

Tratamiento de la rinitis alérgica (II).

Inmunoterapia

María Rubio Sotés

El tratamiento racional de cualquier enfermedad se basa en el conocimiento de los factores genéticos que la pueden determinar, de su etiología y de los mecanismos de su patogénesis, y con esta base, de la posibilidad de disponer de los medios adecuados para incidir favorablemente sobre ellos. Es lógico pensar que, si podemos actuar sobre el mecanismo genético y el etiológico de una enfermedad, podremos curar esa enfermedad, sin que sean necesarias otras medidas.

La manipulación de los factores genéticos en la rinitis alérgica es, en estos momentos, una perspectiva de futuro lejana. Aún no se conocen bien los genes que pueden transmitir las enfermedades alérgicas, y probablemente será difícil su manejo en este sentido pues su transmisión es poligénica.

En cambio, sí conocemos la *etiología* de la rinitis alérgica, producida por una reacción inmunológica mediada por IgE específica para alérgenos, que variarán en porcentaje según las condiciones climáticas de cada región y del entorno del paciente. A partir de esta reacción, se inicia la cascada inflamatoria que ocasiona los síntomas. Y cuanto más precozmente actuemos interrumpiendo esta cascada, más eficaz será el tratamiento. Por ello, para conseguir aplicar un *tratamiento etiológico* debemos partir de la base de un *diagnóstico etiológico correcto*, conociendo los antígenos que causan la rinitis en cada caso concreto, para poder evitarlos en la medida de lo posible, aplicando las normas de control ambiental que se exponen en otro capítulo.

Si conseguimos aplicar eficazmente las medidas de desalergenización, habremos

conseguido detener la enfermedad, sin que sea necesaria la aplicación de otros tratamientos. Esto se puede conseguir eficazmente en determinados casos como, por ejemplo, cuando la rinitis está causada por epitelios de animales domésticos; en otras situaciones podremos disminuir su presencia (ácaros, hongos); y en los casos de participación de pólenes será muy difícil su evitación. Por ello, si no logramos disminuir de manera eficaz los antígenos causales y el paciente continúa presentando síntomas, deberemos recurrir a los tratamientos disponibles para manipular favorablemente la respuesta inmunológica e interrumpir el desarrollo de la cascada inflamatoria, y así suprimir los síntomas.

La manipulación de la respuesta inmunológica se realiza en la actualidad mediante la INMUNOTERAPIA ESPECIFICA (IT). Consiste en la administración de dosis progresivamente crecientes, generalmente a través de inyecciones subcutáneas, del alérgeno o los alérgenos a los que el paciente está sensibilizado.

1. MECANISMOS DE ACCIÓN

Aunque este tratamiento se está empleando desde la segunda década del siglo XX, no se conocen todavía completamente todas las acciones que ejerce sobre la compleja respuesta inmunológica mediada por IgE, precisamente a causa de esta complejidad y de las dificultades técnicas que conlleva su estudio. El efecto es específico para el antígeno que se administra. A lo largo del tiempo, se han ido conociendo mejor las ac-

ciones, que podemos considerar "clásicas", producidas por la IT subcutánea. Están recogidas por el Comité para Inmunoterapia de la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica (tabla I).

Existen trabajos que demuestran que la IT interfiere en los mecanismos fisiopatológicos responsables de la liberación de mediadores². El bloqueo de esta liberación puede reducir la acumulación de linfocitos efectores T helper 2 (Th2), productores de IL-4, observado durante la fase tardía de la reacción alérgica, induciendo la desviación de estas células a las de linfocitos T helper 1 (Th1), productoras IL-2, IL-12, y de IFN- γ ³. Es sobradamente conocido que la IL-4 induce producción de IgE, en tanto que el IFN- γ la inhibe. Como consecuencia, se reduce la liberación de mediadores⁴, con disminución de la permeabilidad vascular, de la contracción del músculo liso bronquial y de la actividad de los factores quimiotácticos, especialmente de los eosinófilos⁵. Todas estas acciones se traducen en una disminución de la inflamación y, por lo tanto, de los síntomas. Estos estudios son relativamente recientes, y continúan las investigaciones en este sentido.

Algo más antiguos son los trabajos que demuestran que con la administración de la IT se produce un incremento inicial de la IgE circulante, seguida de una posterior disminución^{6,7}, junto a un incremento de la tasa de IgG4 específica (anticuerpos "bloqueantes")^{7,8}. Se sabe que estas alteraciones de los niveles séricos de IgG4, inducida por la IL-10⁹, no se correlacionan con la disminución de los síntomas alérgicos, pero sí reflejan en realidad el cambio producido en el balance Th1:Th2. Clínicamente disminuye la sensibilidad cutánea alérgeno-específica, así como la respuesta cutánea tardía¹⁰, la severidad y frecuencia de la respuesta bronquial tardía¹¹, y, a nivel nasal, se observa una dis-

minución de la liberación de mediadores en el líquido de lavado¹². Como se ve, con el empleo de la IT se puede interferir favorablemente en el inicio de la cascada inflamatoria, que conduce a la progresión de la enfermedad.

En la última década se ha desarrollado otra forma de administración de la IT, la administrada por *vía sublingual*, basada en el concepto que estima que los alérgenos administrados a través de superficies mucosas son "manejados" por el sistema inmunológico de forma diferente a los inyectados.

2. EXTRACTOS ALERGÉNICOS

La premisa fundamental para poder obtener beneficios con el empleo de IT es disponer de *extractos alérgicos bien estandarizados y de alta calidad*. Durante los últimos años, se han producido importantes avances en el conocimiento de la estructura bioquímica de los alérgenos más relevantes, gracias a las nuevas tecnologías en bioquímica y en DNA recombinante, de manera que conocemos ya la secuencia de aminoácidos de la mayoría de los alérgenos. Estos conocimientos se aplican para la fabricación de extractos para IT. Existen métodos para la obtención, almacenamiento, extracción y purificación de los alérgenos (IUIS¹³, Nordic Ghidelines¹⁴ entre otros), que cumplen los extractos comerciales fabricados por la industria farmacéutica en España.

Tradicionalmente los extractos hiposensibilizantes se administran mediante *inyecciones por vía subcutánea*, y es con este método con el que se han realizado la mayoría de los estudios sobre sus mecanismos de acción antes indicados, y comprobado su eficacia clínica. Hoy están también comercializados extractos para administración por vía sublingual, cuyos mecanismos de acción están en estudio, y con los que también se obtienen efectos beneficiosos¹⁵.

Dentro de los extractos inyectados existen tres tipos básicos de preparación y presentación, incluidos en la Farmacopea Europea¹⁶:

- *Extractos no modificados (Extractos acuosos)*: En ellos el alérgeno se encuentra en su forma nativa, ofreciendo todo su potencial alérgico (capacidad de unirse a IgE específica) e inmunogénico (capacidad de inducir anticuerpos específicos). Se presentan en solución o liofilizados, para reconstituir antes de su uso. Apenas se utilizan con antígenos inhalantes, pero se

TABLA I. Mecanismos de acción de la inmunoterapia.

-
- Descenso de IgE específica
 - Producción de anticuerpos "bloqueantes" IgG
 - Acciones sobre linfocitos T y citocinas
 - Acciones sobre otras células implicadas
 - Disminución de la fase tardía
-

usan, con excelentes resultados, con veneno de himenópteros. El inconveniente principal de este tipo de extractos es el gran número de inyecciones que requieren, de administración periódica, hasta que se alcanza la dosis óptima de mantenimiento, y el mayor riesgo de producir reacciones locales y sistémicas. Para obviar o disminuir estos riesgos, se han realizado varios intentos encaminados a incrementar la seguridad y a disminuir el número de inyecciones, manteniendo o aumentando la efectividad, como se indica a continuación.

- *Formulación en preparaciones Depot o semidepot (Extractos Depot o retardados)*. Son extractos en suspensión adsorbidos en diferentes sustancias (hidróxido de aluminio, fosfato cálcico, tirosina, MLP, fracción alfa, etc.), lo que permite una liberación lenta del antígeno en el lugar de la inyección. Esta modificación permite espaciar más las inyecciones y disminuir la dosis en cada una, de manera que se obtiene la dosis máxima con mayor comodidad.

- *Extractos con modificación química y/o física del alérgeno*. Se han investigado una amplia variedad de estos productos, pero los únicos que han mostrado eficacia son los que se conocen como *alérgenos polimerizados o alérgoides*.

Uno de los primeros reactivos usados para modificar alérgenos fue el Formaldehído. Los más utilizados en la actualidad consisten en la polimerización de alérgenos con *glutaraldehído*. Cuando los extractos alérgicos son sometidos a un tratamiento suave con este producto, se forman polímeros que siguen conservando la misma actividad inmunogénica, pero presentan una reducción importante en cuanto a la capacidad alérgica. La última novedad en este campo ha sido someter a estos extractos a un proceso de despigmentación. Y una vez polimerizados, son adsorbidos en hidróxido de aluminio o tirosina para transformarlos en preparados Depot.

Cualquiera de estos tipos de extractos se pueden administrar en el tiempo mediante dos formas de pautas: preestacional y perenne.

Como su nombre indica, la *pauta preestacional* se utiliza en pacientes alérgicos a los pólenes, comenzando su administración varios meses antes de la llegada de la estación de polinización, y suspendiéndola cuando llega ésta. El momento en que se debe comenzar la administración variará, dependiendo del tipo de extracto comercial que hayamos elegido.

La *pauta perenne* es aquella que mantiene la administración del extracto a lo largo de todo el año, partiendo de una pauta de iniciación, habitualmente semanal, hasta llegar a la máxima dosis tolerada, seguida de la administración de dosis de mantenimiento, con intervalos aproximados de un mes. Se emplea con antígenos no estacionales o perennes, como ácaros, hongos, epitelios de animales y con veneno de himenópteros. Los extractos hiposensibilizantes de pólenes también se puede administrar de esta forma, pero hay que ser especialmente cuidadoso con la dosis a administrar durante la época de polinización, pues podría producir reacciones adversas.

3. EFICACIA

La eficacia de la IT específica subcutánea con pólenes, ácaros y epitelio de gato está bien documentada mediante ensayos doble ciego y así lo recoge el International Consensus Report on the Diagnosis and Management of Rhinitis¹⁷, American College of Allergy, Asthma and Immunology¹⁸, en el Position Paper: Immunotherapy de la EAA-CI¹, y en el reciente documento ARIA (Allergic Rhinitis and its impacts on asthma)¹⁹. También está documentada su eficacia en el asma por sensibilización al hongo alternaria, y probablemente no se ha recogido su eficacia en rinitis causada por este alérgeno debido a la mucha menor frecuencia como sensibilizante en rinitis aislada, no acompañada de asma.

La eficacia es dosis-dependiente; las dosis bajas suelen ser ineficaces, pero las dosis muy elevadas tienen riesgo de producir reacciones adversas. Por lo tanto, hay que ser muy cuidadoso con la administración, tratando de obtener la dosis óptima de mantenimiento en cada paciente.

La IT es más efectiva en niños, adolescentes y adultos jóvenes¹. Es menos eficaz, de una forma general, el inicio del tratamiento en personas mayores de 50 años, ya que a partir de esta edad suele disminuir la importancia del mecanismo mediado por IgE.

Está probada, con ensayos doble ciego controlado con placebo, la eficacia en la rinitis de la IT administrada por vía sublingual con dosis altas de alérgeno (se pueden alcanzar dosis acumuladas entre 50 y 100 veces mayores que con la subcutánea)¹⁹. Al comparar entre sí las dos formas de administración, se ha encontrado en un trabajo que los resultados obtenidos con la subcu-

tánea eran superiores²⁰, y en otro que eran similares²¹.

Un aspecto importante que nos debe hacer reflexionar a la hora de instaurar el tratamiento etiológico en la rinitis es el hecho demostrado que la *rinitis es un importante factor de riesgo para padecer asma*, como lo avalan diferentes trabajos²². Se han publicado algunos estudios que demuestran que la inmunoterapia para la rinitis es eficaz, reduciendo el desarrollo posterior de asma (23,1).

4. INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES

Las bases primordiales para la indicación de inmunoterapia en la rinitis alérgica son dos: primero, la demostración de que esa rinitis está producida por un mecanismo de sensibilización IgE a uno o varios antígenos específicos; y segundo, disponer de extractos hiposensibilizantes perfectamente estandarizados y de alta calidad, fabricados según la normativa antes indicada.

A partir de aquí las indicaciones (tabla II) deben ser individualizadas, basándonos en los siguientes parámetros, que señalan todas las normativas vigentes, tanto de la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica¹, como la Normativa de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica²⁴, y el Consenso Internacional¹⁶ señalado antes, el WHO Position Paper on Allergen Vaccines²⁵ y el ARIA¹⁹:

- Si las medidas de desalergenización no son suficientes para evitar los síntomas.

TABLA II. Indicaciones de la inmunoterapia en rinitis.

-
- Enfermedad causada por mecanismo mediado por IgE (pruebas cutáneas/IgE específica frente a un alérgeno determinado)
 - Concordancia de esta sensibilización con la sintomatología del paciente
 - Medidas de desalergenización insuficientes.
 - Síntomas no controlados con mínima medicación carente de efectos secundarios.
 - Larga estación polínica.
 - Rinitis perenne > de 6 meses
 - Evidencia objetiva de su eficacia en estudios controlados
 - Si se acompaña de asma.
-

- Si los síntomas no se controlan completamente con mínima medicación, que no tenga efectos secundarios indeseables.
- Cuando haya historia de síntomas en las rinitis estacionales o polínicas durante dos estaciones, o de 6 meses de duración en la rinitis perenne.
- Cuando la rinitis se acompaña de asma.

Los casos de rinitis por pólenes pueden parecer banales a los poco expertos, pues piensan que los síntomas se limitan a un escaso número de días al año. Pero la realidad es distinta. En nuestro país, por la diversidad climática y la consiguiente diversidad de floración, los síntomas pueden prolongarse durante más de 6 meses (pensemos en alérgicos a pólenes de árboles como las cupresáceas y el fresno que polinizan en enero-febrero, el plátano de sombra en marzo, que además es alérgico a oleáceas y gramíneas cuya polinización tiene lugar de abril a junio, y a los pólenes de algunas malezas, cuya floración se prolonga hasta finales de septiembre).

Al igual que todos los medicamentos, la IT tiene contraindicaciones¹ (tabla III), unas absolutas y otras relativas: *las contraindicaciones absolutas* son las siguientes:

- Existencia de otras enfermedades de origen inmunológico o neoplásico.
- Existencia de enfermedad infecciosa activa (hepatitis vírica, tuberculosis etc).
- Tratamiento concomitante con betabloqueantes, pues pueden potenciar las reacciones adversas.

TABLA III. Contraindicaciones de la inmunoterapia en rinitis.

-
- ABSOLUTAS
- Enfermedades de origen inmunológico o neoplasias.
 - Enfermedades infecciosas activas (hepatitis vírica, Tb., etc.
 - Contraindicaciones para el empleo de Adrenalina
 - Se acompaña de asma incontrolado severo.
 - Alteraciones psiquiátricas.
 - Paciente no colaborador.
- RELATIVAS
- Cuidadosa en menores de 5 años.
 - Comienzo IT durante gestación.
 - Dermatitis atópica severa.
-

- Que existan contraindicaciones para el empleo de adrenalina (HTA severa, hipertiroidismo, cardiopatía etc).
- En el asma incontrolada severa.
- Si el paciente presenta alteraciones psiquiátricas.
- Si el paciente no colabora.

Las *contraindicaciones relativas* son las siguientes:

- En menores de 5 años sólo puede ser administrada por especialistas cualificados.
- No se recomienda iniciar IT durante el embarazo a causa de la posible presentación de una reacción sistémica, con el consiguiente riesgo de aborto, pero puede continuarse su administración si se está en fase de mantenimiento con dosis bien toleradas.
- En la dermatitis atópica severa se debe considerar la posibilidad de empeoramiento de la misma.

En todos los casos, la indicación de IT debe hacerse tras evaluación del grado de beneficio/riesgo que se pretende obtener.

Es importante señalar que no es aconsejable mezclar en un mismo extracto hiposensibilizante antígenos que no estén relacionados (ej. pólenes con ácaros), pero sí puede hacerse con antígenos relacionados (pólenes entre sí).

La *duración* del tratamiento es de varios años. Se recomienda mantenerla durante 1-2 años después que el paciente haya quedado libre de síntomas o éstos se hayan reducido a la mínima expresión. Los tratamientos de menos de 3 años conllevan frecuentes recaídas de los síntomas. En la actualidad se recomienda mantenerla durante 5-6 años, en algunos casos más, si el beneficio es significativo.

TABLA IV. Causas del fracaso de la Inmunoterapia.

- Despreocupación de desalergenización ambiental.
- Selección incorrecta de alérgenos
- Desarrollo de nuevas sensibilizaciones durante IT.
- Empleo de dosis insuficiente de alérgeno.
- Expectativas de mejoría en tiempo demasiado corto.
- Paciente refractario al tratamiento (no respondedores).

Si por el contrario el paciente no mejora tras dos años de la aplicación de una correcta IT, se debe reevaluar la conveniencia de su continuación.

5. FRACASO DE LA INMUNOTERAPIA

La IT puede fracasar, esto es, que no se obtienen los beneficios esperados. Este fracaso (tabla IV) puede ser erróneo, pues se puede producir por causas ajenas al tratamiento, como pueden ser la despreocupación por parte del paciente en seguir unas mínimas normas correctas de desalergenización; o bien, porque se han seleccionado de forma incorrecta los antígenos componentes del extracto; porque se han empleado dosis bajas, como se indicaba antes; porque existen expectativas de mejoría en un tiempo demasiado corto, o no se ha administrado de la forma correcta; o finalmente, porque se han desarrollado nuevas sensibilizaciones. Todos estos puntos son subsanables. Pero existen algunos casos en los que, con todas las premisas correctas, no se obtienen beneficios. Este sería el verdadero fracaso, que probablemente tiene origen inmunológico (pacientes no respondedores), y su causa se desconoce. En el momento actual, no disponemos de ningún método para saber a priori quienes serán estos pacientes no respondedores.

6. SEGURIDAD

Se ha hablado mucho sobre este tema en relación con la administración por vía *subcutánea*, a veces de forma alarmista. Existe acuerdo general en que es un tratamiento bastante seguro cuando se administra adecuadamente y en las condiciones apropiadas¹. Durante la administración de

TABLA V. Reacciones alérgicas inducidas por IT.

- LOCALES:
 - Inmediata
 - Tardía
- SISTEMICAS:
 - Prurito generalizado
 - Urticaria/angioedema
 - Rinitis
 - Asma
 - Hipotensión
 - Shock anafiláctico

los extractos pueden aparecer reacciones alérgicas (tabla V), que son de dos tipos: locales y sistémicas.

Las *reacciones locales* se pueden presentar de dos maneras: de forma inmediata (en los primeros 30 min.), con la aparición de eritema, edema y prurito. Solamente tienen importancia las de un tamaño mayor de 5 cm, que obligan a disminuir la dosis de la IT; y tardía, que aparecen a veces varias horas después de la administración, con edema más difuso, y de igual modo, sólo se considerarán las mayores de 10 cm. para ajustar la dosis de continuación de la IT.

Las *reacciones sistémicas* consisten en la aparición, dentro de los 30 min. siguientes a la administración del extracto, de síntomas de rinitis, eritema y prurito generalizado,

urticaria, angioedema, disfonía, broncoespasmo, náuseas, vómitos, zumbidos de oídos, dolor cólico abdominal, relajación de esfínteres, mareo, hipotensión, shock anafiláctico. En este caso, además de aplicar inmediatamente el tratamiento oportuno, se debe suspender la aplicación de IT y remitir al paciente al alergólogo prescriptor.

Se han publicado cifras de estas reacciones en estudios amplios²⁶. El porcentaje de reacciones locales es de alrededor del 4%²⁷, y de las sistémicas varía entre el 0,12⁸, el 0,3%²⁴ y 6%²⁹ del total de dosis administradas. En cuanto a casos de muerte, se han publicado los datos recogidos en EEUU durante un periodo de 42 años en los que se registraron las muertes atribuibles a IT y a la práctica de pruebas cutáneas³⁰ y, en Ingla-

TABLA VI. Tratamiento de las reacciones adversas de la IT.

- *Reacción local inmediata (>12 cm)*
 - * Antihistamínicos orales, hielo local, corticoides tópicos.
- *Reacciones sistémicas*
 - Rinitis:
 - * Antihistamínicos orales
 - * OBSERVACIÓN DURANTE 60 MIN.
 - Urticaria/angioedema:
 - * Torniquete por encima del lugar de la inyección
 - * ADRENALINA (1 mg/ml) 0,3 ml s.c. en el lugar de la inyección y 0,5 ml en el brazo contrario. Repetir dosis cada 15 min. si fuese necesario. Controlar TA y Fc.
 - * Antihistamínicos orales o parenterales.
 - * Corticoides orales o parenterales
 - * OBSERVACIÓN 60 MIN. CONSIDERAR TRASLADO URGENCIA HOSPITALARIA.
 - Asma:
 - * Torniquete por encima del lugar de la inyección.
 - * Leve: β_2 inhalados
 - * Corticoides sistémicos
 - * Moderado-severo (FEV1 ** <50% del esperado):
 - Oxígeno (4-8 l/min)
 - β_2 inhalados
 - β_2 parenterales: 0,25-0,5 mg s.c.
 - Corticoides sistémicos
 - * CONSIDERAR TRASLADO URGENCIA HOSPITALARIA.
 - Shock anafiláctico.
 - * Torniquete por encima del lugar de la inyección.
 - * ADRENALINA (1 mg/ml) 0,3 s.c. en el lugar de la inyección y 0,5 en el brazo contrario. Repetir dosis cada 15 min si fuese necesario.
 - * Fluidoterapia i.v. con suero fisiológico y colocar al paciente en decúbito supino
 - * Vigilar patencia de vía aérea superior
 - * Corticoides i.v.
 - * Antihistamínicos parenterales
 - * Oxígeno 4-8 l/min.
 - * Vigila TA y Fc
 - * TRASLADO URGENTE CENTRO HOSPITALARIO

Adecuar dosis a la edad del paciente. Recordar que en niños la dosis de Adrenalina es de 0,1 ml en el lugar de la inyección y 0,3 ml en el brazo contrario.

terra, durante un periodo de 6 años en los que se registraron 8 fallecimientos³¹. Las causas más frecuentes de reacciones fatales fueron: errores de dosificación; mala técnica de inyección; administración en paciente previamente sintomático, o que el paciente no esperó en la consulta el tiempo debido, imposibilitando así que se le aplicase el tratamiento oportuno; y raramente se han atribuido a causas no identificables. Estas cifras se reducen considerablemente si se seleccionan adecuadamente los pacientes y se tratan de forma precoz y eficaz las reacciones anafilácticas. Además, en su larga experiencia, la autora no ha encontrado ninguna reacción anafiláctica fatal en los casos de IT aplicada en rinitis aisladas. Se pueden comparar estas cifras con los datos referidos a reacciones anafilácticas producidas por otros fármacos o sustancias empleadas para el diagnóstico: contrastes yodados 1%; penicilina 0,7-10%; de todas las dosis³².

La experiencia recogida con el empleo de *inmunoterapia sublingual* muestra menor número de reacciones adversas tanto en niños como en adultos. La mayoría de las observadas son leves³³, y suelen limitarse a prurito bucal que remite sin tratamiento. Se ha descrito también la presentación de efectos adversos gastrointestinales en unos pocos casos, y alguno de urticaria y angioedema³⁴. Se pensó que este tipo de IT podría tener un riesgo de reacciones más elevado en pacientes que presentan síndrome de alergia oral con alimentos vegetales, pero los estudios publicados no han verificado esta hipótesis³⁵.

De toda esta exposición se deduce que el empleo de IT debe ser cuidadosamente indicado, controlado y valorado de forma individualizada para cada paciente por especialistas alergólogos, con experiencia.

7. NORMAS PRÁCTICAS DE ADMINISTRACIÓN

Existe una normativa sobre administración, dada por el Ministerio de Sanidad en sus puntos más importantes, y que viene recogida, en general, en los prospectos de los envases de extractos. De forma amplia se explica en la CARTILLA DE SEGUIMIENTO DE LA INMUNOTERAPIA, elaborada por el *Comité de Inmunoterapia de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica*. Todo paciente que inicia un tratamiento con inmunoterapia debe tener una de estas cartillas, que contiene información para el paciente,

para el personal de Enfermería y para su Médico de Atención Primaria, que le deberá haber entregado el Alergólogo prescriptor.

Es fundamental que la *administración de la IT subcutánea no se realice nunca en el domicilio del paciente, debiendo hacerse en un centro sanitario (ambulatorio, centro de salud, hospital, consultorio del especialista etc.)* con capacidad para poder tratar todas las posibles reacciones adversas que pudieran aparecer. Así mismo, *tras la administración del extracto el paciente permanecerá en presencia del ATS al menos 30 min.* También es de suma importancia que antes de administrar la dosis correspondiente se le pregunte al paciente sobre la tolerancia de la dosis anterior.

La *IT sublingual* no requiere este tipo de precauciones debido al menor riesgo de producción de reacciones adversas, por lo que se puede administrar en el domicilio del paciente.

Expondremos brevemente la *actitud a seguir en caso de reacciones adversas*:

- Ante una reacción local inmediata menor de 5 cm., se continuará la pauta prescrita.
- Si la reacción local inmediata es mayor de 5 cm., se volverá a la dosis anterior tolerada, repitiéndola tres veces hasta comprobar que desaparece, y se seguirá posteriormente con la pauta establecida.
- Si la reacción local tardía mide menos de 10 cm., se continuará la administración de IT según la pauta establecida.
- Si es mayor de 10 cm., se repetirá la dosis anterior tolerada.

Sólo se tratarán las reacciones locales tardías que ocasionen molestias al paciente, mediante la aplicación de frío local y de anti-histamínicos orales. Cuando la reacción persiste más de 48 h. se administrarán pequeñas dosis de esteroides orales.

Las *reacciones sistémicas deben recibir tratamiento inmediato*, con objeto de minimizar los posibles riesgos que entrañan, en especial en pacientes asmáticos. Las medidas a adoptar serán las propias de una reacción anafiláctica de cualquier origen:

- Colocación de un torniquete por encima del lugar de la inyección del extracto.
- *Administración de adrenalina al 1/1.000 en solución acuosa, por*

vía subcutánea, según la siguiente pauta:

Adultos: se les inyectará 0,3 c.c. en el lugar de la inyección y 0,5 c.c. en el brazo contrario.

Niños: la dosis será 0,1 c.c. por cada 10 kg de peso. Una regla nemotécnica útil es: niños hasta 5 años 0,2 c.c.; de 6 a 10 años 0,4 c.c.

Estas dosis reseñadas se podrán repetir hasta 3 veces si fuera necesario, con intervalo de 15 min.

- Si existe broncoespasmo que no ha cedido con adrenalina, se procederá a la administración intravenosa lenta de 250-500 mg de aminofilina. Según el grado de broncoespasmo, se continuará con perfusión continua de 0,2 a 1,2 mg/kg hora, o a dosis de 4-5 mg/Kg cada 6 h., y se administrará hidrocortisona (actocortina) I.V. a la dosis de 50-100 mg. Pueden también administrarse aerosoles presurizados de broncodilatadores beta-adrenérgicos de acción corta.
- Si existe rinitis, urticaria generalizada, prurito, se administrarán antihistamínicos, ya que estos síntomas responden muy bien a este tratamiento.
- En caso de shock, debe acostarse al paciente y elevar las extremidades inferiores. Así mismo, debe tomarse una vía venosa periférica y administrar solución salina de forma rápida.
- Si el paciente presenta cianosis, disnea intensa y/o sibilancias, se administrará oxígeno.

Salvo en el caso de asma, los esteroides no resultan eficaces en el tratamiento inmediato de la anafilaxia, por lo que no existe razón para su uso en las etapas iniciales; no obstante, pueden ser útiles para el tratamiento de síntomas tardíos. *Los esteroides nunca son sustitutos de la adrenalina.*

Por lo anteriormente expuesto, es muy útil tener siempre presente el siguiente decálogo de sugerencias sobre el manejo práctico de la I.T., propuesto por la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica:

1. La prescripción de extractos alérgicos debe restringirse al alergólogo, verdadero conocedor del cociente beneficio/riesgo de este tratamiento, y con experiencia en el mismo.

2. Los pacientes alérgicos son un grupo heterogéneo, por lo que se requiere una individualización de cada tratamiento y un seguimiento muy estrecho, especialmente en los adultos con asma.
3. El ATS y el paciente juegan un papel muy activo y, debido a ello, es preciso mentalizarlos de las peculiaridades del mismo, así como suministrarles la mayor información verbal y escrita posible.
4. Como cualquier medicamento, los extractos alérgicos no están totalmente exentos de riesgos. Por lo tanto, es de suma importancia la lectura atenta de los requisitos de su administración antes de aplicarla.
5. Precauciones para antes de cada inyección del extracto:
 - a. Comprobar el estado clínico del paciente alérgico, con el fin de no administrar el extracto en situaciones:
 - Que disminuyan el umbral de la respuesta: asma clínico o subclínico (se detectará por una o varias de las siguientes: historia clínica, auscultación pulmonar, medición del pico flujo, etc.)
 - Que contraindiquen su aplicación.
 - b. Controlar si hubo reacción inmediata (< 30 min.) o tardía después de la última inyección del extracto.
 - c. Comprobar el intervalo desde la última inyección
 - d. Estar seguro de que se dispone de adrenalina 1/1.000.
 - e. El extracto se administrará en un centro sanitario, nunca en el domicilio del paciente.
 - f. Una vez decidida la dosis a aplicar, comprobar el vial elegido y la dosis que se va a administrar.
 - g. La inyección del extracto hiposensibilizante debe retrasarse 15 días en pacientes a los que se les haya administrado vacuna de virus vivos.
6. Precauciones después de cada inyección:
 - a. El enfermo permanecerá en presencia del profesional que se lo haya inyectado al menos 30 minutos después de su aplicación, comprobando a continuación su estado clínico y registrando la reacción local o general, si es que

las hubo. Recordarle al paciente que esté alerta sobre una posible reacción tardía; si ésta aparece, informará a su ATS.

- b. No realizar ejercicios o trabajos físicos violentos, ni tomar baños calientes en las tres horas siguientes de la inyección.
 - c. No exponerse a los alérgenos que el paciente conoce que le desencadenarán su sintomatología.
7. Se realizará un tratamiento inmediato de las reacciones adversas que se produzcan (tabla VI), recordando que la terapéutica de primera línea es el torniquete y la adrenalina.
8. Se deberá prestar especial atención a la Cartilla de Seguimiento de la Inmunoterapia (tolerancia, dosis, intervalo, etc.), la cual nos indicará en todo momento la pauta a seguir.
9. Debido a que los enfermos alérgicos son un grupo heterogéneo, tendremos que individualizar lo máximo posible los tratamientos hiposensibilizantes, con lo cual el alergólogo debe, ante cualquier duda, señalar la pauta a elegir, diluyendo incluso el vial madre, con el fin de adecuar la dosis en cada momento a la sensibilidad del sujeto en cuestión.
10. Al menos una vez al año, el alergólogo supervisará el seguimiento de la inmunoterapia.

8. CONCLUSIONES

- Es fundamental que el empleo de IT específica se fundamente en un correcto diagnóstico etiológico.
- La IT actúa a través de producir alteraciones inmunológicas favorables, que conllevan disminución considerable del mecanismo inflamatorio alérgico.
- Su eficacia está admitida en diversos Consensos Internacionales.
- Los extractos hiposensibilizantes para IT deben estar perfectamente estandarizados, ser de alta calidad y estar fabricados según las normativas vigentes.
- La prescripción de IT debe ser individualizada, existiendo indicaciones y contraindicaciones bien establecidas. Por ello debe ser prescrita por el especialista adecuado (alergólogo).
- El paciente sometido a este tratamiento debe poseer la Carilla de seguimiento de la Inmunoterapia, que le habrá

entregado el médico prescriptor. Su médico generalista debe incidir en este punto.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. *Position Paper: Immunotherapy*. EAAI Immunotherapy Subcommittee. *Allergy* 1993;14 (Suppl): 7-30.
2. PERELMUTER L. *IgE regulation during immunotherapy of allergic diseases*. *Ann Allergy* 1986; 57: 78-84.
3. EBNER C, SIEMANN U, BOHLE B, WLLHEIN M, WIEDERMANN U, SCHENK S, et al. *Immunological changes during specific immunotherapy of grass pollen allergy: reduced lymphoproliferative responses to allergen and shift from Th2 to Th1 in T-cell clones specific for Phl p1, a major grass pollen allergen*. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 1007-15.
4. KLIMEK L, DORMANN D, JARMAN ER, CRONWELL O, RIECHELMANN H, RESKE-KUNZ AB. *Short-term preseasonal birch pollen allergoid immunotherapy influences symptoms, specific nasal provocation and cytokine levels in nasal secretion, but not peripheral T-cell responses, in patients with allergic rhinitis*. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 1326-35.
5. DURHAM SR, YING S, VARNEY VA, JACOBSON MR, SUDDERICK RM, MACKAY IS, T ALL. *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* 1991; 97: 1356-65.
6. GRAMMER L.C. *Principles of immunologic management of allergic diseases due to extrinsic antigens*. En Patterson R. ed. *Allergic diseases: diagnosis and management*. Philadelphia. J.B. Lippincot Co 1985; 458-473.
7. OLAGUIBEL J.M., GARCIA B.E., QUIRCE S., et al. *Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronissinus extract in bronchial asthma*. Abstract of the Annual Meeting of the EAAI. Rotterdam 1993.
8. DREBORG S., MOSBECH H., WECKE B. *Immunotherapy (hyposensitization) and bronchial asthma*. En: Kay A.B. ed. *Ballier's Clinical Immunology and Allergy*. London. Ballière Tindall 1988; 2: 1: 245-258.
9. BELLINGHAUSEN I, KNOP J, SALOGA J. *The role of IL-10 in the regulation of allergic immune responses*. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 2001; 126: 97-101.
10. PARKER W.A., WHISMAN B.A., APALISKI A.J., REID M.J. *The relationship between late cutaneous responses and specific antibody responses with autocomplement immunotherapy for seasonal rhinitis*. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 667-677.
11. VAN BEVER H.P., STEVENS W.J. *Evolution of the asthmatic reaction during immunotherapy and after stopping immunotherapy*. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 141-146.
12. BOUSQUET J., MAASCH H., MARTINOT B., et al. *Double-blind, placebo controlled immunotherapy with mixed grass-pollen allergoids. III*.

- Efficacy and safety of unfractionated and high-molecular-weight preparations in rhinoconjunctivitis and asthma.* J Allergy Clin Immunol 1989; 84: 546-556.
13. LOWENSTEIN H. *Allergen standardization Subcommittee Report of behalf of International Union of Immunologic Societies (IUIS).* En: Brede H.D., Göning H., Shoeffler M. eds. *Arbeiten aus dem Paul-Ehrlich-Institut.* Stuttgart. Gustav Fisher Verlag, 1983; 78: 41-48.
 14. NORDIC COUNCIL ON MEDICINES. *Registration of allergenic preparations. Nordic guidelines (2nd-ed).* Upsala: NLN Publicatios 1989; 23: 1-34.
 15. CANONICA GW, PASSALACQUA G. J. *Noninjection routes for immunotherapy.* Allergy Clin Immunol 2003; 111: 437-48.
 16. ALLERGEN PRODUCTS (*Produta allergenica*). European Pharmacopeia 1997; 1063-8.
 17. INTERNATIONAL CONSENSUS REPORT ON THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF RHINITIS. *International Rhinitis Management Working Group.* Allergy 1994; 19 (Suppl): 5-23.
 18. NICKLAS R, BERNSTEIN I, BLESSING-MOORE J, FIREMAN S, GUTMAN A, LEE R, et al. *Practice parameters for allergen immunotherapy.* J Allergy Clin Immunol 1996; 6: 1001-11.
 19. BOUSQUET J AND THE ARIA WORKSHOP GROUP. *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma.* J Allergy Clin Immunol 2001; 108: S240-7.
 20. MUNGAN D, MISRILIGIL Z, GURBUZ L.M *Comparison of the efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy in mite sensitive patients with rhinitis and asthma: a placebo control study.* Ann. Allergy Asthma Immunol. 1999; 82: 485-90.
 21. KHUNCHI S, POULSEN LK, CARAT F, ANDRÉ C, MALLING HJ. *Clinical efficacy of sublingual swallow and subcutaneous immunotherapy in patients with allergic rhinoconjunctivitis due to birch pollen: a double blind double dummy placebo controlled study (abstract).* Allergy 2000; 55(Suppl 63): 24.
 22. GALAN LABACA I., MARTINEZ CORTES M. *Encuesta de prevalencia de Asma de la Comunidad de Madrid.* Dirección General de Prevención y Promoción de la Salud. Documento Técnico de Salud Pública nº 20. Consejería de Salud de la Comunidad de Madrid. Madrid 1994.
 23. MOSBECH H. OSTERBALLE O. *Does the effect of immunotherapy last after termination of treatment?* Follow-up study in patients with grass-pollen rhinitis. Allergy 1988; 43: 523-529.
 24. Normativa sobre Inmunoterapia en enfermedades alérgicas. Comité de Inmunoterapia de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. Madrid Saned. Madrid 1990.
 25. BOUSQUET J, LOCKEY R, MALLING H. *WHO position paper. Allergen Immunotherapy therapeutic vaccines for allergic diseases.* Allergy 1998; 53 (Suppl. 54).
 26. MALLING HJ. *Immunotherapy as an effective tool in allergy treatment.* Allergy 1998; 53: 461-72.
 27. NELSON B.L., DUPONT L.A., REID M.L. *Prospective survey of local and systemic reactions to immunotherapy with pollen extracts.* Ann Allergy 1986; 56: 331-334.
 28. VERVOLET D., KHAIRALLAH E., ARNAUD A., et al. *A prospective national study of the safety of immunotherapy.* Allergy 1980; 10: 59-64.
 29. LOCKEY RF, NICORA-KASTI GL, *Theodoropoulos DS, Bukantz SC. Systemic reactions and fatalities associated with allergen immunotherapy.* Ann Allergy Asthma Immunol 201; 87 Suppl 1: 47-55.
 30. LOCKEY R.F., BENEDICT L.M., TURKELTAMB P.C., et al. *Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST).* J Allergy Clin Immunol 1987; 79: 660-677.
 31. COMMITTEE ON SAFETY MEDICINES. *CSM up-date: desensitising vaccines.* BMJ 1986; 293: 948.
 32. METCALF D.D. *Acute Anaphylaxis and urticaria in children and adults.* En Schocker et al. ed. *Clinical Management of urticaria and Anaphylaxis.* New York. Mercei Dekker (en prensa).
 33. ANDRÉ C, VATRINET C, GALVAIN S, CARAT F, SICARD H. *Safety of sublingual-swallow immunotherapy in children and adults.* Int Arch Allergy Appl Immunol 2000; 121: 229-34.
 34. TARI MG, MANCINO M, MONTI G. *Efficacy of sublingual immunotherapy in patients with rhinitis and asthma due to house dust mite. A double-blind study.* Allergol Immunopathol 1990; 18:277-84.
 35. ALMAGRO E, ASSENSIO O, BARTOLOMÉ JM: ESTUDIO MULTICÉNTRICO DE FÁRMACOVIGILANCIA DE INMUNOTERAPIA SUBLINGUAL EN PACIENTES ALÉRGICOS. Allergol Immunopathol 1995; 23: 153-61.