, etc.) - Las reacciones adversas que se puedan presentar - Cómo actuar en caso que se presente una de ellas o en caso de emergencias.

6. Inmunoterapia específica con alergenos por vía sublingual (ITSL)

Coordina: Alfredo Arias-Cruz
Co-autores: Sandra Nora González-Díaz, Alejandra Macías-Weinmann, María del Carmen Zárate-Hernández, Marisol Belinda Treviño-Salinas

Preguntas:
Indicaciones para la ITSL
1. ¿A partir de qué edad se aplica la ITSL?
2. ¿Cuál será la dosis de mantenimiento probablemente eficaz en relación con la dosis de la ITSC?
3. ¿Con qué frecuencia se aplica la ITSL?
4. ¿Cuál es la duración mínima recomendable para ITSL?
5. ¿Dónde se aplica la ITSL?

6.1 Indicaciones para la inmunoterapia sublingual con alergenos

En forma similar a lo que ocurre con la inmunoterapia subcutánea con alergenos, la inmunoterapia sublingual puede ser considerada como una opción terapéutica en pacientes con síntomas de enfermedad alérgica en quienes se demuestre la existencia de sensibilización a alergenos clínicamente relevantes.

Las guías de tratamiento propuestas por ARIA (siglas en inglés de Rinitis Alérgica y su Impacto en el Asma), aceptan a la ITSL como una alternativa a la ITSC para el tratamiento de

la rinitis alérgica tanto en niños como en adultos.[68] Por otro lado, aunque en la actualidad los parámetros para la práctica de la inmunoterapia con alergenos en los Estados Unidos de América establecen que en ese país, la eficacia y seguridad de la ITSL se considera aún en estudio, reconocen también que existe evidencia científica sobre su eficacia en el tratamiento de la rinitis alérgica y el asma alérgica en niños y adultos.[49]

Si bien la eficacia terapéutica de la ITSL ha sido evaluada principalmente en pacientes con manifestaciones alérgicas respiratorias (rinitis o asma), existen diversos estudios clínicos en los que se ha investigado su posible utilidad en el tratamiento de otros padecimientos alérgicos.[61]

Al igual que lo que ocurre en la indicación de la ITSC, la ITSL deberá ser considerada sólo si existe una evidencia clara de relación entre la aparición de síntomas y la exposición a alergenos a los cuales el paciente esté sensibilizado.[61]

La mayor parte de los estudios clínicos en los que ha sido evaluada la eficacia de la ITSL en padecimientos alérgicos respiratorios han sido realizados utilizando extractos alergénicos de pólenes (principalmente de pastos) y de ácaros de polvo de casa (*Dermatophagoides pteronyssinus*).[49,61]

6.1.1 ITSL en el tratamiento de la rinitis alérgica

La mayoría de los estudios clínicos publicados en los que se ha evaluado la eficacia de la ITSL han sido conducidos en pacientes con rinitis o rinitis y asma, tanto en niños como en adultos.[61] En 2005 se publicó el primer meta-análisis sobre el uso de ITSL en rinitis alérgica, en el cual incluyeron 22 estudios con 979 pacientes y se observó que la ITSL fue significativamente más efectiva que el placebo.[185] En 2010, el mismo grupo de trabajo publicó una actualización del meta-análisis, con un aumento considerable del número de pacientes, y se confirmó la eficacia de la ITSL.[186] Otro meta-análisis realizado en el sub-grupo de niños de cuatro a ocho años de edad, con rinitis, en el cual se incluyeron 10 estudios (484 pacientes), demostró eficacia significativa de la ITSL comparada con placebo, evaluada mediante puntaje de síntomas y uso de medicamentos de rescate.[187] En un meta-análisis más reciente, realizado con la finalidad de evaluar la eficacia de la ITSL con alergenos de pastos en pacientes con rinitis alérgica estacional, se analizaron 19 ensayos clínicos con un total de 2971 pacientes, niños y adultos, y encontraron que la ITSL fue superior al placebo en el control de síntomas y en la reducción del uso de medicamentos, con un mayor beneficio clínico en adultos.[188] Aunque los meta-análisis comentados incluyeron ensayos clínicos metodológicamente buenos, en general los estudios analizados fueron muy heterogéneos, por lo que sólo proveen evidencia sugestiva.[67] Al evaluar la respuesta a la ITSL en pacientes con rinitis alérgica, se ha encontrado que su eficacia es dependiente de la dosis.[52,189-190] Por otro lado, algunos estudios han sugerido que la ITSL puede prevenir el riesgo de nuevas sensibilizaciones y reducir el desarrollo de asma en niños con rinitis alérgica.[191-194]

6.1.2 ITSL en el tratamiento del asma

Diversos estudios han mostrado que la ITSL es eficaz en el tratamiento del asma alérgica. En un meta-análisis en el que se evaluó la eficacia de la ITSL en niños asmáticos, se encontró que en nueve estudios que incluyeron 441 niños, se reportó una reducción en el puntaje de síntomas y en el uso de medicamento de rescate en los niños que recibieron ITSL, la mayoría con extracto de ácaros de polvo casero, en comparación con los que recibieron placebo.[195] En otro meta-análisis, se evaluaron 25 estudios, algunos de ellos abiertos, en adultos y en niños asmáticos. En este meta-análisis se demostró que la ITSL tuvo un efecto estadísticamente significativo en la reducción del uso de medicamentos de rescate, función pulmonar y mejoría global del asma,[196] aunque también este meta-análisis tiene sus debilidades.[197]

6.1.3 ITSL en el tratamiento de otras enfermedades alérgicas

Algunos estudios han sugerido que la ITSL podría ser de utilidad en el tratamiento de la dermatitis atópica (leve a moderada),[198] alergia a alimentos,[199] alergia a látex[200,201] y reacciones locales grandes por veneno de himenópteros.[202] Los ensayos clínicos que se han realizado con estas indicaciones tienen buen diseño, pero considerando que aún son pocos, actualmente todavía se considera el uso de la ITSL en el tratamiento de estas enfermedades como experimental.[61]

6.1.4 Consideraciones especiales

Antes de la indicación de la ITSL, deberá evaluarse la capacidad del paciente para la adecuada administración de las dosis de los extractos alergénicos.

Mucho se ha discutido acerca de la necesidad de mantener las gotas en el lecho sublingual durante dos minutos. Esto será difícil de cumplir para preescolares. Allam y colaboradores, comprobaron con biopsias de diversos lugares de la cavidad oral, que la relación células dendríticas/células cebadas (relacionadas con eficacia y eventos adversos, respectivamente) es aún mejor en otras localidades intra-orales y óptimo en el vestíbulo (calidad de evidencia moderada). Esto aunado al hecho de que la ITSL es espesa, dado que su diluyente contiene 50% glicerina y la eficacia demostrado a partir de dos,[203] tres[204] y cuatro años,[205](calidad de evidencia desde baja a moderada) el 'no deglutir por dos minutos' no parece ser una indicación rígida. Es recomendable no beber, comer o lavarse los dientes durante los diez minutos siguientes a la aplicación, para facilitar la permanencia de los alergenos *in situ*.

Tomando en cuenta que tanto la ITSC como la ITSL han mostrado ser eficaces en el tratamiento de la rinitis y el asma alérgicas, ambas formas de inmunoterapia pueden ser consideradas dentro del plan de tratamiento para los pacientes pediátricos o adultos que sufren de estos padecimientos. La elección de una u otra forma de inmunoterapia deberá realizarse en el contexto de cada caso en particular, analizando en conjunto con el paciente (y los padres del paciente en los casos de menores de edad), factores tales como la forma de administración, el lugar recomendado para la administración, el riesgo de reacciones adversas, los costos y la factibilidad de apego al tratamiento.[138]

La ITSL puede ser considerada como alternativa de tratamiento en pacientes que han presentado reacciones sistémicas con la administración de ITSC o cuando el paciente rechaza recibir las inyecciones de extractos alergénicos de la ITSC.

◊ Indicaciones de la inmunoterapia específica con alergenos por vía sublingual

Se recomienda
- Considerar la ITSL como alternativa a la ITSC en niños y adultos con rinitis alérgica y/o asma alérgica, en quienes esté indicada la inmunoterapia específica con alergenos (ver capítulo 2), con sensibilización a pólenes y/o ácaros de polvo de casa, y que: -- a juicio del médico especialista tratante, tengan un mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas sistémicas por la administración de ITSC; -- han presentado reacciones adversas sistémicas con ITSC; -- rechazan el tratamiento con inyecciones pero aceptan la vía sublingual

Se sugiere
- Considerar la indicación de ITSL en casos selectos de pacientes con alergia a alimentos, dermatitis atópica (con sensibilización a aero-alergenos), alergia a látex o reacciones locales grandes por picadura de himenópteros, en quienes, a juicio del médico especialista, pudiera conseguirse un beneficio clínicamente significativo, adicional al obtenido sólo con los tratamientos convencionales actualmente recomendados.

6.2 Uso de ITSL en relación a la edad de los pacientes

Debido principalmente a que las inyecciones repetidas de la ITSC suelen ser una experiencia traumática en los primeros años de vida, además de la dificultad de los niños pre-escolares para expresar claramente síntomas relacionados con reacciones adversas sistémicas, la ITSC no es comúnmente recomendada para los menores de cinco años. Debido a que la ITSL ha mostrado ser eficaz y segura en niños de mayor edad y adolescentes con rinitis alérgica y/o asma, se ha sugerido a la ITSL como una alternativa para el tratamiento específico de enfermedades alérgicas en menores de cinco años.[206]

Si bien la mayoría de los estudios clínicos sobre ITSL se han llevado a cabo en mayores de cinco años de edad, otros estudios han evaluado la seguridad y la eficacia de ITSL en niños a partir de los dos años de edad, con extractos de pólenes y ácaros del polvo casero.[203,204, 207,208] Por lo tanto, la evidencia actual considera a la ITSL como un tratamiento seguro en niños de dos a cinco años. Se estima que 5% a 15% de los niños tratados con ITSL llegan a presentar alguna reacción adversa durante su tratamiento, la mayoría de las cuales son auto-limitantes y de intensidad leve a moderada, manifestadas principalmente como reacciones locales (prurito y/o edema oral). Se ha reportado una frecuencia de reacciones adversas de entre 0.08 a 1.8 por cada 1000 dosis de ITSL. Hasta ahora no se han documentado muertes relacionadas con la administración de ITSL en ningún grupo etario.[49,61,209]

Por otro lado, la ITSL ha mostrado ser segura en adultos. No parece haber diferencia en la frecuencia de reacciones adversas entre niños y adultos.[210] Asimismo, la mayoría de las reacciones adversas en adultos son también de intensidad leve a moderada. Aunque se han publicado reportado algunos casos de anafilaxia, en ninguno de ellos ha sido fatal.[211-213] La anafilaxia inducida por ITSL parece ser más común en pacientes que no toleran la ITSC.[214,215]

Considerando la eficacia observada en el tratamiento de la rinitis alérgica y el asma, así como su perfil de seguridad en adultos, la ITSL, podría ser indicada sin un límite superior de edad en pacientes adultos que tengan indicación de inmunoterapia específica, siempre y cuando no coexista algún factor de riesgo significativo (por ejemplo: uso de β-bloqueadores, hipertensión arterial, enfermedad coronaria, enfermedad cerebro-vascular y/o arritmias cardiacas).[61]

◊ Uso de ITSL en relación a la edad de los pacientes

Se recomienda
- Considerar la indicación de ITSL a partir de los cuaro años, siempre y cuando el paciente reúna los criterios recomendados para su indicación (ver sección 6.1).
Se sugiere
- Considerar la indicación de ITSL en niños de dos a tres años de edad con rinitis alérgica y/o asma alérgica, si se reúnen los criterios recomendados para ITSL (ver sección 6.1). - No indicar ITSL en pacientes con factores de riesgo que puedan complicar reacciones adversas sistémicas (hipertensión arterial de difícil control, enfermedad coronaria, enfermedad cerebro-vascular, arritmias cardiacas) - Evaluar si se indica ITSL en pacientes que toman medicamentos que pueden interferir con el tratamiento en caso de anafilaxia (uso de β-bloqueadores). - Deberá intentar cambiar estos medicamentos no deseables por otros que no interfieren antes del inicio de la ITSL

6.3 Dosis de la ITSL en comparación con las dosis recomendadas para la inmunoterapia subcutánea

La eficacia y seguridad de la inmunoterapia específica están estrechamente relacionadas con la cantidad de alergeno que se administra en los pacientes que reciben este tipo de tratamiento. En el caso de la ITSC, la experiencia clínica y el gran número de estudios desarrollados a lo largo de sus cien años de historia, han permitido establecer las dosis de mantenimiento que probablemente sean eficaces para los alergenos más relevantes (ver capítulo 3). Para los primeros estudios con ITSL, por lo general las dosis fueron elegidas en forma empírica.[216] No ha sido hasta recientemente que el reporte de la dosis exacta sea requerido por los editores de las revistas indizadas, lo que obliga a los investigadores a establecer la cantidad de microgramos del alergeno principal aplicado en cada dosis.

Existe una gran variabilidad entre las dosis empleadas en los diferentes estudios en los que se han evaluado los efectos de la ITSL.[188,190,206] Aunque parece ser que la eficacia de la ITSL depende directamente de la dosis, se desconoce si esta relación es igual para todos los alergenos.[189,216]

En general, se acepta que la dosis de alergeno para la ITSL debe ser bastante mayor que para la ITSC. Además se ha demostrado que la aplicación diaria es más eficaz para inducir cambios inmunológicos, que las aplicaciones dos o tres veces por semana (calidad de evidencia moderada),[217] ver la sección 6.4. Los estudios en búsqueda de la dosis de ITSL con gramíneas concluyeron que la dosis óptima diaria para ITSL era semejante a la dosis mensual de mantenimiento de ITSC.[52,218] Resulta muy difícil hacer una comparación absoluta para todos los alergenos entre las dosis de la ITSL y las de la ITSC, debido a las diferencias entre las preparaciones de los extractos alergénicos usadas para una y otra forma de inmunoterapia.[61,131,219] En los primeros estudios de hace diez años, en los que se ha evaluado la ITSL de manera aleatoria, doble ciego y controlada con placebo, la dosis de alergeno empleada ha variado de tres a 375 veces la dosis mensual correspondiente de ITSC.[209]

El primer estudio dosis-efecto de ITSL en niños se realizó con dos dosis de extracto de polen de abedul. En este estudio, los niños que recibieron menor dosis (1.6 mcg) mostraron mejoría en sus síntomas, pero en los que recibieron mayor dosis (13 mcg), no sólo se redujeron los síntomas sino también la necesidad de medicamento[220] (calidad de evidencia moderada).

En su meta-análisis sobre la eficacia de la ITSL con alergenos de pastos en rinitis alérgica, se encontró que las dosis mensuales de alergeno mayor utilizadas en los 19 estudios analizados, varió de 3 mcg a 1200 mcg, mientras que la dosis mensual promedio para el alergeno mayor de *Phleum pratense* (Phl-p-5) fue de 450 mcg. La mejor respuesta clínica al tratamiento con ITSL se presentó en pacientes que recibieron una dosis mensual >276 mcg de alergeno, y no hubo diferencia entre la dosis de 450 mcg y las dosis >600 mcg, lo que sugiere que la mejor dosis costo-efectiva podría ser de 450 mcg al mes, exactamente treinta veces su dosis mensual recomendada para ITSC.[188]

En estudios recientes (uno en niños y adolescentes y el otro en adultos), se determinó que la dosis diaria óptima de mantenimiento para el alergeno mayor, Phl-p-5, administrado en tabletas, es de cinco a 25 mcg, lo que representa cerca de 30 veces la dosis mensual de ITSC [221,222] (ambos con calidad de evidencia alta).

Se ha sugerido por consenso de expertos que la dosis mínima diaria de alergeno mayor para ITSL debe ser de 5 mcg [216](opinión de expertos no mexicanos). Se requiere de un mayor número de ensayos clínicos controlados (en niños y adultos) para determinar en forma más precisa la dosis eficaz para otros alergenos relevantes utilizados en la ITSL.

◊ Dosis de ITSL en comparación con las dosis de ITSC

Se sugiere
-Usar aplicaciones diarias en ITSL - Utilizar al menos el equivalente a 5 mcg diarios de alergeno mayor como dosis de mantenimiento para la ITSL. - Para alergenos no estandarizados dosis diaria de mantenimiento de ITSL similar a la dosis mensual de ITSC de mantenimiento. - Alcanzar si es posible una dosis de 15 mcg/día del alergeno mayor del grupo cinco (450 mcg mensuales) como dosis de mantenimiento para la ITSL con gramíneas.

6.4 Frecuencia de administración de la ITSL

El régimen de administración de la ITSL puede variar de una vez al día a una vez a la semana, en los primeros estudios publicados de ITSL. En cerca de 50% de los estudios publicados, se ha utilizado un esquema de administración diaria. En los ensayos publicados los últimos años, la tendencia es de una aplicación diaria o al menos cinco días por semana. Sin embargo, hay muy pocos estudios[223,224] que comparan la eficacia de los diferentes esquemas de la ITSL (calidad de evidencia baja).

Algunos estudios han sugerido que podría prescindirse de la fase de inducción de tolerancia en la ITSL, de modo que desde el inicio del tratamiento se administraría la dosis de mantenimiento correspondiente. Esta forma de administración de la ITSL aumenta la frecuencia de reacciones adversas locales las primeras semanas, pero no parece incrementar el riesgo de reacciones adversas sistémicas (calidad de evidencia alta).[221,222,225-227]

Para la ITSL con extractos de pólenes se han propuesto los esquemas de administración continuo, pre-estacional, estacional y pre-estacional – estacional. El esquema más utilizado en ensayos clínicos ha sido el pre-estacional – estacional. Aunque en otros estudios se ha documentado la eficacia para los distintos esquemas de ITSL con extractos de pólenes, éstos no han sido comparados directamente entre sí.[216]

La ITSL pre-estacional - estacional con administración diaria de dosis altas de polen de gramíneas en tabletas, es eficaz en el tratamiento de la rinitis alérgica estacional en los niños, de acuerdo a dos estudios con más de 200 pacientes cada uno, (calidad de evidencia alta).[205,228] Los resultados mostraron una reducción significativa en los síntomas y en el uso de medicamentos durante la temporada de polen, con un efecto aún mayor durante la temporada pico de polen.

La eficacia clínica de la ITSL pre-estacional – estacional parece relacionarse con la duración de la administración pre-estacional y se sugiere un periodo mínimo de ocho semanas de tratamiento pre-estacional para obtener una buena eficacia, (calidad de evidencia moderada).[229]

Por otro lado, en un ensayo clínico de ITSL con extractos de pólenes de árboles a dosis intermedia, en gotas cinco veces a la semana, se encontró que este esquema de ITSL fue eficaz para la reducción de los síntomas y del uso de medicamentos en niños con rinitis alérgica. En este estudio la eficacia estuvo relacionada con la dosis administrada, (calidad de evidencia moderada).[220]

Durante la última década hay pocos estudios para evaluar la eficacia de la ITSL en rinitis alérgica perenne con sensibilización a ácaros de polvo casero. En un estudio aleatorizado de ITSL o ITSC con extractos de ácaros de polvo casero en adolescentes y adultos durante tres años, con seguimiento y evaluación de síntomas y pruebas cutáneas tres años después de suspender la inmunoterapia, la ITSL a dosis baja administrada tres veces a la semana, causó una mejoría significativa en el puntaje de síntomas al final del periodo de observación. Sin embargo, la medicación no pudo ser evaluada, ya que a los pacientes se les permitió tomar antihistamínicos, (calidad de evidencia baja).[230]

Por otra parte, en un estudio que evaluó la eficacia de la ITSL con ácaros del polvo casero dos veces por semana durante tres años en niños asmáticos se observó que la ITSL se asoció a una reducción importante en el uso de corticoesteroides inhalados. Sin embargo, el estudio tuvo un grupo control abierto y una alta deserción en el grupo activo durante el tercer año debido a los costos, (calidad de evidencia muy baja).[231]

Aunque se requiere un mayor número de estudios que evalúen y comparen los diferentes esquemas de ITSL, de acuerdo a la evidencia actual,

consideramos recomendable la administración diaria continua de ITSL en pacientes con rinitis alérgica perenne y/o asma alérgicos a los ácaros del polvo casero, y que puede valorarse la indicación de un esquema pre-estacional – estacional en pacientes con rinitis alérgica estacional.

◊ Frecuencia de administración de la ITSL

Se recomienda
- Administrar la ITSL mediante un esquema diario continuo, sobre todo en pacientes con rinitis alérgica perenne y/o asma con sensibilización a ácaros de polvo de casa.
Se sugiere
- Considerar la indicación de un esquema diario pre-estacional – estacional en pacientes con rinitis alérgica estacional, con una fase pre-estacional de al menos ocho semanas.

6.5 Duración del tratamiento con ITSL

Aunque la ITSL ha sido utilizada cada vez con mayor frecuencia en la práctica clínica durante las últimas dos décadas y en algunos países en Europa ya es la vía de administración más frecuente de inmunoterapia, existen pocos estudios acerca de los efectos a largo plazo. La duración óptima del tratamiento aún es un tema de controversia.

El análisis de los diferentes estudios de ITSL revela una amplia variedad en la duración del tratamiento, tanto para la dosis acumulativa como para la de mantenimiento. La heterogeneidad en el diseño de los estudios, de los extractos alergénicos empleados y de las mediciones de los resultados, representa una gran dificultad para obtener un meta-análisis adecuado de la eficacia de la ITSL de acuerdo a la duración del tratamiento.[232] En un meta-análisis y revisión sistemática acerca del uso de ITSL en pacientes con rinitis alérgica y asma, se encontró que en cuatro de los 15 estudios analizados se emplearon esquemas interrumpidos de administración de la ITSL. Aunque existió una gran variación en la duración de los tratamientos, el mejor efecto se demostró cuando el tratamiento incluyó al menos un año de administración continua.[196]

En uno de los ensayos clínicos más grandes de rino-conjuntivitis alérgica, tratada con tabletas de extractos estandarizados de pastos se logró una mejoría clínica con cambios inmunológicos significativos y persistentes un año después del tratamiento,[233] (calidad de evidencia alta).

Otro de los efectos observados con la ITSL es la disminución de la hiperreactividad bronquial a la metacolina, en niños asmáticos alérgicos a ácaros del polvo casero y pólenes tres años después de suspender el tratamiento,[234] (calidad de evidencia moderada).

En niños con rinitis alérgica a pólenes de pastos, que recibieron tratamiento médico el riesgo de desarrollar asma fue 3.8 veces mayor que los niños que fueron tratados con ITSL por tres años.[193]

Yuta y colaboradores sugieren que la duración del tratamiento con ITSL debe ser de tres a cuatro años dependiendo de la respuesta clínica de cada paciente. En su estudio analizaron la eficacia clínica de la ITSL en pacientes japoneses con alergia al polen del cedro, administrada por uno, dos o cuatro años. Compararon también la respuesta en los pacientes que recibieron el tratamiento sólo por tres años con la observada en los que lo recibieron por los cuatro años. Encontraron que tanto la reducción en los síntomas, como el uso de medicamentos fueron significativamente mejores durante el cuarto año de tratamiento con ITSL.[235]

Existen pocos estudios de seguimiento a largo plazo después de la suspensión de la ITSL. Uno de los primeros estudios a este respecto realizado por Di Rienzo y colaboradores demostraron una reducción en los síntomas de asma después de cinco años de tratamiento con ITSL con ácaros.[236]

En un estudio retrospectivo en el que se evaluó el efecto de la ITSL en 65 pacientes con rinitis alérgica, alérgicos a ácaros de polvo de casa, se encontró que un tratamiento de cuatro años tiene un efecto prolongado de eficacia clínica de hasta siete a ocho años después de haberlo concluido.[237] Marogna y colaboradores también publicaron recientemente un estudio prospectivo, abierto, de seguimiento a quince años en 78 pacientes con alergia respiratoria mono-sensibilizados a ácaros de polvo de casa, en el que evaluaron la eficacia del tratamiento con ITSL por tres, cuatro o cinco años, en comparación con tratamiento farmacológico solo. Únicamente los pacientes que recibieron ITSL mostraron una mejoría clínica significativa, así como una reducción en la hiperreactividad bronquial y en la cuenta de eosinófilos nasales. El beneficio clínico persistió por siete años en los pacientes que recibieron tres años de ITSL y por ocho años en los que la recibieron por cuatro o cinco años. Mientras todos los pacientes en el grupo control presentaron nuevas sensibilizaciones, esto ocurrió sólo en menos del 25% de los que recibieron ITSL, lo cual fue menos frecuente en los que la recibieron por

cuatro o cinco años. Estos resultados sugieren que, en cuanto a la duración del tratamiento con ITSL, un periodo de cuatro años parece ser la mejor opción,[238] (calidad de evidencia baja a moderada). Por lo tanto, aún cuando la evidencia actual no es del todo clara con respecto a la duración del tratamiento con ITSL, la información derivada de los estudios de seguimiento a largo plazo sugiere que el tratamiento debería administrarse por un periodo no menor de tres años. A esta misma conclusión llegó la opinión consensada de los alergólogos mexicanos. Además se podría sugerir prolongar la ITSL hasta un total de cuatro años, siempre que sea posible.

◊ Duración del tratamiento con ITSL

Se recomienda
- Administrar la ITSL durante un periodo de por lo menos tres años.
Se sugiere
- Prolongar el tratamiento con ITSL hasta completar cuatro años siempre que sea posible.

6.6 Lugar recomendado para la administración de la ITSL

El principal riesgo relacionado con la administración de inmunoterapia con alergenos es la posibilidad de reacciones adversas, incluyendo anafilaxia. Debido a que este riesgo es mayor en pacientes que reciben ITSC, la administración de ésta debe ser supervisada por un médico, motivo por el cual se recomienda que la aplicación de la ITSC se realice preferentemente en una clínica o consultorio médico.[138,239]

Debido a su menor riesgo de anafilaxia, en comparación con la ITSC, la ITSL ha sido considerada como un tratamiento que puede ser administrado en el hogar del paciente. Sin embargo, teniendo en cuenta que la mayoría de los casos de anafilaxia por ITSL han ocurrido después de la primera dosis, se recomienda que en todos los casos la primera dosis de ITSL sea administrada en el consultorio del médico tratante.[138]

Si además consideramos que la mayor parte de las reacciones adversas por ITSL ocurren en el curso de los primeros treinta minutos posteriores a la administración de los extractos alergénicos, se recomienda que después de la administración de la ITSL en el consultorio médico, el paciente espere al menos media hora antes de retirarse para continuar con el tratamiento en su casa.[134,196,240]

Para cualquier tratamiento ambulatorio, el apego por parte del paciente es fundamental para poder alcanzar resultados óptimos. A diferencia de lo que ocurre con la ITSC, el hecho de que por su perfil de seguridad la ITSL pueda ser auto-administrada en el hogar, facilita un mejor apego al tratamiento en pacientes con indicación de inmunoterapia.[241]

En un estudio sobre el impacto económico de la ITSL *vs.* el tratamiento farmacológico en el asma, Ariano y colaboradores encontraron que al administrarse la ITSL en casa, se reducen los costos de atención del paciente.[242]

Al indicar la administración de la ITSL en el hogar del paciente, deberá proporcionarse al paciente (o a los padres del paciente en caso de menores de edad), información precisa en relación a la técnica de administración, cómo identificar y tratar reacciones adversas, qué hacer en caso de interrupciones no planeadas, cuándo y cómo reportar al médico eventos relacionados con el tratamiento y en cuáles situaciones deberá evitarse la administración de la ITSL (por ejemplo: infección orofaríngea, úlceras orales, gastroenteritis aguda, exacerbaciones del asma, etc.).[61]

◊ Lugar recomendado para la administración de la inmunoterapia específica con alergenos por vía sublingual

Se recomienda
- Administrar la primera dosis de ITSL en el consultorio - Esperar 30 minutos después de su administración para evaluar posibles reacciones adversas. - Es posible administrar dosis subsecuentes de la ITSL en domicilio del paciente - Proporcionar información precisa sobre los cuidados y precauciones que deberá seguir el paciente para la administración de la ITSL en casa.

7. Eventos adversos (EA) con inmunoterapia subcutánea

Coordina: Alan Estrada
Co-autores: María de Jesús Ambriz Moreno

Preguntas:
1. ¿Cuál es el tratamiento de primera línea para una reacción adversa sistémica de la ITE?
2. ¿Cuál es el tratamiento para una reacción adversa local de la ITE?
3. ¿Cuáles son las características de los tres fármacos más usados para el tratamiento de reacciones adversas a la ITE?

Los eventos adversos (EA) provocados por la inmunoterapia subcutánea específica se clasifican en 2 categorías: reacciones adversas locales (RAL) y 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.[182]

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.[243]

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 alergeno o que involucra dos o más sistemas orgánicos, se debe considerar como anafilaxia.[125] 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.[125]

7.1 Epinefrina (Adrenalina®)

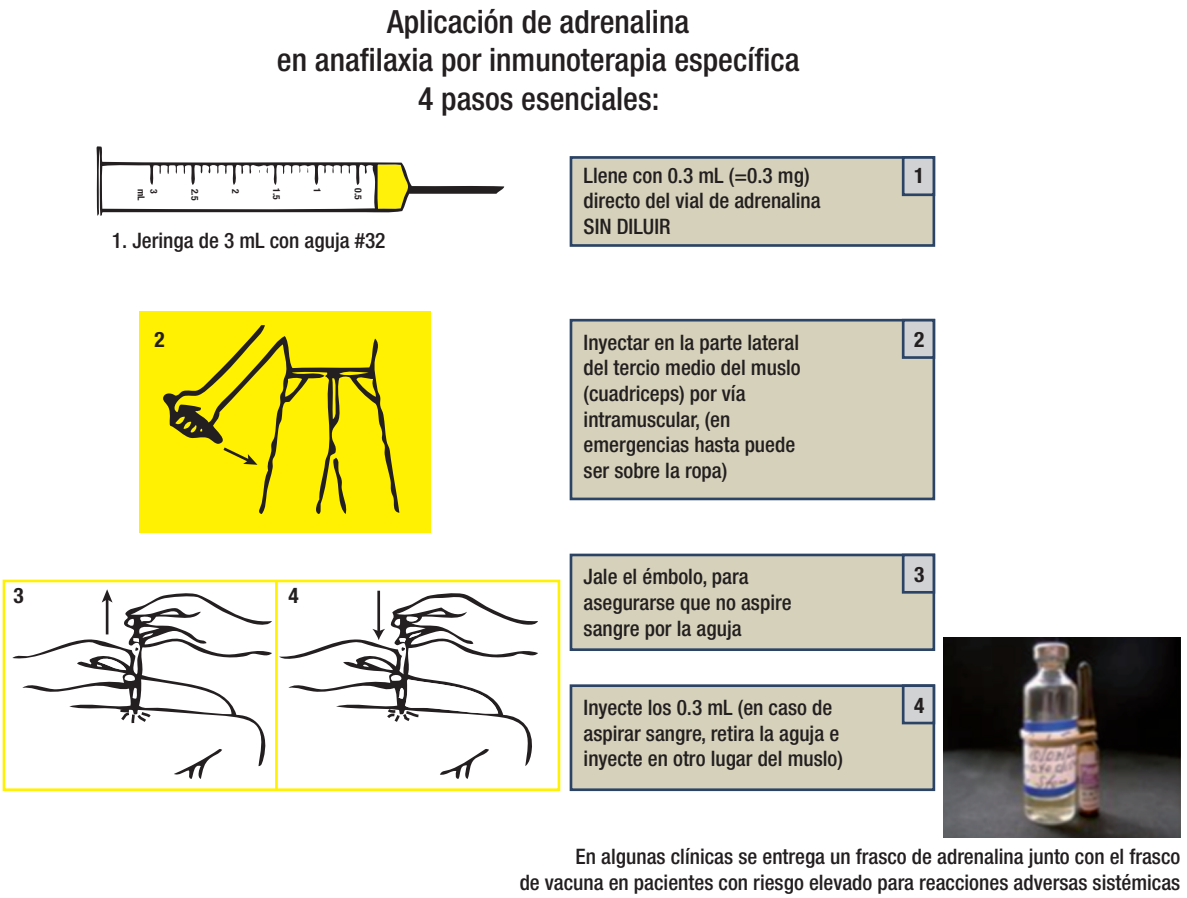
Es un agonista alfa y beta adrenérgico con efecto farmacológico bidireccional mediado a través de la adenosina-monofosfato en los órganos blanco. Esto da como resultado vasoconstricción, incremento de la resistencia vascular periférica, disminución del edema de mucosa y de la liberación de mediadores 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 estudiado.[244]

La adrenalina es el fármaco de elección recomendado en todas las guías internacionales de anafilaxia.[245-248] 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 (**Figura 7.1**)

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.[249] La adrenalina aplicada en bajas concentraciones (0.001 mg/kg) puede condicionar paradójicamente vasodilatación e hipotensión e incremento de la liberación de mediadores inflamatorios.[250]

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.[251,252] 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.[253,254] En un estudio prospectivo se administró un total de 10 932 inyecciones de alergenos a un total de 330 individuos. Se informó 0.31% de RAS por

◊ **Figura 7.1.** Instructivo para la aplicación de adrenalina en anafilaxia por inmunoterapia específica.



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.[255] Por esto se recomienda que los pacientes con riesgo de presentar una RAS porten un aplicador portátil de epinefrina (Epipen®). 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).[256]

7.2 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 antagonista.[257]

Para minimizar los efectos clínicos de la liberación de histamina, los antihistamínicos H1 son frecuentemente utilizados. Estos medicamentos actúan como agonistas inversos: se combinan y estabilizan la forma inactiva del receptor H1, impidiendo la unión de este con la histamina liberada. Sin embargo, no inhiben la liberación de mediadores a partir de las células cebadas y basófilos. Existen dos clases funcionales de antihistamínicos H1: antihistamínicos de primera generación, los cuales poseen efecto sedante, y los de segunda generación.

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 ITSC.[258-259] 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[259] 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.[257]

Los antihistamínicos nunca 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 leucotrienos.[260,261]

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.[262-266] Algunos antihistamínicos orales, incluyendo la loratadina, la cetirizina y la levocetirizina son considerados relativamente seguros aún para uso prolongado en la edad pediátrica[266,267] y su uso durante el embarazo y la lactancia (*Food and Drug Administration*) está clasificado como categoría B.[268]

7.3 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 anti-inflamatoria 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 A_2, resultando en la disminución de la producción de mediadores lipídicos, incluyendo leucotrienos, tromboxano A_2, prostaglandinas y el factor activador de plaquetas.[269,270] 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 histamina.[271] 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.[272,273]

Es alarmante 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.[274-276] También en una encuesta realizada en México, el medicamento que se administra con mayor frecuencia para contrarrestar un EA sistémico grave post-inmunoterapia fue el corticoesteroide IM.[182] 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 anafilaxia,[277] en contraste con su papel importante en la prevención y el tratamiento de la inflamación crónica del asma y de otros trastornos alérgicos.

◊ 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 0.3-0.5 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 decima 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 alergenos - 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.

Referencias

1. Sole D, Mallol J, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF. Prevalence of rhinitis-related symptoms in Latin American children - Results of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase three. Pediatr Allergy Immunol 2010;21(1 Pt 2):e127-36.
2. Barraza-Villarreal A, Hernandez-Cadena L, Moreno-Macias H, et al. Trends in the prevalence of asthma and other allergic diseases in schoolchildren from Cuernavaca, Mexico. Allergy Asthma Proc 2007;28:368-74.
3. Ait-Khaled N, Pearce N, Anderson HR, Ellwood P, Montefort S, Shah J. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three. Allergy 2009;64:123-48.
4. Lai CK, Beasley R, Crane J, et al. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Thorax 2009;64:476-83.
5. Rico-Mendez FG, Barquera S, Cabrera DA, et al. Bronchial asthma healthcare costs in Mexico: analysis of trends from 1991-1996 with information from the Mexican Institute of Social Security. J Investig Allergol Clin Immunol 2000;10:334-41.
6. Lopez Perez G, Morfin Maciel BM, Huerta Lopez J, et al. [Prevalence of allergic diseases in Mexico City]. Rev Alerg Mex 2009;56:72-9.
7. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. J Allergy Clin Immunol 1998;102(4 Pt 1):558-62.
8. Pedroza A, Becerril M. [Consenso nacional de inmunoterapia]. Rev Alerg Mex 1998;45(Supl may).
9. Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: developing guidelines. BMJ 1999;318:593-6.
10. Cox L, Nelson H, Lockey R, et al. Allergen immunotherapy: A practice parameter third update. J Allergy Clin Immunol 2011;127(Suppl1):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;64:669-77.
12. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008;336:924-6.
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;337:a744.
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. 2011;127:49-56.
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;63:38-46.
16. Becerril A, Canseco R, Barrera C, Angeles G. [Guía de Práctica Clínica, Diagnóstico y Tratamiento del Asma en Mayores de 18 Años]. Rev Inst Mex Seguro Social. 2009.
17. GRADE working group. GRADE assign quality of evidence. http://homepage3.nifty.com/aihara/sakusaku/GRADE-eng.html. 2009.
18. Oppenheimer J, Nelson HS. Skin testing. Ann Allergy Asthma Immunol 2006;96(Suppl 1):S6-S12.
19. 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.
20. Krouse JH, Sadrazodi K, Kerswill K. Sensitivity and specificity of prick and intradermal testing in predicting response to nasal provocation with timothy grass antigen. Otolaryngol Head Neck Surg 2004;131:215-9.
21. Gungor A, Houser SM, Aquino BF, et al. A comparison of skin endpoint titration and skin-prick testing in the diagnosis of allergic rhinitis. Ear Nose Throat J 2004;83:54-60.
22. Río Navarro B, Mercado Ortiz V, Lerma Ortiz L, et al. [Comparación de 2 métodos de pruebas cutáneas para el diagnóstico de enfermedades alérgicas]. Rev Alerg Mex 1996;43:100-3.
23. Hamilton RG. Diagnosis and treatment of allergy to hymenoptera venoms. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2010;10:323-9.
24. Bilo BM, Rueff F, Mosbech H, et al. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. Allergy 2005;60:1339-49.

25. Nepper-Christensen S, Backer V, DuBuske LM, Nolte H. In vitro diagnostic evaluation of patients with inhalant allergies: summary of probability outcomes comparing results of CLA- and CAP-specific immunoglobulin E test systems. Allergy Asthma Proc 2003;24:253-8.
26. Calabria CW, Dietrich J, Hagan L. Comparison of serum-specific IgE (*ImmunoCAP*) and skin-prick test results for 53 inhalant allergens in patients with chronic rhinitis. Allergy Asthma Proc 2009;30:386-96.
27. Hamilton RG. Clinical laboratory assessment of immediate-type hypersensitivity. J Allergy Clin Immunol 2010;125(Supp 2):S284-S296.
28. Khan DA. Allergic rhinitis with negative skin tests: does it exist? Allergy Asthma Proc 2009;30:465-9.
29. Larenas-Linnemann DL, Cruz AA, Fogelbach GA, del Prado ML. [Allergens used in skin tests in Mexico]. Rev Alerg Mex 2009;56:41-7.
30. Larenas-Linnemann DE, Fogelbach GA, Alatorre AM, et al. Patterns of skin prick test positivity in allergic patients: usefulness of a nationwide SPT chart review. Allergol Immunopathol (Madr) 2011 Jan 6.
31. Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. Ann Allergy Asthma Immunol 2008;100(Suppl 3):S1-S148.
32. Canonica GW, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, et al. Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce. Allergy 2007;62:317-24.
33. 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.
34. Long WF, Taylor RJ, Wagner CJ, et al. Skin test suppression by antihistamines and the development of subsensitivity. J Allergy Clin Immunol 1985;76:113-7.
35. Cook TJ, MacQueen DM, Wittig HJ, et al. Degree and duration of skin test suppression and side effects with antihistamines. A double blind controlled study with five antihistamines. J Allergy Clin Immunol 1973;51:71-7.
36. Simons FE, Simons KJ. Clinical pharmacology of new histamine H1 receptor antagonists. Clin Pharmacokinet 1999;36:329-52.
37. Rao KS, Menon PK, Hilman BC, Sebastian CS, Bairnsfather L. Duration of the suppressive effect of tricyclic antidepressants on histamine-induced wheal-and-flare reactions in human skin. J Allergy Clin Immunol 1988;82(Pt 1):752-7.
38. Miller J, Nelson HS. Suppression of immediate skin tests by ranitidine. J Allergy Clin Immunol 1989;84(Pt 1):895-9.
39. Simons FE, Johnston L, Gu X, Simons KJ. Suppression of the early and late cutaneous allergic responses using fexofenadine and montelukast. Ann Allergy Asthma Immunol 2001;86:44-50.
40. Saarinen JV, Harvima RJ, Horsmanheimo M, Harvima IT. Modulation of the immediate allergic wheal reaction in the skin by drugs inhibiting the effects of leukotriene C4 and prostaglandin D2. Eur J Clin Pharmacol 2001;57:1-4.
41. Des Roches A, Paradis L, Bougeard YH, et al. Long-term oral corticosteroid therapy does not alter the results of immediate-type allergy skin prick tests. J Allergy Clin Immunol 1996;98:522-7.
42. Narasimha SK, Srinivas CR, Mathew AC. Effect of topical corticosteroid application frequency on histamine-induced wheals. Int J Dermatol 2005;44:425-7.
43. Sicherer SH, Eggleston PA. EMLA cream for pain reduction in diagnostic allergy skin testing: effects on wheal and flare responses. Ann Allergy Asthma Immunol 1997;78:64-8.
44. Danarti R, Waskito F, Indrastuti N. Onset and duration of action of topical antihistamine: a study of histamine skin test response. Int J Dermatol 2008;47:861-3.
45. Jones JD, Temino VM, Dworski R, et al. Use of olopatadine ophthalmic solution and reactivity of histamine skin testing. Allergy Asthma Proc 2008;29:636-9.
46. Bernstein DI, Wanner M, Borish L, Liss GM. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990-2001. J Allergy Clin Immunol 2004;113:1129-36.
47. Amin HS, Liss GM, Bernstein DI. Evaluation of near-fatal reactions to allergen immunotherapy injections. J Allergy Clin Immunol 2006;117:169-75.
48. Oppenheimer J, Nelson HS. Skin testing: a survey of allergists. Ann Allergy Asthma Immunol 2006;96:19-23.
49. Cox L, Nelson H, Lockey R, et al. Allergen immunotherapy: A practice parameter third update. J Allergy Clin Immunol. 2011;127(1 Suppl):S1-S55.
50. Carr WW, Martin B, Howard RS, et al. Comparison of test devices for skin prick testing. J Allergy Clin Immunol 2005;116:341-6.
51. Frew AJ, Powell RJ, Corrigan CJ, Durham SR. Efficacy and safety of specific immunotherapy with SQ allergen extract in treatment-resistant seasonal allergic rhinoconjunctivitis. J Allergy Clin Immunol 2006;117:319-25.
52. Durham SR, Yang WH, Pedersen MR, et al. Sublingual immunotherapy with once-daily grass allergen tablets: a randomized controlled trial in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. J Allergy Clin Immunol 2006;117:802-9.
53. Dahl R, Kapp A, Colombo G, et al. Sublingual grass allergen tablet immunotherapy provides sustained clinical benefit with progressive immunologic changes over 2 years. J Allergy Clin Immunol 2008;121:512-8 e2.
54. Skoner D, Gentile D, Bush R, et al. Sublingual immunotherapy in patients with allergic rhinoconjunctivitis caused by ragweed pollen. J Allergy Clin Immunol 2010;125:660-6.
55. Pastorello EA, Incorvaia C, Ortolani C, et al. Studies on the relationship between the level of specific IgE antibodies and the clinical expression of allergy: I. Definition of levels distinguishing patients with symptomatic from patients with asymptomatic allergy to common aeroallergens. J Allergy Clin Immunol 1995;96(5 Pt 1):580-7.
56. Zarei M, Remer CF, Kaplan MS, et al. Optimal skin prick wheal size for diagnosis of cat allergy. Ann Allergy Asthma Immunol 2004;92:604-10.
57. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. Lancet 1911;1:1572-3.
58. Position paper: Immunotherapy. (EAACI) The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy 1993;48(14 Suppl):7-35.
59. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. J Allergy Clin Immunol 2001;108(5 Suppl):S147-334.
60. Powell RJ, Frew AJ, Corrigan CJ, Durham SR. Effect of grass pollen immunotherapy with Alutard SQ on quality of life in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. Allergy 2007;62:1335-8.
61. Canonica GW. Sub-lingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2009. WAO Journal 2010 19jun2010 [cited 2010 19 june]; Available from: http://www.allergychoices.com/school1000162/genie59/images/files/sub_lingual_immunotherapy__world_allergy.11.pdf
62. Scadding GK, Durham SR, Mirakian R, et al. BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis. Clin Exp Allergy 2008;38:19-42.
63. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. Cochrane Database Syst Rev 2003;(4):CD001186.
64. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. Cochrane Database Syst Rev 2010;8:CD001186.
65. Calderon MA, Alves B, Jacobson M, et al. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. Cochrane Database Syst Rev 2007;(1):CD001936.
66. Calderon MA. Meta-analyses of specific immunotherapy trials. Drugs Today (Barc) 2008;44(Suppl B):31-4.
67. Nieto A, Mazon A, Pamies R, et al. Sublingual immunotherapy for allergic respiratory diseases: an evaluation of meta-analyses. J Allergy Clin Immunol 2009;124:157-61 e1-32.
68. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). Allergy 2008;63(Suppl 86):8-160.
69. Lewith GT, Watkins AD, Hyland ME, et al. Use of ultramolecular potencies of allergen to treat asthmatic people allergic to house dust mite: double blind randomised controlled clinical trial. BMJ 2002;324:520.
70. Radcliffe MJ, Lewith GT, Turner RG, et al. Enzyme potentiated desensitisation in treatment of seasonal allergic rhinitis: double blind randomised controlled study. BMJ 2003;327:251-4.
71. Haugaard L, Dahl R, Jacobsen L. A controlled dose-response study of immunotherapy with standardized, partially purified extract of house dust mite: clinical efficacy and side effects. J Allergy Clin Immunol 1993;91:709-22.
72. Mirone C, Albert F, Tosi A, et al. Efficacy and safety of subcutaneous immunotherapy with a biologically standardized extract of Ambrosia artemisiifolia pollen: a double-blind, placebo-controlled study. Clin Exp Allergy 2004;34:1408-14.
73. Nanda A, O'Connor M, Anand M, et al. Dose dependence and time course of the immunologic response to administration of standardized cat allergen extract. J Allergy Clin Immunol 2004;114:1339-44.
74. Durham SR, Ying S, Varney VA, et al. Grass pollen immunotherapy inhibits allergen-induced infiltration of CD4+ T lymphocytes and eosinophils in the nasal mucosa and increases the number of cells expressing messenger RNA for interferon-gamma. J Allergy Clin Immunol 1996;97:1356-65.
75. Corrigan CJ, Kettner J, Doemer C, Cromwell O, Narkus A. Efficacy and safety of preseasonal-specific immunotherapy with an aluminium-adsorbed six-grass pollen allergoid. Allergy 2005;60:801-7.
76. Des Roches A, Paradis L, Knani J, Hejjaoui A, Dhivert H, Chanez P, et al. Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. V. Duration of the efficacy of immunotherapy after its cessation. Allergy 1996;51:430-3.
77. Durham SR, Walker SM, Varga EM, et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. N Engl J Med 1999;341:468-75.
78. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. Allergy 2007;62:943-8.
79. Jutel M, Jaeger L, Suck R, et al. Allergen-specific immunotherapy with recombinant grass pollen allergens. J Allergy Clin Immunol 2005;116:608-13.
80. Pauli G, Larsen TH, Rak S, et al. Efficacy of recombinant birch pollen vaccine for the treatment of birch-allergic rhinoconjunctivitis. J Allergy Clin Immunol 2008;122:951-60.
81. Patel P, Salapatek AM. Pollinex Quattro: a novel and well-tolerated, ultra short-course allergy vaccine. Expert Rev Vaccines 2006;5:617-29.
82. Rosewich M, Schulze J, Fischer von Weikersthal-Drachenberg KJ, Zielen S. Ultra-short course immunotherapy in children and adolescents during a 3-yrs post-marketing surveillance study. Pediatr Allergy Immunol 2010;21(1 Pt 2):e185-9.

83. Creticos PS, Schroeder JT, Hamilton RG, Balcer-Whaley SL, Khattignavong AP, Lindblad R, et al. Immunotherapy with a ragweed-toll-like receptor 9 agonist vaccine for allergic rhinitis. N Engl J Med 2006;355:1445-55.
84. Senti G, Johansen P, Haug S, Bull C, et al. Use of A-type CpG oligodeoxynucleotides as an adjuvant in allergen-specific immunotherapy in humans: a phase I/IIa clinical trial. Clin Exp Allergy 2009;39:562-70.
85. Senti G, Prinz Vavricka BM, Erdmann I, et al. Intralymphatic allergen administration renders specific immunotherapy faster and safer: a randomized controlled trial. Proc Natl Acad Sci U S A 2008;105:17908-12.
86. Ewbank PA, Murray J, Sanders K, et al. A double-blind, placebo-controlled immunotherapy dose-response study with standardized cat extract. J Allergy Clin Immunol 2003;111:155-61.
87. Bodtger U, Poulsen LK, Jacobi HH, Malling HJ. The safety and efficacy of subcutaneous birch pollen immunotherapy - a one-year, randomised, double-blind, placebo-controlled study. Allergy 2002;57:297-305.
88. Pifferi M, Baldini G, Marrazzini G, et al. Benefits of immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract in asthmatic children: a three-year prospective study. Allergy 2002;57:785-90.
89. 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. J Allergy Clin Immunol 1997;99:450-3.
90. Blumberga 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. Allergy 2006;61:843-8.
91. Finegold I. Issues in stinging insect allergy immunotherapy: a review. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2008;8:343-7.
92. Birnbaum J, Ramadour M, Magnan A, Vervloet D. Hymenoptera ultra-rush venom immunotherapy (210 min): a safety study and risk factors. Clin Exp Allergy 2003;33:58-64.
93. Quercia O, Emiliani F, Pecora S, et al. Efficacy, safety, and modulation of immunologic markers by immunotherapy with honeybee venom: comparison of standardized quality depot versus aqueous extract. Allergy Asthma Proc 2006;27:151-8.
94. Steiss JO, Jodicke B, Lindemann H. A modified ultrarush insect venom immunotherapy protocol for children. Allergy Asthma Proc 2006;27:148-50.
95. Valentine MD, Schuberth KC, Kagey-Sobotka A, et al. The value of immunotherapy with venom in children with allergy to insect stings. N Engl J Med 1990 6;323:1601-3.
96. Oude Elberink JN, de Monchy JG, Golden DB, et al. Development and validation of a health-related quality-of-life questionnaire in patients with yellow jacket allergy. J Allergy Clin Immunol 2002;109:162-70.
97. Oude Elberink JN, De Monchy JG, Van Der Heide S, et al. Venom immunotherapy improves health-related quality of life in patients allergic to yellow jacket venom. J Allergy Clin Immunol 2002;110:174-82.
98. Oude Elberink JN, van der Heide S, Guyatt GH, Dubois AE. Immunotherapy improves health-related quality of life of adult patients with dermal reactions following yellow jacket stings. Clin Exp Allergy 2009;39:883-9.
99. Golden DB, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM. Dose dependence of Hymenoptera venom immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 1981;67:370-4.
100. Goldberg A, Confino-Cohen R. Effectiveness of maintenance bee venom immunotherapy administered at 6-month intervals. Ann Allergy Asthma Immunol 2007;99:352-7.
101. Rueff F, Wenderoth A, Przybilla B. Patients still reacting to a sting challenge while receiving conventional Hymenoptera venom immunotherapy are protected by increased venom doses. J Allergy Clin Immunol 2001;108:1027-32.
102. Golden DB, Kelly D, Hamilton RG, Craig TJ. Venom immunotherapy reduces large local reactions to insect stings. J Allergy Clin Immunol 2009;123:1371-5.
103. Golden DB, Kagey-Sobotka A, Norman PS, et al. Outcomes of allergy to insect stings in children, with and without venom immunotherapy. N Engl J Med 2004;351:668-74.
104. Werfel T, Breuer K, Rueff F, et al. Usefulness of specific immunotherapy in patients with atopic dermatitis and allergic sensitization to house dust mites: a multi-centre, randomized, dose-response study. Allergy 2006;61:202-5.
105. Bussmann C, Maintz L, Hart J, et al. Clinical improvement and immunological changes in atopic dermatitis patients undergoing subcutaneous immunotherapy with a house dust mite allergoid: a pilot study. Clin Exp Allergy 2007;37:1277-85.
106. Nelson HS, Lahr J, Rule R, et al. Treatment of anaphylactic sensitivity to peanuts by immunotherapy with injections of aqueous peanut extract. J Allergy Clin Immunol. 1997;99(6 Pt 1):744-51.
107. Bolhaar ST, Tiemessen MM, Zuidmeer L, et al. Efficacy of birch-pollen immunotherapy on cross-reactive food allergy confirmed by skin tests and double-blind food challenges. Clin Exp Allergy 2004;34:761-9.
108. Bucher X, Pichler WJ, Dahinden CA, Helbling A. Effect of tree pollen specific, subcutaneous immunotherapy on the oral allergy syndrome to apple and hazelnut. Allergy 2004;59:1272-6.
109. Asero R. Effects of birch pollen-specific immunotherapy on apple allergy in birch pollen-hypersensitive patients. Clin Exp Allergy 1998;28:1368-73.
110. Asero R. How long does the effect of birch pollen injection SIT on apple allergy last? Allergy 2003;58:435-8.
111. Boguniewicz M. The autoimmune nature of chronic urticaria. Allergy Asthma Proc 2008;29:433-8.
112. Practice parameters for allergen immunotherapy. Joint Task Force on Practice Parameters, representing the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, the American College of Allergy, Asthma and Immunology, and the Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. J Allergy Clin Immunol 1996;98(6 Pt 1):1001-11.
113. Leynadier F, Banoun L, Dollois B, et al. Immunotherapy with a calcium phosphate-adsorbed five-grass-pollen extract in seasonal rhinoconjunctivitis: a double-blind, placebo-controlled study. Clin Exp Allergy 2001;31:988-96.
114. Walker SM, Pajno GB, Lima MT, et al. Grass pollen immunotherapy for seasonal rhinitis and asthma: a randomized, controlled trial. J Allergy Clin Immunol 2001;107:87-93.
115. 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. Allergy 2000;55:818-26.
116. Niggemann B, Jacobsen L, Dreborg S, et al. Five-year follow-up on the PAT study: specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children. Allergy 2006;61:855-9.
117. Polosa R, Li Gotti F, Mangano G, et al. Effect of immunotherapy on asthma progression, BHR and sputum eosinophils in allergic rhinitis. Allergy 2004;59:1224-8.
118. Webber CM, Calabria CW. Assessing the safety of subcutaneous immunotherapy dose adjustments. Ann Allergy Asthma Immunol 2010;105:369-75.
119. Muller UR, Haeberli G. Use of beta-blockers during immunotherapy for Hymenoptera venom allergy. J Allergy Clin Immunol 2005;115:606-10.
120. Kivity S, Yarchovsky J. Relapsing anaphylaxis to bee sting in a patient treated with beta-blocker and Ca blocker. J Allergy Clin Immunol 1990;85:669-70.
121. White KM, England RW. Safety of angiotensin-converting enzyme inhibitors while receiving venom immunotherapy. Ann Allergy Asthma Immunol 2008;101:426-30.
122. Stumpf JL, Shehab N, Patel AC. Safety of Angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with insect venom allergies. Ann Pharmacother 2006;40:699-703.
123. Consejo de Salubridad General. Manual de la comunicación e información. Manual de auditores: estándares para la certificación de hospitales 2009;pp:80-110.
124. Malling HJ. Minimising the risks of allergen-specific injection immunotherapy. Drug Saf 2000;23:323-32.
125. 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, 74 e1-74 e7.
126. Passalacqua G, Durham SR. Allergic rhinitis and its impact on asthma update: allergen immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2007;119:881-91.
127. Larenas-Linnemann D. Subcutaneous and sublingual immunotherapy in children: complete update on controversies, dosing, and efficacy. Curr Allergy Asthma Rep 2008;8:465-74.
128. Lent AM, Harbeck R, Strand M, et al. Immunologic response to administration of standardized dog allergen extract at differing doses. J Allergy Clin Immunol 2006;118:1249-56.
129. Olsen OT, Larsen KR, Jacobsan L, Svendsen UG. A 1-year, placebo-controlled, double-blind house-dust-mite immunotherapy study in asthmatic adults. Allergy 1997;52:853-9.
130. Larenas Linnemann D, Guidos Fogelbach GA, Arias Cruz A. [Practice patterns in Mexican allergologists about specific immunotherapy with allergens]. Rev Alerg Mex 2008;55:53-61.
131. Larenas-Linnemann D, Cox LS. European allergen extract units and potency: review of available information. Ann Allergy Asthma Immunol 2008;100:137-45.
132. Nelson HS. The use of standardized extracts in allergen immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2000;106(1 Pt 1):41-5.
133. Larenas-Linnemann D, Matta JJ, Shah-Hosseini K, et al. Skin prick test evaluation of Dermatophagoides pteronyssinus diagnostic extracts from Europe, Mexico, and the United States. Ann Allergy Asthma Immunol 2010;104:420-5.
134. Amar SM, Harbeck RJ, Sills M, et al Response to sublingual immunotherapy with grass pollen extract: monotherapy versus combination in a multiallergen extract. J Allergy Clin Immunol 2009;124:150-6 e1-5.
135. Weber RW. Guidelines for using pollen cross-reactivity in formulating allergen immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2008;122:219-21.
136. 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;99:151-60.
137. Plunkett G. Stability of allergen extracts used in skin testing and immunotherapy. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2008;16:285-91.
138. Zuberbier T, Bachert C, Bousquet PJ, et al. GA(2) LEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. Allergy 2010;65:1525-30.
139. Francis JN, James LK, Paraskevopoulos G, et al. Grass pollen immunotherapy: IL-10 induction and suppression of late responses precedes IgG4 inhibitory antibody activity. J Allergy Clin Immunol 2008;121:1120-5 e2.

140. Allergen immunotherapy: a practice parameter. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. American College of Allergy, Asthma and Immunology. Ann Allergy Asthma Immunol. 2003 Jan;90(1 Suppl 1):1-40.
141. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, et al. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. Allergy 2006;61(Suppl 82):1-20.
142. 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. J Allergy Clin Immunol 2009;123:1103-10, 10 e1-4.
143. Shamji MH, Wilcock LK, Wachholz PA, et al. The IgE-facilitated allergen binding (FAB) assay: validation of a novel flow-cytometric based method for the detection of inhibitory antibody responses. J Immunol Methods 2006;317:71-9.
144. Scadding GW, Shamji MH, Jacobson MR, et al. Sublingual grass pollen immunotherapy is associated with increases in sublingual Foxp3-expressing cells and elevated allergen-specific immunoglobulin G4, immunoglobulin A and serum inhibitory activity for immunoglobulin E-facilitated allergen binding to B cells. Clin Exp Allergy 2010;40:598-606.
145. Bousquet J, Calvayrac P, Guerin B, et al. Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. I. In vivo and in vitro parameters after a short course of treatment. J Allergy Clin Immunol 1985;76:734-44.
146. Clark J, Schall R. Assessment of combined symptom and medication scores for rhinoconjunctivitis immunotherapy clinical trials. Allergy 2007;62:1023-8.
147. Hedlin G, Heilborn H, Lilja G, et al. Long-term follow-up of patients treated with a three-year course of cat or dog immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 1995;96(6 Pt 1):879-85.
148. Ebner C, Kraft D, Ebner H. Booster immunotherapy (BIT). Allergy 1994;49:38-42.
149. Eng PA, Reinhold M, Gnehm HP. Long-term efficacy of preseasonal grass pollen immunotherapy in children. Allergy 2002;57:306-12.
150. Eng PA, Borer-Reinhold M, Heijnen IA, Gnehm HP. Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood. Allergy 2006;61:198-201.
151. Naclerio RM, Proud D, Moylan B, et al. A double-blind study of the discontinuation of ragweed immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 1997;100:293-300.
152. Cox L, Cohn JR. Duration of allergen immunotherapy in respiratory allergy: when is enough, enough? Ann Allergy Asthma Immunol 2007;98:416-26.
153. Golden DB, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Survey of patients after discontinuing venom immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2000;105(2 Pt 1):385-90.
154. Graft DF. Discontinuing venom immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 1997;99:271.
155. Lerch E, Muller UR. Long-term protection after stopping venom immunotherapy: results of re-stings in 200 patients. J Allergy Clin Immunol 1998;101:606-12.
156. van Halteren HK, van der Linden PW, Burgers JA, Bartelink AK. Discontinuation of yellow jacket venom immunotherapy: follow-up of 75 patients by means of deliberate sting challenge. J Allergy Clin Immunol 1997;100(6 Pt 1):767-70.
157. Keating MU, Kagey-Sobotka A, Hamilton RG, Yunginger JW. Clinical and immunologic follow-up of patients who stop venom immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 1991;88(3 Pt 1):339-48.
158. Golden DB. Discontinuation of venom immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 1998;102(4 Pt 1):703-4.
159. Golden DB, Kwiterovich KA, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM. Discontinuing venom immunotherapy: outcome after five years. J Allergy Clin Immunol 1996;97:579-87.
160. Oehling A. Bacterial immunotherapy in bronchial asthma. J Investig Allergol Clin Immunol 1997;7:14-9.
161. Matricardi PM, Bjorksten B, Bonini S, et al. Microbial products in allergy prevention and therapy. Allergy 2003;58:461-71.
162. Wang JH, Kwon HJ, Jang YJ. Staphylococcus aureus increases cytokine and matrix metalloproteinase expression in nasal mucosae of patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyps. Am J Rhinol Allergy 2010;24:422-7.
163. Bousquet J, Anto J, Auffray C, et al. MeDALL (Mechanisms of the Development of ALLergy): an integrated approach from phenotypes to systems medicine. Allergy. 2011 Jan 24. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02534.x.
164. Prescott SL, Noakes P, Chow BW, et al. Presymptomatic differences in Toll-like receptor function in infants who have allergy. J Allergy Clin Immunol 2008;122:391-9.
165. Rodriguez-Perez N, Penagos M, Portnoy JM. New types of immunotherapy in children. Curr Allergy Asthma Rep 2008;8:484-92.
166. Prescott SL, Macaubas C, Smallacombe T, et al. Development of allergen-specific T-cell memory in atopic and normal children. Lancet 1999;353:196-200.
167. Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the «hygiene hypothesis». Thorax 2000;55(Suppl 1):S2-S10.
168. Aderem A, Ulevitch RJ. Toll-like receptors in the induction of the innate immune response. Nature 2000;406:782-7.
169. Prescott SL. Allergy: when does it begin and where will it end? Allergy 2003;58:864-7.
170. Cohon A, Arruda LK, Martins MA, et al. Evaluation of BCG administration as an adjuvant to specific immunotherapy in asthmatic children with mite allergy. J Allergy Clin Immunol 2007;120:210-3.
171. Arikan C, Bahceciler NN, Deniz G, et al. Bacillus Calmette-Guerin-induced interleukin-12 did not additionally improve clinical and immunologic parameters in asthmatic children treated with sublingual immunotherapy. Clin Exp Allergy 2004;34:398-405.
172. Gerstmayr M, Ilk N, Schabussova I, et al. A novel approach to specific allergy treatment: the recombinant allergen-S-layer fusion protein rSbsC-Bet v 1 matures dendritic cells that prime Th0/Th1 and IL-10-producing regulatory T cells. J Immunol 2007;179:7270-5.
173. Nayak A, Tripathy I, Levitt D. Novel Amb a 1 CpG oligode- oxyribonucleotide conjugate ragweed vaccine administered to children. J Allergy Clin Immunol 2006;117:S159.
174. Casale TB, Kessler J, Romero FA. Safety of the intranasal toll-like receptor 4 agonist CRX-675 in allergic rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol 2006;97:454-6.
175. Guimaraes Junqueir de Queiros M, Oliveira Silva DA, Alves R, et al. Mite-specific immunotherapy using allergen and/or bacterial extracts in atopic patients in Brazil. J Investig Allergol Clin Immunol 2008;18:84-92.
176. Villa E, Garelli V, Braido F, Melioli G, Canonica G. May we strengthen the human natural defenses with bacterial lysates? WAO Journal 2010;3:S17–S23.
177. Tankersley MS, Butler KK, Butler WK, Goetz DW. Local reactions during allergen immunotherapy do not require dose adjustment. J Allergy Clin Immunol 2000;106:840-3.
178. Kelso JM. The rate of systemic reactions to immunotherapy injections is the same whether or not the dose is reduced after a local reaction. Ann Allergy Asthma Immunol 2004;92:225-7.
179. Roy SR, Sigmon JR, Olivier J, et al. Increased frequency of large local reactions among systemic reactors during subcutaneous allergen immunotherapy. Ann Allergy Asthma Immunol 2007;99:82-6.
180. Rodriguez Perez N, Ambriz Moreno Mde J, Pizarro Esquivel U. [Non-fatal systemic reactions caused by immunotherapy and skin tests]. Rev Alerg Mex 2002;49:69-73.
181. Rodriguez Perez N, Ambriz Moreno Mde J. [Safety of immunotherapy and skin tests with allergens in children younger than five years]. Rev Alerg Mex 2006;53:47-51.
182. 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.
183. Filley W, Aston C, Coifman R, et al. Safety of Home Immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2008;121:abstracts.
184. Lockey RF, Nicoara-Kasti GL, Theodoropoulos DS, Bukantz SC. Systemic reactions and fatalities associated with allergen immunotherapy. Ann Allergy Asthma Immunol 2001;87(1 Suppl 1):47-55.
185. Wilson DR, Lima MT, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. Allergy 2005;60:4-12.
186. Radulovic S, Calderon MA, Wilson D, Durham S. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. Cochrane Database Syst Rev 2010;12:CD002893.
187. Penagos M, Compalati E, Tarantini F, et al. Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials. Ann Allergy Asthma Immunol 2006;97:141-8.
188. Di Bona D, Plaia A, Scafidi V, et al. Efficacy of sublingual immunotherapy with grass allergens for seasonal allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. J Allergy Clin Immunol 2010;126:558-66.
189. Larenas-Linnemann DE. Sublingual immunotherapy: dosing in relation to clinical and immunological efficacy. Allergy Asthma Proc 2008;29:130-9.
190. Larenas-Linnemann D. Subcutaneous and sublingual immunotherapy in Children: complete update on controversies, dosing and efficacy. Curr Allergy Asthma Rep 2008;8:465-74.
191. Pajno GB, Morabito L, Barberio G, Parmiani S. Clinical and immunologic effects of long-term sublingual immunotherapy in asthmatic children sensitized to mites: a double-blind, placebo-controlled study. Allergy 2000;55:842-9.
192. Marogna M, Spadolini I, Massolo A, et al. Clinical, functional, and immunologic effects of sublingual immunotherapy in birch pollinosis: a 3-year randomized controlled study. J Allergy Clin Immunol 2005;115:1184-8.
193. Novembre E, Galli E, Landi F, et al. Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. J Allergy Clin Immunol 2004;114:851-7.
194. Marogna M, Spadolini I, Massolo A, et al. Long-term comparison of sublingual immunotherapy vs inhaled budesonide in patients with mild persistent asthma due to grass pollen. Ann Allergy Asthma Immunol 2009;102:69-75.
195. Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, et al. Metaanalysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age. Chest 2008;133:599-609.
196. Calamita Z, Saconato H, Pela AB, Atallah AN. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration method. Allergy 2006;61:1162-72.
197. Larenas-Linnemann DE, Cox LS. Sublingual immunotherapy for asthma: need for high quality meta-analyses to prove the concept. Allergy 2007;62:704-5.
198. Pajno GB, Caminiti L, Vita D, et al. Sublingual immunotherapy in mite-sensitized children with atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Allergy Clin Immuno. 2007;120:164-70.

199. Enrique E, Pineda F, Malek T, et al. Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with a standardized hazelnut extract. J Allergy Clin Immunol 2005;116:1073-9.
200. Nettis E, Colanardi MC, Soccio AL, et al. Double-blind, placebo-controlled study of sublingual immunotherapy in patients with latex-induced urticaria: a 12-month study. Br J Dermatol 2007;156:674-81.
201. Cistero Bahima A, Sastre J, Enrique E, et al. Tolerance and effects on skin reactivity to latex of sublingual rush immunotherapy with a latex extract. J Investig Allergol Clin Immunol 2004;14:17-25.
202. Severino MG, Cortellini G, Bonadonna P, et al. Sublingual immunotherapy for large local reactions caused by honeybee sting: a double-blind, placebo-controlled trial. J Allergy Clin Immunol 2008;122:44-8.
203. Rodriguez-Santos O. Sublingual immunotherapy for Allergic rhinitis and asthma in children from two to five years of age with mite allergy. Rev Alergia Mex 2008;55:71-5.
204. Rienzo VD, Minelli M, Musarra A, et al. Post-marketing survey on the safety of sublingual immunotherapy in children below the age of 5 years. Clin Exp Allergy 2005;35:560-4.
205. Wahn U, Tabar A, Kuna P, et al. Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis. J Allergy Clin Immunol 2009;123:160-6 e3.
206. Larenas-Linnemann D. Sublingual immunotherapy in children: more optimism today. Pediatr Allergy Immunol 2009;20:399-400.
207. Fiocchi A, Pajno G, La Grutta S, et al. Safety of sublingual-swallow immunotherapy in children aged 3 to 7 years. Ann Allergy Asthma Immunol 2005;95:254-8.
208. Agostinis F, Tellarini L, Canonica GW, et al. Safety of sublingual immunotherapy with a monomeric allergoid in very young children. Allergy 2005;60:133.
209. Cox LS, Larenas Linnemann D, Nolte H, et al. Sublingual immunotherapy: a comprehensive review. J Allergy Clin Immunol 2006;117:1021-35.
210. Passalacqua G, Guerra L, Compalati E, Canonica GW. The safety of allergen specific sublingual immunotherapy. Curr Drug Saf 2007;2:117-23.
211. Blazowski L. Anaphylactic shock because of sublingual immunotherapy overdose during third year of maintenance dose. Allergy 2008;63:374.
212. Dunsky EH, Goldstein MF, Dvorin DJ, Belecanech GA. Anaphylaxis to sublingual immunotherapy. Allergy 2006;61:1235.
213. Eifan AO, Keles S, Bahceciler NN, Barlan IB. Anaphylaxis to multiple pollen allergen sublingual immunotherapy. Allergy 2007;62:567-8.
214. Cochard MM, Eigenmann PA. Sublingual immunotherapy is not always a safe alternative to subcutaneous immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2009;124:378-9.
215. de Groot H, Bijl A. Anaphylactic reaction after the first dose of sublingual immunotherapy with grass pollen tablet. Allergy 2009;64:963-4.
216. Casale TB, Canonica GW, Bousquet J, et al. Recommendations for appropriate sublingual immunotherapy clinical trials. J Allergy Clin Immunol 2009;124:665-70.
217. Brimnes J RC, Urioste S, Lund K. Shorter Dosing Intervals of Sublingual Immunotherapy Lead to More Efficacious Treatment in a Mouse Model of Rhinitis. J Allergy Clin Immunol 2008;121):s263.
218. Didier A, Malling HJ, Worm M, et al. Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 2007;120:1338-45.
219. Sander I, Fleischer C, Meurer U, et al. Allergen content of grass pollen preparations for skin prick testing and sublingual immunotherapy. Allergy 2009;64:1486-92.
220. Valovirta E, Jacobsen L, Ljorring C, et al. Clinical efficacy and safety of sublingual immunotherapy with tree pollen extract in children. Allergy 2006;61:1177-83.
221. Blaiss M, Maloney J, Nolte H, et al. Efficacy and safety of timothy grass allergy immunotherapy tablets in North American children and adolescents. J Allergy Clin Immunol 2011;127:64-71.
222. Nelson HS, Nolte H, Creticos P, et al. Efficacy and safety of timothy grass allergy immunotherapy tablet treatment in North American adults. J Allergy Clin Immunol 2011;127:72-80, e1-2.
223. Bordignon V, Parmiani S. Variation of the skin end-point in patients treated with sublingual specific immunotherapy. J Investig Allergol Clin Immunol 2003;13:170-6.
224. Di Rienzo V, Puccinelli P, Frati F, Parmiani S. Grass pollen specific sublingual/swallow immunotherapy in children: open-controlled comparison among different treatment protocols. Allergol Immunopathol (Madr) 1999;27:145-51.
225. Guerra L, Compalati E, Rogkakou A, et al. Randomized open comparison of the safety of SLIT in a no-updosing and traditional updosing schedule in patients with Parietaria allergy. Allergol Immunopathol (Madr) 2006;34:82-3.
226. Rodriguez F, Boquete M, Ibanez MD, et al. Once daily sublingual immunotherapy without updosing--A new treatment schedule. Int Arch Allergy Immunol 2006;140:321-6.
227. Lombardi C, Incorvaia C, Braga M, et al. Administration regimens for sublingual immunotherapy to pollen allergens: what do we know? Allergy 2009;64:849-54.
228. Bufe A, Eberle P, Franke-Beckmann E, et al. Safety and efficacy in children of an SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2009;123:167-73 e7.
229. Calderon MA, Birk AO, Andersen JS, Durham SR. Prolonged preseasonal treatment phase with Grazax sublingual immunotherapy increases clinical efficacy. Allergy 2007;62:958-61.
230. Tahamiler R, Canakcioglu S, Yilmaz S, Isildak H. Long-term immunotherapy for perennial allergic rhinitis: relationship of specific IgG levels to skin-prick test results and clinical symptoms and signs. Ear Nose Throat J 2008;87:E29.
231. Ozdemir C, Yazi D, Gocmen I, et al. Efficacy of long-term sublingual immunotherapy as an adjunct to pharmacotherapy in house dust mite-allergic children with asthma. Pediatr Allergy Immunol 2007;18:508-15.
232. Caffarelli C, Cardinale F, Povesi C, et al. Optimal duration of SLIT. Int J Immunopathol Pharmacol 2009;22(4 Suppl):17-22.
233. Durham SR, Emminger W, Kapp A, et al. Long-term clinical efficacy in grass pollen-induced rhinoconjunctivitis after treatment with SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet. J Allergy Clin Immuno. 2010;125:131-8 e1-7.
234. Marogna M, Tomassetti D, Bernasconi A, et al. Preventive effects of sublingual immunotherapy in childhood: an open randomized controlled study. Ann Allergy Asthma Immunol 2008;101:206-11.
235. Yuta A, Ogihara H, Miyamoto Y, et al. [The enhanced clinical efficacy by treated years and the sustained efficacy after treatment of sublingual immunotherapy for Japanese cedar pollinosis]. Arerugi 2010;59:1552-61.
236. Di Rienzo V, Marcucci F, Puccinelli P, et al. Long-lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a 10-year prospective study. Clin Exp Allergy 2003;33:206-10.
237. Marogna M, Bruno M, Massolo A, Falagiani P. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy for house dust mites in allergic rhinitis with bronchial hyperreactivity: A long-term (13-year) retrospective study in real life. Int Arch Allergy Immunol 2007;142:70-8.
238. Marogna M, Spadolini I, Massolo A, et al. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: a 15-year prospective study. J Allergy Clin Immunol 2010;126:969-75.
239. Cox L, Compalati E, Canonica W. Will sublingual immunotherapy become an approved treatment method in the United States? Curr Allergy Asthma Rep 2011;11:4-6.
240. Agostinis F, Foglia C, Landi M, et al. The safety of sublingual immunotherapy with one or multiple pollen allergens in children. Allergy 2008;63:1637-9.
241. Canonica GW, Passalacqua G. Sublingual immunotherapy in the treatment of adult allergic rhinitis patients. Allergy 2006;61(Suppl 81):20-3.
242. Ariano R, Berto P, Incorvaia C, et al. Economic evaluation of sublingual immunotherapy vs. symptomatic treatment in allergic asthma. Ann Allergy Asthma Immuno. 2009;103:254-9.
243. 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.
244. Simons FE, Simons KJ. Epinephrine (adrenaline) in anaphylaxis. Chem Immunol Allergy 2010;95:211-22.
245. Simons FE. Anaphylaxis: Recent advances in assessment and treatment. J Allergy Clin Immunol 2009;124:625-36; quiz 37-8.
246. Soar J, Pumphrey R, Cant A, et al. Emergency treatment of anaphylactic reactions--guidelines for healthcare providers. Resuscitation 2008;77:157-69.
247. Kemp SF, Lockey RF, Simons FE. Epinephrine: the drug of choice for anaphylaxis. A statement of the World Allergy Organization. Allergy 2008;63:1061-70.
248. Sheikh A, Shehata YA, Brown SG, Simons FE. Adrenaline for the treatment of anaphylaxis: Cochrane systematic review. Allergy 2009;64:204-12.
249. Rudders SA, Banerji A, Corel B, et al. Multicenter study of repeat epinephrine treatments for food-related anaphylaxis. Pediatrics 2010;125:e711-8.
250. Westfall T, Westfall D. Adrenergic agonists and antagonists. In: Ed. t, editor. Goodman and Gillman´s The Farmacological basis of therapeutics. 11th ed. New York: McGraw-Hill. 2006;pp:215-68.
251. Simons FE, Roberts JR, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in children with a history of anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 1998;101(1 Pt 1):33-7.
252. Simons FE, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection. J Allergy Clin Immunol 2001;108:871-3.
253. 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.
254. Tole JW, Lieberman P. Biphasic anaphylaxis: review of incidence, clinical predictors, and observation recommendations. Immunol Allergy Clin North Am 2007;27:309-26.
255. Scranton SE, Gonzalez EG, Waibel KH. Incidence and characteristics of biphasic reactions after allergen immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2009;123:493-8.
256. 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.
257. Simons FE. Advances in H1-antihistamines. N Engl J Med 2004;351:2203-17.
258. 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.

259. Sheikh A, Ten Broek V, Brown SG, Simons FE. H1-antihistamines for the treatment of anaphylaxis: Cochrane systematic review. Allergy 2007;62:830-7.
260. Winbery SL, Lieberman PL. Histamine and antihistamines in anaphylaxis. Clin Allergy Immunol 2002;17:287-317.
261. 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.
262. Shamsi Z, Hindmarch I. Sedation and antihistamines: a review of inter-drug differences using proportional impairment ratios. Hum Psychopharmacol 2000;15(S1):S3-S30.
263. Welch MJ, Meltzer EO, Simons FE. H1-antihistamines and the central nervous system. Clin Allergy Immunol 2002;17:337-88.
264. Hindmarch I, Johnson S, Meadows R, et al. The acute and sub-chronic effects of levocetirizine, cetirizine, loratadine, promethazine and placebo on cognitive function, psychomotor performance, and weal and flare. Curr Med Res Opin 2001;17:241-55.
265. Cobb DB, Watson WA, Fernandez MC. High-dose loratadine exposure in a six-year-old child. Vet Hum Toxicol 2001;43:163-4.
266. 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.
267. Simons FE. Safety of levocetirizine treatment in young atopic children: An 18-month study. Pediatr Allergy Immunol 2007;18:535-42.
268. Schatz M. H1-antihistamines in pregnancy and lactation. Clin Allergy Immunol 2002;17:421-36.
269. Di Rosa M, Flower RJ, Hirata F, Parente L, Russo-Marie F. Anti-phospholipase proteins. Prostaglandins 1984;28:441-2.
270. 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.
271. 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.
272. Daeron 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.
273. Greaves MW, Plummer VM. Glucocorticoid inhibition of antigen-evoked histamine release from human skin. Immunology 1974;27:359-64.
274. 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.
275. Clark S, Long AA, Gaeta TJ, Camargo CA, Jr. Multicenter study of emergency department visits for insect sting allergies. J Allergy Clin Immunol 2005;116:643-9.
276. 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.
277. Choo KJ, Simons E, Sheikh A. Glucocorticoids for the treatment of anaphylaxis: Cochrane systematic review. Allergy 2010;65:1205-11.