

Documento de opinión de la O.M.S.

Inmunoterapia con alergenios: Vacunas terapéuticas para las enfermedades alérgicas

Adaptación para Pediatría Extrahospitalaria

Autores:

DR. ANTONIO NIETO

(Alergólogo Infantil. Unidad de Alergia Pediátrica del Hospital La Fe. Valencia)

DR. JOSE DEL POZO MACHUCA

(Presidente de la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria.)

DR. JENARO HERNÁNDEZ PEÑA

(Alergólogo. Hospital Gómez Ulla. Madrid)



Editado en Madrid
Julio de 2000



1. Prólogo	4	7. Seguridad de la inmunoterapia	23
2. Introducción	5	7.1. Introducción	23
3. Mecanismo de acción de la inmunoterapia	6	7.2. Factores de riesgo basados en reacciones sistémicas no fatales	23
4. Indicaciones de Inmunoterapia	7	7.3. Factores de riesgo basados en reacciones fatales	24
4.1. Introducción	7	7.4. Factores de riesgo en inmunoterapia	25
4.2. Inmunoterapia para la hipersensibilidad al veneno de himenópteros	7	7.5. Precauciones en inmunoterapia	25
4.2.1. Indicaciones generales	7	7.6. Equipamiento recomendado para las instalaciones en las que se administra inmunoterapia con alérgenos	25
4.2.2. Consideraciones especiales	8	7.7. Conclusión	26
4.3. Inmunoterapia subcutánea con alérgenos inhalantes	8	8. Otras vías de inmunoterapia	27
4.3.1. Consideraciones generales	8	8.1. Introducción	27
4.3.2. Indicaciones terapéuticas	9	8.2. Eficacia y seguridad	27
4.3.3. Alergia al polen	10	8.2.1. Vía oral	27
4.3.4. Inmunoterapia con alérgenos de ácaros domésticos	10	8.2.2. Vía sublingual	27
4.3.5. Inmunoterapia con alérgenos de epitelios animales	10	8.2.3. Vía nasal	28
4.3.6. Inmunoterapia con hongos	10	8.2.4. Vía bronquial	28
4.3.7. Inmunoterapia con otros alérgenos	10	8.3. Aspectos prácticos	28
4.3.8. Seguimiento de la inmunoterapia	10	8.3.1. Prescripción	28
5. Contraindicaciones de la inmunoterapia	11	8.3.2. Técnica de administración	28
5.1. Contraindicaciones absolutas	11	8.4. Conclusiones	28
5.2. Contraindicaciones relativas	11	9. Conclusiones	30
6. Eficacia de la inmunoterapia subcutánea	12	• ANEXO: Habilidades prácticas en el día a día de las vacunas alérgicas	33
6.1. Introducción	12	a. Selección del paciente y del extracto alérgico adecuado	33
6.2. Objetivos	12	a.1. Selección del paciente candidato a recibir inmunoterapia	33
6.2.1. Inmunoterapia como tratamiento curativo	12	a.2. Elección del extracto alérgico adecuado	33
6.2.2. Inmunoterapia como tratamiento preventivo	14	b. Manejo práctico de las vacunas alérgicas	34
6.3. Inmunoterapia con veneno de himenópteros	15	c. Reacciones adversas. Su tratamiento	37
6.4. Inmunoterapia con alérgenos inhalados	19	c.1. Reacciones locales	37
6.4.1. Inmunoterapia en la alergia al polen	19	c.2. Reacciones sistémicas	37
6.4.2. Inmunoterapia para la alergia por ácaros domésticos	19	d. Necesidad de colaboración entre asistencia primaria y asistencia especializada	38
6.4.3. Inmunoterapia para alergia a proteínas de animales	19	• BIBLIOGRAFIA	40
6.4.4. Inmunoterapia para la alergia a hongos	19		
6.4.5. Inmunoterapia con otras vacunas	20		
6.4.6. Meta-análisis sobre la eficacia de la inmunoterapia en el tratamiento del asma	20		
6.5. Eficacia a largo plazo de la inmunoterapia	20		

1 prólogo

En enero de 1997 se celebró en la sede de la OMS en Ginebra una Conferencia de Consenso entre expertos para establecer una normativa internacional sobre Inmunoterapia con alérgenos. Su objetivo era mejorar la comprensión de las bases científicas y el uso racional de la Inmunoterapia con alérgenos, así como la seguridad de este tipo de tratamiento.

Se decidió modificar la terminología histórica de "extracto alérgico" por la de "**Vacuna Alérgica**" porque muchas de estas vacunas alérgicas utilizadas en la Inmunoterapia con alérgenos ya no son extractos crudos, sino que están definidos en unidades biológicas y/o en microgramos de alérgeno mayoritario, y porque la Inmunoterapia es capaz de modular la respues-

ta inmune frente a los alérgenos, de una forma similar a lo que ocurre cuando se utilizan vacunas para la prevención y el tratamiento de ciertas enfermedades inmunológicas e infecciosas.

De esta normativa aprobada, el presente documento es una adaptación para Pediatría, que pretende hacer especial hincapié en aquellos aspectos que pueden resultar de mayor interés para el Pediatra Extrahospitalario. Debe tenerse en cuenta que esta forma de tratamiento es tanto más eficaz cuanto más precozmente se instaure y menos evolucionada se encuentre la patología para la cual fue prescrita. Por consiguiente, es precisamente en el ámbito pediátrico donde previsiblemente la Inmunoterapia puede resultar más eficaz.

Abreviaturas

- AAAAI: Academia Americana de Alergia, Asma e Inmunología
- ACAAI: Colegio Americano de Alergia, Asma e Inmunología
- AU: Unidades de Alergia
- BAU: Unidades bioequivalentes de Alergia
- BU: Unidades Biológicas
- CBER: Centro de Investigación y Evaluación Biológica
- EAACI: Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica
- ESPACI: Sociedad Europea de Alergia Pediátrica e Inmunología Clínica
- EU: Unión Europea
- IAACI: Asociación Internacional de Alergia e Inmunología Clínica
- IU: Unidades Internacionales
- IUIS: Unión Internacional de Sociedades de Inmunología
- FEV₁: Volumen Espiratorio Forzado en un segundo

2 introducción

La Inmunoterapia con alérgenos consiste en administrar a un sujeto alérgico cantidades gradualmente crecientes de un extracto alérgico, con el objetivo de mejorar la sintomatología causada por la exposición posterior al alérgeno causante.

Noon y Friedman introdujeron la Inmunoterapia con alérgenos en 1911 para tratar la polinosis o fiebre del heno. Desde entonces, se ha utilizado la Inmunoterapia para tratar enfermedades alérgicas causadas por alérgenos inhalados, y es un tratamiento eficaz en los pacientes con rinoconjuntivitis alérgica (estacional o perenne) y con asma alérgica. Se acepta que la Inmunoterapia con veneno de himenópteros, utilizada desde hace unos 20 años, es el tratamiento de elección para las reacciones alérgicas sistémicas inducidas por las picaduras de estos insectos.

Las vacunas se utilizan en medicina como modificadores de la respuesta inmunológica. Así también sucede con la Inmunoterapia con alérgenos. El conocimiento adquirido a partir de los estudios sobre los mecanismos de la alergia, tales como la importancia de las células Th₁ y Th₂, la regulación de la respuesta inmune por las citoquinas, y la inhibición específica o ablación de la respuesta inmune patogénica por medio de la inducción de tolerancia inmunológica, puede ser aplicable a una gran variedad de enfermedades, tanto alérgicas como inmunológicas. Esto es especialmente cierto en algunas enfermedades autoinmunes como la Diabetes Mellitus Juvenil y la Esclerosis Múltiple. Por lo tanto, los conceptos utilizados y los datos científicos que apoyan el uso de la Inmunoterapia con alérgenos para tratar las enfermedades alérgicas están siendo hoy día aplicados científicamente para otras enfermedades inmunológicas. Por todo ello, el equipo de expertos tituló este Artículo de Opinión como «Inmunoterapia con

alérgenos. Vacunas terapéuticas para enfermedades alérgicas», con la intención de dejar claro que las vacunas (extractos alérgicos) que modifican o regulan la respuesta inmune en las enfermedades alérgicas, son parte de esta amplia categoría de tratamientos que se utilizan (y que se están desarrollando) en la actualidad para el tratamiento de otras enfermedades inmunológicas e infecciosas.

La Inmunoterapia es el único tratamiento que puede alterar el curso natural de las enfermedades alérgicas, y que podría impedir el desarrollo de asma en los pacientes con rinitis alérgica.

Se están investigando actualmente nuevas vías de administración de la Inmunoterapia. La Inmunoterapia nasal, sublingual u oral, utilizando altas dosis de vacunas alérgicas pueden llegar a ser unas vías de administración igualmente eficaces, al tiempo que más sencillas y seguras. Además, las nuevas tecnologías y conocimientos acerca de los mecanismos básicos de las enfermedades alérgicas pueden modificar la forma en que se utilice en el futuro la Inmunoterapia con alérgenos.

Médicos y científicos de distintas partes del mundo acordaron en la sede de la OMS en Ginebra, los días 27-29 de Enero de 1997, revisar las bases científicas e indicaciones de la Inmunoterapia con alérgenos. También se comentaron las nuevas formas de terapia que se están desarrollando e investigando en el momento actual, y que podrían resultar más seguras y eficaces.

3 mecanismo de acción de la inmunoterapia

Las principales características de la inflamación alérgica en el hombre son:

- La activación de mastocitos y basófilos dependiente de la IgE.
- La eosinofilia tisular, en la cual las citoquinas desempeñan un papel principal.

Los estudios iniciales realizados en ratones han demostrado la existencia de dos subpoblaciones distintas de linfocitos T CD₄⁺, según su perfil de citoquinas. Después de su activación, las células T-helper 1 (Th₁) producen interferón gamma (IFN-γ) e interleuquina 2 (IL-2), pero no IL-4 ni IL-5; por el contrario, las células T-helper 2 (Th₂) producen principalmente IL-4, IL-13 e IL-5, pero no IL-2 ni IFN-γ. Ambas subpoblaciones producen IL-3 y factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF).

La IL-4 (y la IL-13), son importantes en el proceso de síntesis de IgE. Este proceso se ve inhibido por la citoquina Th₁ IFN-γ la cual, a su vez, puede ser inducida por la IL-12. Asimismo, la IL-5 es un factor de crecimiento selectivo importante para la diferenciación terminal, activación y persistencia de eosinófilos en los tejidos (posiblemente, inhibiendo la apoptosis de éstos).

Los estudios celulares en sangre periférica realizados en sujetos sanos (no alérgicos) muestran un predominio de células CD4⁺ del subtipo Th₁ (productoras de IL-2, IL-3, IFNγ y GM-CSF). Por el contrario, el subtipo predominante en los sujetos alérgicos es el Th₂ (Figura 1).

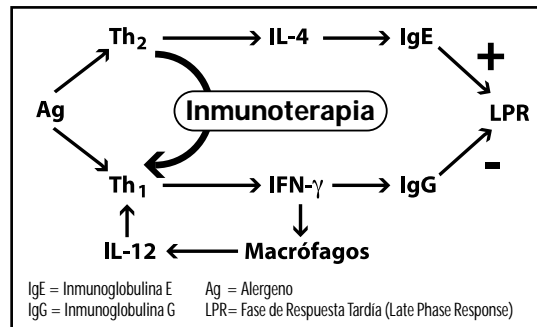
Así, a lo largo de los años han venido siendo estudiados los efectos de la Inmunoterapia, comprobándose que esta forma de tratamiento tenía repercusiones significativas a diferentes niveles:

- Durante la Inmunoterapia convencional, las concentraciones séricas de alérgeno específico IgE ascienden inicialmente y posteriormente decaen hasta los niveles basales después de unos meses. Diferentes estudios han comprobado asimismo un cambio en el isotipo de Ig específico, con un incremento en la respuesta IgG (IgG₄) específica.

- Algunos estudios han determinado también una reducción en la respuesta de las células efectoras (eosinófilos, basófilos y mastocitos) y una reducción de la sensibilidad del órgano diana en respuesta al alérgeno.
- Por otra parte hay estudios que sugieren que la Inmunoterapia puede de igual forma modificar la respuesta inmune a través de una modificación en el proceso de presentación del antígeno a través de las Células presentadoras.
- Hay asimismo datos para especular acerca de la capacidad de la Inmunoterapia para inducir Apoptosis y/o Anergia inducida por respuestas supresoras por parte de células CD8⁺ alérgeno-específicas.

En todo caso, si bien los trabajos iniciales con Inmunoterapia se centraron de forma especial en los anticuerpos circulantes y las células efectoras, y si bien los mecanismos son probablemente muy heterogéneos, (dependiendo de la naturaleza del alérgeno, la localización de la enfermedad alérgica, la vía, dosis y duración de la Inmunoterapia, el uso de diferentes adyuvantes, el estado genético del huésped, etc), los estudios más recientes sugieren que todos los cambios reseñados conducen a, o derivan de lo que hoy se considera el efecto CENTRAL inducido por la Inmunoterapia en la respuesta de la célula T al alérgeno: el CAMBIO DE RESPUESTAS DE TIPO Th₂ HACIA RESPUESTAS Th₁ (Fig. 1).

FIGURA 1



Mecanismo de acción de las vacunas alérgicas.

4. 1. Introducción

La Inmunoterapia con Veneno de Himenópteros es el único tratamiento eficaz para prevenir la anafilaxia inducida por la picadura de estos insectos. La Inmunoterapia con alérgenos inhalados disminuye los síntomas y/o las necesidades de medicación en pacientes con asma y/o rinoconjuntivitis alérgica.

En la actualidad no se utiliza Inmunoterapia para el tratamiento de la alergia alimentaria, la alergia medicamentosa, así como tampoco para el tratamiento de la Dermatitis Atópica.

La Inmunoterapia debe ser prescrita por especialistas y administrada por médicos suficientemente adiestrados en el tratamiento de reacciones anafilácticas.

4. 2. Inmunoterapia para la hipersensibilidad a veneno de himenópteros

En los pacientes que han presentado una reacción sistémica por picadura de himenópteros, el cuidado preventivo estándar debe incluir:

- **1º** Información relativa a la evitación de nuevas picaduras.
- **2º** Prescripción de un equipo de emergencia que incluya adrenalina (salvo que esté contraindicada).
- **3º** Considerar Inmunoterapia con veneno del insecto incriminado.

4. 2.1. Indicaciones generales (véase Tabla I)

TABLA I
Indicaciones de la inmunoterapia con venenos de himenópteros

Tipo de reacción	Síntomas	Prueba diagnóstica (Test cutáneo/Rast)	Decisión para la inmunoterapia con veneno
Sistémica grave	Síntomas respiratorios y cardiovasculares	Positiva Negativa	Si No
Leve o moderada	Urticaria/ angioedema, etc	Positiva Negativa	Habitualmente no, solo a prsonas muy muy expuestas con reacciones repetidas.
	Local grande	Positiva Negativa	No No
No habitual		Positiva Negativa	No No

- Una historia de reacciones severas con síntomas cardiovasculares y/o respiratorios, y una Prueba (cutánea y/o RAST) positiva constituyen una indicación ABSOLUTA en cualquier grupo de edad.
- Niños con reacciones sistémicas leves (angioedema y/o urticaria leves) suelen tener un pronóstico favorable. La posibilidad de una reacción tras una nueva picadura es baja (10-20%) y en caso de que se produzca, la severidad de la reacción suele ser similar a la de las reacciones precedentes, por lo que en estos casos no se aconseja el uso de Inmunoterapia.
- Reacciones locales en el lugar de la picadura (aún siendo intensas) y otro tipo de reacciones no constituyen una indicación de Inmunoterapia.

La dosis de mantenimiento recomendada es de 100 microgramos de veneno, equivalente a 1-2 picaduras de abeja y probablemente a más de 2 picaduras de *Véspula*. Se recomiendan dosis de mantenimiento de hasta 200 microgramos en casos de fracaso de tratamiento.

4.2.2. Consideraciones especiales

- Si no se inicia la Inmunoterapia en los casos en que está indicada, un porcentaje de pacientes que oscila entre el 25 y el 65% presentará una nueva reacción sistémica en caso de una nueva picadura.
- Durante la infancia las reacciones graves son raras y apenas se han descrito casos fatales. Por ello, sóloamente en niños muy expuestos a picaduras y con reacciones graves (ej: hijos de apicultores) está indicado el inicio de la Inmunoterapia antes de los 5 años.
- El tratamiento con Inmunoterapia con Venenos debe ser en todo caso supervisado por un Alergólogo Pediátrico adiestrado.

4.3. Inmunoterapia subcutánea con Alergenos Inhalantes

4.3.1. Consideraciones generales

El matiz más relevante que la OMS introduce en el Documento de Posición al que hace referencia esta adaptación para Pediatría proviene de la consideración de la Alergia como una Enfermedad Sistémica, es decir, no compartimentalizable. Por lo tanto, la OMS no diferencia explícitamente entre Asma y Rinitis, desde el momento que considera la Enfermedad Alérgica Respiratoria como una entidad nosológica única que afecta a diferentes partes del mismo aparato respiratorio. En consecuencia, la OMS establece claramente las indicaciones de la Inmunoterapia en función del ALERGENO causal, y no en función de una "enfermedad" concreta (asma, rinitis, conjuntivitis,...). Así pues, las indicaciones de Inmunoterapia en la Enfermedad Alérgica Respiratoria se establecerán tras la oportuna consideración de una serie de circunstancias:

- **a)** Comprobación de que la enfermedad es un problema mediado por IgE, mediante Tests Cutáneos y/o determinación de Anticuerpos Específicos en suero del paciente.
- **b)** Valoración de la importancia que la exposición al alérgeno puede tener, no sólo como agente causal, sino también como factor desencadenante. Antes de iniciar la Inmunoterapia se valorará si la evitación de la exposición es suficiente para el control de los síntomas. Sin embargo, hay que tener en cuenta que no se pueden evitar completamente los aeroalergenos más comunes, especialmente en los pacientes alérgicos a ácaros del polvo doméstico o a múltiples alérgenos.
- **c)** Valoración de la severidad potencial de la enfermedad a tratar, sobre la base de:
 - Síntomas subjetivos
 - Parámetros objetivos (absentismo escolar, hospitalizaciones, visitas a Urgencias,...)
 - Funcionalismo pulmonar. No se debe iniciar

Inmunoterapia en pacientes con un deterioro irreversible del mismo.

- Monitorización del Pico-Flujo espiratorio.
- Evaluación de la Calidad de Vida del paciente.
- **d)** Valoración de la eficacia de las otras modalidades terapéuticas disponibles
- **e)** Evaluación de la actitud de los pacientes y de sus padres ante las otras modalidades terapéuticas disponibles.
- **f)** Se debe asimismo valorar la calidad de las vacunas alergénicas utilizadas en el tratamiento. Esto constituye un factor crucial para conseguir la máxima eficacia posible a partir de esta forma de tratamiento. Siempre que sea posible, se deben utilizar alérgenos estandarizados.
- **g)** El coste y duración de cada forma de tratamiento constituye otra cuestión importante a tener en cuenta.
- **h)** Finalmente, se debe evaluar el riesgo derivado de la enfermedad alérgica y de las distintas modalidades terapéuticas.

En todo caso, la OMS deja establecido de forma categórica que "el tratamiento de las enfermedades alérgicas se basa en el Control Ambiental, la Farmacoterapia, la Inmunoterapia y la Educación del paciente, y que la Inmunoterapia, cuando está indicada, debe ser utilizada en combinación con todos los otros tratamientos con el objetivo de que el paciente se vea tan libre de síntomas como médicamente sea posible". Resulta por tanto falaz la disyuntiva "Inmunoterapia versus Farmacoterapia" que en ocasiones se plantea. Ambas son formas de tratamiento complementarias y no mutuamente excluyentes. Así pues, y con el objetivo declarado que el paciente se vea tan libre de síntomas como médicamente sea posible, a la hora de plantear el uso de Inmunoterapia debe establecerse un doble enfoque Global y Dinámico:

- **Global:** Teniendo en cuenta:
 - Una serie de medidas específicas e inespecíficas de

Control Ambiental, con un doble objetivo preventivo Secundario (evitar el contacto del paciente con aquellos alérgenos ambientales a los cuales ya está sensibilizado) y Primario (evitar el desarrollo de nuevas sensibilizaciones).

- La consideración de la Inmunoterapia como la piedra angular del tratamiento Etiológico.
- La Farmacoterapia, como soporte para conseguir la estabilización clínica del paciente mientras la Inmunoterapia va desarrollando sus efectos terapéuticos a medio y largo plazo.
- **Dinámico:** La estrategia diseñada deberá ser revisada periódicamente, puesto que la eficacia del tratamiento producirá una reducción progresiva de las necesidades terapéuticas.

4.3.2. Indicaciones Terapéuticas

Las indicaciones terapéuticas de las Vacunas Alergénicas son las siguientes:

- Cuando el paciente presente más de un órgano (conjuntiva, nariz o bronquios) afectado, o cuando tenga afectación de las vías aéreas inferiores (asma), siempre y cuando:
- No existan contraindicaciones específicas.
- El/los alérgeno/s responsable/s sea/n causa fundamental del proceso.
- El alérgeno esté bien caracterizado.

En los últimos tiempos son frecuentes las invocaciones al establecimiento de un tratamiento precoz. La Inmunoterapia no es una excepción en este sentido: la Inmunoterapia debe ser indicada lo más precozmente posible, con el fin de contribuir a controlar el proceso inflamatorio, antes de que produzca lesiones estructurales irreversibles de la vía aérea.

- En los casos de afectación exclusiva de las vías aéreas

as superiores, el empleo de Inmunoterapia dependerá básicamente de:

- Severidad y/o duración de los síntomas. Por ejemplo, en rinitis causadas por pólenes, la Inmunoterapia estará indicada, no sólo en aquellos pacientes que tengan síntomas intensos y molestos, sino también en aquellos alérgicos a más de un polen de estación no coincidente, o en los alérgicos a un polen de estación prolongada (ej: Parietaria).
- Que los síntomas no se controlen adecuadamente con tratamiento farmacológico exento de efectos adversos a largo plazo.
- Que el paciente no desee seguir un tratamiento farmacológico prolongado. En este sentido, debe recordarse nuevamente que el único tratamiento capaz de alterar el curso natural de la Enfermedad Alérgica es la Inmunoterapia. Por tanto, su no-utilización cuando estuviera indicada, podría conducir a la acentuación de las manifestaciones clínicas y, por consiguiente, una progresivamente mayor necesidad del uso de fármacos.

4.3.3. Alergia al polen

La Inmunoterapia estará indicada en casos de enfermedades alérgicas inducidas por el polen, dependiendo de su severidad y duración. Se acepta en general que está indicada si la estación polínica es prolongada, o en los pacientes polisensibilizados expuestos a varias estaciones polínicas seguidas (como p.ej. casos de sensibilidad a árboles y gramíneas). Dado que la rinoconjuntivitis se presenta en la inmensa mayoría de los pacientes con alergia al polen (si no en todos), y que el asma se presenta en algunos de los casos más severos, es irreal proponer unas indicaciones para la Inmunoterapia sin tener en cuenta esta circunstancia. La Inmunoterapia siempre está indicada cuando la rinoconjuntivitis se complica con asma durante la estación polínica. Recientes estudios recomiendan igualmente su empleo precoz para prevenir la progresión descendente de la Enfermedad Alérgica Respiratoria.

4.3.4. Inmunoterapia con alérgenos de ácaros domésticos

No se recomienda utilizar extractos de polvo doméstico. Los pacientes son candidatos para una Inmunoterapia con vacuna de ácaros si las medidas de evitación no son suficientemente eficaces. Las indicaciones de la Inmunoterapia se basarán en la severidad y duración de los síntomas.

4.3.5. Inmunoterapia con alérgenos de epitelios de animales

La evitación es el tratamiento de elección en las enfermedades alérgicas inducidas por epitelios de animales. Sin embargo, la evitación completa es a menudo imposible, incluso en aquellos ambientes en los cuales no está presente el animal. Se puede prescribir la Inmunoterapia con epitelio de animales en los pacientes en los cuales la evitación del alérgeno animal no es eficaz, o cuando la exposición al animal persiste en el entorno familiar.

4.3.6. Inmunoterapia con hongos

La evitación de los alérgenos de hongos de interior es el tratamiento de elección, siempre que ésta sea posible. Ciertos estudios han demostrado una mejoría clínica cuando se utilizan vacunas bien caracterizadas de *Cladosporium* o *Alternaria* para tratar la alergia inducida por hongos. Se puede considerar la Inmunoterapia en los pacientes con pruebas diagnósticas positivas que tienen síntomas a otros alérgenos de hongos importantes.

4.3.7. Inmunoterapia con otros alérgenos

No se recomienda la Inmunoterapia con vacunas de alérgenos no definidos, como bacterias, *Candida albicans* o *Trichophyton*.

4.3.8. Seguimiento de la Inmunoterapia

El seguimiento de la eficacia de la Inmunoterapia con alérgenos inhalados se basa en la respuesta clínica y en la reducción del tratamiento farmacológico. No se dispone de otros marcadores más fiables in vivo o in vitro para valorar dicha eficacia.

5 contraindicaciones de la inmunoterapia

Las contraindicaciones en el empleo de Inmunoterapia (especialmente en la forma de Inmunoterapia más utilizada, la subcutánea), pueden ser divididas en:

5.1. Contraindicaciones ABSOLUTAS

- Enfermedades malignas, inmunopatológicas y/o Inmunodeficiencias primarias o secundarias severas
- Pacientes recibiendo tratamiento con β -bloqueantes (incluso tópicos), y en aquellos en los que esté contraindicado el uso de adrenalina (ej: enfermedades cardiovasculares). En este último caso, pacientes con grave hipersensibilidad a picaduras de himenópteros constituyen una excepción a esta norma.
- Mal cumplimiento

5.2. Contraindicaciones RELATIVAS

- Asma severa que no se controla adecuadamente con farmacoterapia o pacientes con obstrucción irreversible de la vía aérea ($FEV1 < 70\%$ del valor previsto tras un tratamiento farmacológico adecuado). En este último caso, los pacientes con grave hipersensibilidad a picaduras de himenópteros constituyen nuevamente una excepción.
- Niños menores de 5 años (excepto el caso de hipersensibilidad a veneno de himenópteros). Esta es una contraindicación relativa que tiene como fundamento lo siguiente:
 - Los niños menores de 5 años presentan con frecuencia problemas respiratorios asociados a infecciones virales. Así pues, a estas edades en ocasiones no está suficientemente clara la relevancia clínica de los alérgenos en el proceso que afecta al paciente. Asimismo, no es infrecuente que niños pequeños evolucionen favorablemente de forma espontánea.

Por todo ello, como norma general parece razonable esperar a que la evolución del problema aclare la situación, antes de iniciar un tratamiento a largo plazo como la Inmunoterapia.

- Por debajo de los 5 años la tolerancia a la Inmunoterapia puede ser peor. Sin embargo, y aunque, en efecto, los niños pequeños pueden aceptar peor "que se les pinche", no está demostrado que presenten una incidencia mayor de reacciones adversas asociadas a la Inmunoterapia.
- Los niños menores de 5 años responderían peor a la medicación de rescate en caso de una reacción adversa. Algunos estudios parecen sugerir que en lactantes el componente broncoespástico de la respuesta obstructiva bronquial es menor, en relación con un menor desarrollo de la musculatura bronquial. Ello daría como consecuencia una menor y más lenta respuesta al tratamiento broncodilatador en caso de una reacción aguda. No obstante, si bien ello podría ser así en lactantes pequeños (menores de un año), parece muy improbable en niños mayores de esa edad, por lo que éste no debería ser un argumento en contra del uso de la Inmunoterapia en un niño de 3-4 años.

Por consiguiente, las indicaciones de la Inmunoterapia por debajo de los 5 años, con las salvedades apuntadas, deben seguir las mismas consideraciones que para pacientes de mayor edad, es decir:

- Consideraciones acerca del/los alérgeno/s implicado/s.
- Consideraciones en cuanto al beneficio global que su empleo represente para el paciente.

Existe en todo caso una consideración adicional al respecto: en tanto los resultados de la Inmunoterapia parecen tanto mejores cuanto menos evolucionada esté la Enfermedad Alérgica Respiratoria, la edad no debe constituir una limitación cuando, por lo demás, la Inmunoterapia esté indicada en un paciente concreto.

6.1. Introducción

A lo largo de los casi 90 años de uso de la Inmunoterapia específica para el tratamiento etiológico de las enfermedades alérgicas, existe suficiente evidencia acumulada que demuestra la eficacia de esta forma de tratamiento. Con el objetivo de evaluar dicha evidencia, el Documento de Posición de la OMS analizó los estudios publicados que cumplieron los siguientes criterios:

- **1°** Estudio controlado randomizado doble ciego placebo.
- **2°** Estudio publicado en inglés como artículo completo en una revista con Comité de Revisión.
- **3°** Pacientes seleccionados de acuerdo a criterios clínicos bien definidos y a un diagnóstico específico de alergia.
- **4°** Vacunas alergénicas bien definidas, entendiendo por tales aquellas que empleen extractos estandarizados en Unidades Biológicas y que reflejen en el etiquetado la potencia total del alérgeno, la actividad biológica, la fecha de caducidad y la concentración de alérgeno mayoritario en microgramos/ml.
- **5°** Dosis de Mantenimiento óptima, es decir, aquella dosis que induce un efecto clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes sin dar lugar a efectos adversos inaceptables. La Inmunoterapia con dosis bajas suele ser ineficaz, y las vacunas alergénicas a altas dosis pueden inducir una tasa inaceptablemente alta de reacciones sistémicas. Por lo tanto, se han propuesto las dosis óptimas utilizando vacunas etiquetadas, bien en unidades biológicas, bien en cantidad de alérgenos mayoritarios. La dosis óptima debe ser el objetivo como dosis de mantenimiento para todos los pacientes. Se puede utilizar la cuantificación de los

alérgenos mayoritarios para definir las dosis de alérgeno para una Inmunoterapia eficaz. Los estudios de Inmunoterapia con alérgenos de ambrosía, gramíneas, ácaros, gato y veneno de himenópteros aportan buenas pruebas de que una dosis de mantenimiento de 5-20 microgramos de alérgeno mayoritario por inyección se asocia con una mejoría significativa en la puntuación de síntomas del paciente. La aparición de efectos adversos sistémicos en algunos pacientes requerirá un ajuste de esta dosis (véase Tabla II).

- **6°** Una duración suficiente del tratamiento. Según algunos estudios, la eficacia de la Inmunoterapia está relacionada con la duración del tratamiento, aunque la eficacia comienza a ser patente a menudo durante el primer año de tratamiento.
- **7°** Datos publicados de eficacia clínica. La Inmunoterapia es específica para el antígeno administrado y, antes de comenzar, se requiere una evaluación completa de la alergia. Dado que los alérgenos interaccionan con la mucosa nasal, bronquial y ocular, parece apropiado considerar la eficacia de la Inmunoterapia por especies de alérgenos, más que por una enfermedad alérgica específica.

6.2. Objetivos

6.2.1. Inmunoterapia como tratamiento curativo

El tratamiento de las enfermedades alérgicas combina el tratamiento farmacológico e inmunológico. En muchos pacientes, los fármacos pueden aliviar los síntomas alérgicos sin provocar efectos adversos; pero las diferencias entre los tratamientos farmacológico e inmunológico de las enfermedades alérgicas no se limitan a la seguridad y eficacia. Los fármacos proporcionan un tratamiento sintomático, mientras que la evitación del alérgeno y la

TABLA II
Dosis de alérgeno mayoritario necesarias para alcanzar la eficacia clínica

Origen del Alérgeno	Alérgeno Mayoritario	Referencia	Dosis (µg)
Gato	Fel d 1	Taylor 1978	16
		Ohman 1984	8 - 16
		Sundin 1986	15
		Alvarez-Cuesta 1994	13
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	Der p 1	Wahn 1998	0,5 - 11,5
		Haugaard 1993	7
		Bousquet 1985	5
Polen de ambrosía	Amb a 1	Van Metre 1980	2 - 19
		Van Metre 1980	4 - 47
		Creticos 1984	12 - 24
		Creticos 1996	10
Polen de gramíneas	Phl p 5	Østerballe 1980	25 - 41
		Østerballe 1980	13 - 20
Veneno de avispa	Ves g 5	Hunt 1978	5
		Müller 1979	5
	Api m 1	Hunt 1978	12
		Müller 1979	12
	Dol m 5	Hunt 1978	3
		Dol a 5	Hunt 1978

Inmunoterapia son las únicas modalidades terapéuticas que tienen la posibilidad de modificar el curso natural de la enfermedad. La rinitis perenne y el asma son enfermedades complejas y multifactoriales, en las cuales los factores alérgicos y otros desencadenantes no alérgicos interactúan y dan lugar a la inflamación crónica. Se ha demostrado además el papel de los alérgenos inhalados en la exacerbación de la rinitis y el asma. La inhalación de alérgenos conduce a la inflamación nasal y bronquial. La exposición al polen suele ser autolimitada, de forma que las reacciones alérgicas inducidas por polen pueden

provocar una hiperreactividad bronquial transitoria e inespecífica y una hiperreactividad nasal que persiste durante unos días o semanas después de una estación polínica determinada. Sin embargo, los ácaros domésticos y otros alérgenos perennes, ante los cuales la exposición es continua, pueden inducir una inflamación persistente y una hiperreactividad no específica en nariz y bronquios. Los pacientes con asma crónica desarrollan unos cambios de las vías aéreas que en algunos casos da lugar a una obstrucción irreversible del flujo aéreo. Tales consideraciones sugieren que la Inmunoterapia puede

ser más rápidamente eficaz en los pacientes que son alérgicos a alergenios estacionales, que en los alérgicos a alergenios perennes que presentan una enfermedad persistente. Los objetivos principales en el tratamiento inmunológico son, a corto plazo, reducir las respuestas a los desencadenantes alérgicos que precipitan los síntomas, disminuir la respuesta inflamatoria e impedir el desarrollo de una enfermedad persistente.

6.2.2. Inmunoterapia como tratamiento preventivo

Hasta el momento, la evitación del alergenio y la Inmunoterapia son los únicos tratamientos que modifican el curso de una enfermedad alérgica, ya sea previniendo el desarrollo de nuevas sensibilizaciones o alterando la historia natural de la enfermedad o su progresión. La Inmunoterapia, cuando se introduce al inicio o durante la fase inicial de la enfermedad, puede modificar la historia natural de la enfermedad alérgica. De hecho, se cree que es más eficaz en niños que en adultos. Cuando se administra la Inmunoterapia en niños que sólo padezcan rinoconjuntivitis alérgica, puede prevenir el desarrollo del asma. Se ha iniciado en niños entre 7 y 13 años el estudio sobre Tratamiento Preventivo de la Alergia (PAT), para responder a la pregunta «¿Evita la Inmunoterapia con alergenios específicos el desarrollo de asma?». Los datos preliminares sugieren que la Inmunoterapia impide la progresión de la rinoconjuntivitis a asma.

La farmacoterapia no parece evitar el desarrollo de sensibilización a nuevos alergenios en los pacientes polisensibilizados. Sin embargo, se realizó un estudio prospectivo caso-control en 44 niños asmáticos con edades entre 2 y 6 años monosensibilizados únicamente a ácaros domésticos, para valorar si la Inmunoterapia impide nuevas sensibilizaciones durante un seguimiento de tres años. Los 22 niños del grupo control (sin Inmunoterapia), en comparación con 12/22 niños en el grupo tratado con

Inmunoterapia, desarrollaron nuevas sensibilizaciones determinadas mediante prick-test e IgE específica sérica. Este estudio sugiere que la Inmunoterapia puede alterar el curso natural de la enfermedad alérgica, impidiendo la sensibilización a nuevos alergenios, al menos en pacientes monosensibilizados.

Por todo ello, la utilidad de la Inmunoterapia adquiere especial relevancia durante la edad pediátrica, puesto que su eficacia será inversamente proporcional al tiempo de evolución de la enfermedad alérgica y a la severidad de la misma. No obstante el uso de esta forma de tratamiento en niños merece una serie de consideraciones especiales:

- El uso de Inmunoterapia en niños requiere de la consulta con el especialista, debido a las situaciones especiales que surgen en este grupo de edad.
- El diagnóstico de una rinoconjuntivitis alérgica en los niños menores de 4-5 años puede ser difícil, y el diagnóstico diferencial entre rinitis alérgica e infecciones virales agudas recurrentes de las vías respiratorias puede resultar problemático.
- La mayoría de los especialistas suele prescribir Inmunoterapia en niños mayores de 5 años. Sin embargo, este hecho no supone que está absolutamente desaconsejado su uso en niños menores de esta edad. En todo caso, son necesarios estudios controlados para analizar los beneficios y los riesgos de la Inmunoterapia en pacientes menores de 5 años.
- Los niños por debajo de 15 años deben ir acompañados por un adulto cuando reciban su inyección.
- Cuando se administra Inmunoterapia a un niño, el médico que la realiza debe ser capaz de tratar debidamente una reacción sistémica en este grupo de edad.

- La educación de la familia sobre la Inmunoterapia es de gran importancia, y crucial para su éxito.
- Se necesita motivar tanto a los padres como al niño para que no se interrumpa la Inmunoterapia. Por tanto, el cumplimiento se puede conseguir con un diagnóstico adecuado de la alergia y con una información adecuada sobre esta clase de tratamiento (incluyendo la información relativa a reacciones adversas).
- Los adolescentes son en particular unos malos cumplidores, y los médicos deben resaltar que el cumplimiento es esencial para una Inmunoterapia eficaz.
- Indicaciones para la Inmunoterapia en niños
 - Rinoconjuntivitis y asma alérgicos mediados por IgE.
 - Reacciones anafilácticas severas a picaduras de himenópteros.

- Limitaciones de la Inmunoterapia en niños: en los niños, se aplican las mismas consideraciones de diagnóstico y tratamiento que se indican para los adultos. La Inmunoterapia puede ser más complicada en los niños que en los adultos, debido a su edad y a su naturaleza dependiente. Por lo tanto,
 - 1º Se necesitan más estudios para determinar cómo la Inmunoterapia puede modificar la enfermedad alérgica o detener la progresión a asma.
 - 2º Pautas **rápidas** de Inmunoterapia se asocian con una mayor incidencia de reacciones sistémicas en niños menores de 5 años, comparado con los pacientes mayores. Por ello, este tipo de pautas debe ser analizado con cautela y llevado a cabo por un especialista. Este problema, sin embargo, no ha sido demostrado durante el uso de pautas convencionales.

- 3º Los niños pequeños no entienden que las inyecciones causen dolor. Por lo tanto, se debería tener en cuenta el miedo a la inyección o el trauma psíquico inducido por una reacción sistémica antes de comenzar esta terapia. Esta es la principal razón por la que se debe evaluar cuidadosa y críticamente la eficacia y seguridad de otras vías de administración de Inmunoterapia en niños.
- 4º No se conoce con certeza si la dosis óptima de mantenimiento en los niños pequeños debe ser la misma que en los adultos.
- 5º No se sabe si las dosis repetidas de hidróxido de aluminio pueden inducir efectos adversos a largo plazo en los niños pequeños.

6.3. Inmunoterapia con veneno de himenópteros

La Inmunoterapia con veneno purificado es un tratamiento eficaz en la inmensa mayoría de los pacientes alérgicos al veneno. Los pacientes sensibilizados a las abejas pueden quedar menos protegidos que los alérgicos a *Vespula*. La dosis de mantenimiento se alcanza en 2-3 horas con pautas ultrarápidas, y en cuatro o seis semanas con las pautas convencionales. Las pautas ultrarápidas se suelen tolerar bien. En este tipo de pautas, se han comunicado más efectos adversos con la Inmunoterapia con el veneno de abejas que con Inmunoterapia con veneno de *Vespula*. Cuando se alcanza la dosis de mantenimiento, las inyecciones se administran cada uno o dos meses. Las pautas ultrarápidas deben ser manejadas con prudencia en niños.

La duración de la Inmunoterapia con Venenos no está bien establecida. Aunque la pérdida de la sensibilidad a la prueba cutánea con el veneno (poco frecuente

TABLA III:
Estudios controlados doble ciego en la alergia al polen de gramíneas

Referencia	Especies	Nº de pacientes		Extracto	Pauta	Duración	Puntuación síntomas/medicación
		A	P				
Bousquet 51	Gramíneas	15		Acuoso, estandarizado,	rápida	1 año	N: p<0,01
	Gramíneas	16	11	Formald., alergoide	rápida	1 año	N: p<0,05
Bousquet 98	Gramíneas	15	10	Formald., alergoide	cluster	1 año	N: p<0,005
Bousquet 59	Gramíneas	18		Acuoso, estandarizado	rápida	1 año	N, O, B: p<0,01
	Gramíneas	15	14	Formald., alergoide	cluster	1 año	O, B: 0,05<p<0,01
	Gramíneas	13		HMW- alergoide	cluster	1 año	N, B, O: p<0,01
Bousquet 168	Gramíneas	39	18	HMW- alergoide	cluster	1 año	N, B: 0,005<p<0,01
Bousquet 107	Gramíneas	16	17	Acuoso, estandarizado	rápida	1 año	N: p<0,2
	Varias especies	16	17	Acuoso, estandarizado	rápida	1 año	N: NS
Dolz 148	Gramíneas	14	14	Estandarizado-alum	convencional	3 años	N, O, B: p<0,001
Frankland & Augustin 169	Gramíneas	50	50	"Pollacine"	convencional	1 año	N: p<0,001
		50	50	Antígeno purificado	convencional	1 año	N: p<0,001
Grammer 170	Gramíneas	18	18	Polimer. glutarald.	convencional	12 sem	N: p<0,02
Grammer 171	Gramíneas	22	22	Polimer. glutarald.	acelerada	9 sem	N: p<0,05
Mc Allen 172	Gramíneas	47	23	Allpyral®	convencional	1 año	N, B: NS
		40		Depot	convencional	1 año	N, B: p=0,05
Machiels 173	Gramíneas	7	8	Complejo Ag-Ab	convencional	3 meses	N: NS
Machiels 174	Gramíneas	37	12	Complejo Ag-Ab	convencional	3 meses	N, B: p<0,03 & p<0,001
Ortolani 175	Gramíneas	8	8	Estandarizado	convencional	1 año	N: p<0,001
Pastorello 176	Gramíneas	10	9	Alum.-alergoide	convencional	1 año	N, O, B: p<0,01, 0,05, 0,05
Starr & W. 177	Gramíneas	42	10	Alum.-piridina	convencional	1 año	N: 79% mejoraron
Varney 178	Gramíneas	20	20	Estandarizado, alum.	convencional	1 año	N, B: p<0,01
Weyer 179	Gramíneas	17	16	Acuoso, Al(OH) ₃	convencional	1 año	N: pico de la estación, p<0,03

N: Nasal
O: Ocular
B: Bronquial

A: Tratamiento activo,
P: Tratamiento placebo
HMW: Alto peso molecular
Ag-Ab: Antígeno-Anticuerpo

TABLA IV:

Resultados de los estudios controlados doble ciego placebo en la rinitis por polen de ambrosía

Referencia	Nº de pacientes		Extracto	Pauta	Protocolo	Dosis	Durac.	Puntuación Sint./ Medic.
	A	P						
Arbesman & Reisman	180	19	Repository Ecuoso	12 inyecciones	Pre-estacional	M: 4.000 PNU	2 años	NS vs placebo mejorado
Cockroft	68	22	Pollinex®	4 inyecciones	Pre-estacional	M: 4.000 Noon U	1 año	mejoraron A:67%, P: 38%
Grammer	181	21	Polimer, glutarald.	Convencional	15 inyecciones	M: 6.250 PNU, C: 50.000 PNU	15 semanas	p<0,02
Hirsch	132	81	Acuoso	Rinkel	Pre y co-estacional	M: 27-41 PNU, 0,1-0,15 µg Ag E	2 años	NS para ambrosía
Lichtenstein	182	24	AgE	Convencional	Pre-estacional	C: 17-800 µg	1 año	p<0,01
Lichtenstein	150	18	AgE	Convencional	Pre-estacional	1.0 mg	1 año	p<0,01
		19	Antígeno E + K	Convencional	Pre-estacional	1.4 mg	1 año	p<0,01
		21	Ambrosia cruda, acuoso	Convencional	Pre-estacional	C: 8.800 PNU	1 año	p<0,01
Lowell	183	12	Acuoso	Convencional	Pre-estacional	no establecida	1 año	p<0,01
Meriney	184	10	Formald. alergoide	Convencional	Pre-estacional	C: 10.710 PNU	20 sem	p<0,01
Van Metre	131	12	Acuoso	Rinkel	Pre y co-estacional	C: 94 ng Ag E	3 meses	NS
Van Metre	185	15	Acuoso	Convencional	Pre y co-estacional	C: 70 µg Ag E	1 año	p<0,01
		18	Acuoso	Cluster	Pre y co-estacional	C: 17.5 µg Ag E	1 año	p<0,01
Norman	129	21	Acuoso	Convencional	Pre-estacional	C: 9.483 PNU / año	4 años	Años 3 y 4; p<0,02
		21	AgE	Convencional	Pre-estacional	C: 195.530 PNU/año	4 años	Años 3 y 4; p<0,04
Norman	187	20	Aluminio	Convencional	Pre-estacional	C: 13.746 PNU (año 1)	3 años	p<0.006
Norman	188	22	Formald. alergoide	Cluster	Pre-estacional	C: 63.600 PNU (año 1)	2 años	p<0,01
		22	Acuoso	Convencional	Pre-estacional	C: 2.000 PNU (año 1)	2 años	p<0,01

*M: Dosis Máxima
C: Dosis Acumulada*

*P: Tratamiento Placebo
A: Tratamiento Activo*

Tabla V
Estudios controlados doble ciego placebo en el asma por pólenes(*)

Referencia	Especies	Nº de pacientes		Extracto	Duración	Puntuación síntomas/medicación	
		A	P				
Armentia	196	Cynodon	19	11	Estandarizados	1 año	p<0,001
Bousquet	59	Gramíneas	18		Estandarizados	1 año	p<0,01
		Gramíneas	15	14	Formald. alergoide	1 año	p<0,01
		Gramíneas	13		HMW-alergoide	1 año	p<0,01
Bousquet	168	Gramíneas	39	18	HMW-alergoide	1 año	p<0,01
Creticos	145	Ambrosia	40	37	Estandarizados	1 - 2 años	D: NS a p<0.01
Dolz	148	Gramíneas	14	14	Estandarizados-alum.	3 años	p<0,001
Frankland	169	Gramíneas	50	50	"Pollacine"	1 año	p<0,001
			50	50	Alergeno purificado		p<0,001
Hill	200	Gramíneas	11	9	Acuoso	2 años	NS
Mc Allen	172	Gramíneas	47	23	Allpyral®	1 año	NS
			40		Depot	1 año	p=0,05
Machiels	173	Gramíneas	18	18	Complejos Der p-inmune	1 año	p<0,001**
Machiels	174	Gramíneas	12	37	Complejos Der p-inmune	1 año	p=0,002
Ortolani	175	Gramíneas	8	7	Estandarizados	1 año	p<0,01
Pastorello	176	Gramíneas	10	9	Alergoide	1 año	p<0,05
Varney	178	Gramíneas	20	20	Estandarizados, alum.	1 año	mejoría

HMM: Alto peso molecular

D: Puntuación de medicación

A: Tratamiento activo

P: Tratamiento placebo

**: No todos los estudios fueron específicamente diseñados para valorar el asma por polen, pero en ellos se han evaluado los síntomas bronquiales*

*** : Primera parte de la estación polínica*

incluso durante la Inmunoterapia prolongada con veneno) se suele considerar un criterio de seguridad para interrumpir el tratamiento, la mayoría de los pacientes continúan protegidos cuando vuelven a ser picados después de interrumpir una Inmunoterapia de 3-5 años de duración, a pesar de la persistencia de las pruebas cutáneas positivas al veneno. Algunos pacientes, especialmente aquéllos con una historia de reacción severa previa a la Inmunoterapia, y los que tienen efectos adversos sistémicos por ella, son más propensos a desarrollar reacciones sistémicas ante nuevas picaduras después de interrumpir la Inmunoterapia con veneno.

6.4. Inmunoterapia con alérgenos inhalados

6.4.1. Inmunoterapia en la alergia al polen

La eficacia de la Inmunoterapia al polen viene indicada por el descenso en la sensibilidad de los órganos diana cuando se compara la provocación nasal, bronquial y/o conjuntival con el alérgeno antes y después del tratamiento. La eficacia de la Inmunoterapia ha sido documentada científicamente en la mayoría de los ensayos doble ciego controlados con placebo en rinitis por gramíneas (Tabla III), ambrosía (Tabla IV), parietaria, etc. Los estudios controlados realizados en niños han confirmado la eficacia de la Inmunoterapia en la rinitis alérgica inducida por polen. La Inmunoterapia perenne con pólenes parece ser más eficaz que la Inmunoterapia preestacional. La Inmunoterapia con vacunas a gramíneas y ambrosía es eficaz para tratar la conjuntivitis alérgica. Otros estudios controlados han investigado la eficacia de la Inmunoterapia en el asma polínica (Tabla V). Varios estudios demostraron una mejoría de la $PD_{20}FEV_1$ después de la provocación bronquial con el alérgeno en los pacientes tratados con Inmunoterapia.

6.4.2. Inmunoterapia para la alergia por ácaros domésticos

La Inmunoterapia con vacunas de ácaros es más eficaz que las vacunas de polvo doméstico, que no se deberían utilizar. En la mayoría de los estudios realizados con provocación bronquial con vacunas frente a ácaros domésticos (*Dermatophagoides pteronyssinus* y/o *farinae*), la dosis umbral que daba lugar a una obstrucción bronquial inmediata aumentó después de la Inmunoterapia, inhibiéndose la respuesta tardía. Estos estudios sugieren que la Inmunoterapia es eficaz, y que puede disminuir la inflamación. En algunos estudios se ha demostrado que la Inmunoterapia reduce los síntomas y/o la necesidad de medicación para el asma, especialmente en los niños (Tabla VI). Los estudios doble ciego controlados con placebo realizados con vacunas de ácaros domésticos mostraron que la Inmunoterapia fue eficaz al aliviar los síntomas de la rinitis alérgica perenne (Tabla VII).

6.4.3. Inmunoterapia para alergia a proteínas animales

Aunque la evitación del animal constituye el tratamiento de elección en este caso, varios estudios han demostrado una mejoría significativa en la hiper-reatividad bronquial en pacientes con asma por alergia a gato después de una Inmunoterapia con vacuna de epitelio de gato. Varios estudios han confirmado la eficacia clínica de la Inmunoterapia frente a gato, mostrando una mejoría de los síntomas y una menor necesidad de medicación, aun cuando los pacientes mantuvieran su animal en casa (Tabla VIII).

6.4.4. Inmunoterapia para la alergia a hongos

Los alérgenos de hongos provocan frecuentemente rinitis y asma y, a menudo, la alergia a este tipo de organismos es múltiple. La calidad de las vacunas a hongos disponibles en el pasado solía ser baja. Sin embargo, la Inmunoterapia con vacunas estandarizadas de

Cladosporium y *Alternaria* resultó eficaz en tres estudios realizados en pacientes afectados de rinitis y/o asma.

6.4.5. Inmunoterapia con otras vacunas

La eficacia de la Inmunoterapia con vacunas al polvo doméstico es dudosa, y su caracterización es mala. Los estudios doble ciego controlados con placebo de Inmunoterapia con vacunas bacterianas para el tratamiento de rinitis y/o asma no demostraron eficacia. No hay estudios sobre Inmunoterapia con *Candida albicans* y *Trichophyton* y su caracterización también suele ser deficiente.

6.4.6. Meta-análisis sobre la eficacia de la Inmunoterapia en el tratamiento del asma

Se realizó un metaanálisis de los ensayos clínicos de la Inmunoterapia con alérgenos, para valorar la eficacia de esta forma de tratamiento en el asma. Una búsqueda bibliográfica computerizada encontró 20 estudios randomizados doble ciego controlados con placebo sobre Inmunoterapia con alérgenos para el tratamiento del asma. Los criterios analizados incluían síntomas asmáticos, necesidad de medicación y funcionalismo pulmonar, así como hiperreactividad bronquial. La *odds ratio* (razón de tasas) combinada de la mejoría de los síntomas por la Inmunoterapia con cualquier alérgeno fue de 3,2 (intervalo de confianza, IC, del 95% 2,2 - 4,9). La *odds ratio* de reducción de la medicación después de Inmunoterapia por ácaros fue de 4,2 (IC 95% 2,2 - 7,9). La *odds ratio* combinada de la reducción de la hiperreactividad bronquial específica y/o inespecífica fue de 6,8 (IC 95% 3,8 - 12,0). El tamaño del efecto medio para cualquier Inmunoterapia con alérgenos sobre todos los resultados continuos fue 0,71 (IC 95% 0,43 - 1,00), lo cual podría corresponderse con una mejoría media del 7,1% sobre el FEV₁ previsto tras la Inmunoterapia. Aunque se puede haber sobrestimado los beneficios de la Inmunoterapia con alérgenos, debido a un posible Sesgo de Publicación (estudios negativos no publicados), el cálculo del *Fail Safe Number de Rosenthal* para este meta-análisis concluyó que se necesi-

tarian más de 33 estudios negativos para cambiar estos resultados, lo cual corrobora la robustez de los resultados del citado meta-análisis. Dos versiones actualizadas de este estudio están disponibles en la *Cochrane Library* y en la revista *Allergy*.

6.5. Eficacia a largo plazo de la Inmunoterapia

Aunque algunos estudios iniciales sobre el tratamiento de la rinitis alérgica no demostraron que se prolongase la eficacia de la Inmunoterapia después de interrumpir el tratamiento, los resultados de estudios más recientes demuestran que el efecto de la Inmunoterapia en la alergia por polen de gramíneas, árboles o ambrosía dura varios años después de la interrupción del tratamiento. Estas diferencias pueden ser debidas a las mayores dosis de vacuna administradas en los estudios más recientes. Cuando aparecen recaídas, la memoria inmunológica persiste y estos pacientes pueden ser buenos respondedores a un nuevo régimen de Inmunoterapia. En un estudio doble ciego controlado con placebo de niños sensibles a ácaros, la mayoría de los niños que recibieron tratamiento con placebo después de un año de tratamiento activo, recidivaron en pocos meses, mientras que los que recibieron tratamiento activo más prolongado presentaron un efecto de la Inmunoterapia más persistente. Utilizando Inmunoterapia con vacuna estandarizada biológicamente de ácaros del polvo doméstico, administrada entre uno y 6 años, se encontró que la Inmunoterapia fue más eficaz una vez interrumpida si se había administrado durante al menos tres años. En este estudio, el efecto de la Inmunoterapia sobre la reducción de la prueba cutánea al terminar el tratamiento se correlacionó con la duración de la eficacia tras interrumpir la Inmunoterapia. Se valoró la eficacia, tras un ciclo de 3 años de Inmunoterapia con epitelios de animales, 5 años después de que fuese interrumpida. Un tercio de los sujetos continuaba con una mayor tolerancia ante la exposición a gatos.

Tabla VI
Estudios controlados doble ciego placebo en el asma por ácaros

Referencia	Nº de pacientes		Alergeno	Extracto	Duración	Síntomas	BPT
	A	P					
Bousquet	50	20	10	Der p	Estandarizado, acuoso, rápida	7 semanas	
D'Souza	216	46	45	Der p	Acuoso	1 año	p=0,02 p<0,01, epr y lpr
Franco	219	24	25	Der p	Alum - estandarizado	15 meses	NS? mejoró
Gaddie	222	20	25	Der p	Adsorbido en tirosina	1 año	NS
Machiels	212	24	11	Der p	Complejos Der p-inmunes	1 año	p<0,001 p<0,05
Marques	218	16	12	Der p	Adsorbido en tirosina	1 año	mejoró
Newton	224	7	7	Der f	Alum. - precipitado	15 meses	NS p<0,005
Olsen	220	17	6	Der p o Der f	Alum - precipitado	1 año	p<0,01 ICS: p<0,05
Pauli	223			Der p	Adsorbido en tirosina	1 año	NS
Pichler	221	16	14	Der p + Der f	Alum - estandarizado	1 año	p<0,01* metacolina: p<0,005
Van Baver	213	9	9	Der p	Estandarizado acuoso, semi-rápida	1 año	epr: p<0,4; lpr: P<0,02
Warner	54	27	24	Der p	Adsorbido en tirosina	1 año	p<0,01 mejoró. lpr

Der p: *Dermatophagoides pteronyssinus*
Der f: *Dermatophagoides farinae*
epr: Respuesta inmediata
lpr: Respuesta tardía
BPT: Test de provocación bronquial específico

ICS: Corticoesteroides inhalados
*****: Valor de P (Intragrupo)
A: Tratamiento activo
P: Tratamiento placebo

Tabla VII
Resultados de los estudios controlados doble ciego placebo en la rinitis por ácaros

Referencia	Nº de pacientes		Extracto	Duración	Puntuación Síntomas - Medicación	Provocación nasal	
	A	P					
Blainey	55	17	18	Adsorbido en tirosina	14 meses	?	mejoró
Corrado	61	33	33	Conjuvac®	2 años	p<0,001	p<0,01
D'Souza	216	48	48	Acuoso	12 inyecciones	mejoró para A+N+	p<0,025
Ewan	228	16	19	Alum-estandarizado	3 meses	p<0,01	p<0,05
Gabriel	217	33	33	Acuoso	1 año	mejoró	NS
Mc Hugh	227	30	30	Alum-estandarizado	1 año	NS (3 meses)	p<0,05* (3 meses)
			20	Alum-piridina (AP)	NS (3 y 12 meses)	p<0,01 (12 meses)	NS (12 meses)
Pichle	221	16	14	Alum-estandarizado	1 año	p<0,006\$, p<0,04\$\$	

A: Tratamiento activo

P: Tratamiento placebo

*: A: Asma

N: Síntomas nasales

M: Dosis máxima

** : Diferencias estadísticas con respecto al momento basal y a placebo

***: Diferencias estadísticas respecto al momento basal

Valor de p: \$: Intragrupo, \$\$: Intergrupo

Tabla VIII
Estudios controlados doble ciego placebo en el asma por epitelio de animales

Referencia	Nº de pacientes		Alergeno	Extracto	Duración del tratamiento	Síntomas	Provocación bronquial		
	A	P					Específica	Inespecífica	
Taylor	140	5	5	Gato	Estandarizado ?	3 - 4 meses		x 10	
Alvarez-Cuesta	144	14	14	Gato	Estandarizado, acuoso	12 meses	p<0,001	x 3,4±2,5	NS
Haugaard & Dahl	143	15	9	Gato, perro	Alum-estandarizado	12 meses	Gato: mejoró	x 4,5	mejoró
							Perro: NS	NS	
Ohman	141	9	8	Gato	Estandarizado, acuoso	4 meses		x 1,4	NS
Sundin	142	15	17	Gato, perro	Estandarizado, alum.	12 meses	Gato: mejoró	Gato: x 11	mejoró
							Perro: mejoró	Perro: x 5	NS
Valovirta	236	15	12	Perro	Alum-adsorbido	12 meses		NS	
Van-Metre	238	9	13	Gato	Astandarizado	12 meses		x 2,8	NS

A: Tratamiento activo. P: Tratamiento placebo. NS: No significativo

7.1. Introducción

Una de las razones de la renuncia de algunos Pediatras al uso de Inmunoterapia ha sido la supuesta inseguridad de esta forma de tratamiento. Hay varios tipos de reacciones, tanto sistémicas como locales, que pueden ocurrir con la Inmunoterapia con alérgenos:

- Las reacciones **locales** ocurren en la zona de inyección. Se pueden dividir en: reacciones que ocurren entre los 20 a 30 minutos, y las que ocurren pasados 30 minutos tras la administración de la inyección. Las reacciones locales pueden provocar cierto malestar en el paciente, por lo que será necesario ajustar la dosis de la vacuna cuando tengan lugar tales reacciones. Los nódulos subcutáneos que aparecen en la zona de inyección son más comunes con las vacunas adsorbidas en aluminio. Pueden persistir, pero normalmente desaparecen y no necesitan de un ajuste de la dosis.
- Las reacciones **sistémicas** son reacciones que se caracterizan por signos y/o síntomas (no necesariamente severos: p.ej: cefalea, estornudos...) que ocurren lejos de la zona de inyección. Tales reacciones generalmente comienzan a los pocos minutos después de la inyección, y más raramente después de los 30 minutos. La EAACI clasifica la severidad de tales reacciones sistémicas en un Artículo de Opinión sobre Inmunoterapia publicado en 1993 (Tabla IX).

Está indicada la reevaluación del programa de Inmunoterapia en los pacientes que han tenido reacciones sistémicas.

7.2. Factores de riesgo basados en reacciones sistémicas no fatales

Se han revisado 38 artículos publicados sobre el momento de inicio de las reacciones sistémicas no mortales, y la

Tabla IX.
Graduación de Reacciones Sistémicas Inmediatas según la EAACI

- **Reacciones No Específicas:** Probablemente no mediadas por IgE. P.ej: malestar, cefaleas, artralgias, etc.
- **Reacciones Sistémicas Leves:** Rinitis y/o asma leves (Pico Flujo por encima del 60% del valor previsto) que responden bien al tratamiento.
- **Reacciones Sistémicas Moderadas** (no amenazantes para la vida): Urticaria, Angioedema o Asma severa (Pico Flujo por debajo del 62% del valor previsto) que responden bien el tratamiento.
- **Shock Anafiláctico:** Reacción de instauración rápida con enrojecimiento, picor, eritema, obstrucción bronquial, etc., que requiere tratamiento intensivo.

mayoría de tales reacciones han ocurrido dentro de los 15 a 20 primeros minutos, independientemente de la pauta utilizada. La mayoría de las reacciones sistémicas fueron leves y se trataron con éxito utilizando medidas convencionales. En dos de los 38 estudios revisados, el momento de inicio de la reacción sistémica se correlacionó con la severidad de la reacción; es decir, cuanto más precoz fue la reacción, mayor fue su severidad. Sin embargo, algunas reacciones sistémicas comenzaron entre 30 y 60 minutos después de la inyección de la vacuna. El asma no controlado, o un FEV₁ menor del 70% de los valores esperados, son factores de riesgo para desarrollar una reacción bronquial. Además, los pacientes con asma tienden a presentar reacciones bronquiales más severas que los no asmáticos. Las grandes reacciones locales no siempre predicen el inicio de una reacción sistémica posterior. En un estudio sobre 2.989 reacciones sistémicas, la mayoría tuvo lugar en ausencia de una reacción local grande previa. Los fármacos pueden prevenir o potenciar las reacciones sistémicas. Se sabe que los β-bloqueantes

potencian las reacciones sistémicas e interfieren con el tratamiento. Por otro lado, dos publicaciones independientes han descrito una menor incidencia de reacciones sistémicas cuando los pacientes recibieron premedicación con una combinación de metilprednisolona, ketotifeno y una teofilina de larga duración; otros estudios también resaltan la conveniencia de la premedicación para reducir las reacciones sistémicas. Se ha demostrado que los antihistaminicos pueden reducir la tasa de las reacciones sistémicas. El uso de vacunas de aeroalergenos estandarizados biológicamente, potentes, a altas dosis, o las pautas rápidas de Inmunoterapia con veneno o alergenitos inhalados, se pueden asociar con un mayor riesgo de reacción sistémica.

En un estudio prospectivo de la AAAAI sobre los efectos adversos de la Inmunoterapia con veneno, se siguió la evolución de 1.410 pacientes. El 92% de los pacientes tratados alcanzó la dosis de mantenimiento y el 12% presentó reacciones sistémicas. La incidencia de prurito y angioedema/urticaria fue similar ya fueran las reacciones sistémicas leves, moderadas o severas. La severidad de la reacción sistémica no se correlacionó ni con la severidad de la reacción sistémica a la última picadura, ni con la reacción sistémica a la picadura históricamente más severa, ni con la reacción sistémica más severa durante las pruebas cutáneas con veneno de picaduras, ni con la dosis total del veneno, ni con el grado de reactividad de la prueba cutánea, ni con la concentración más baja que da lugar a pruebas cutáneas positivas. La mayoría de las reacciones sistémicas ocurrieron con dosis entre 1 y 50 microgramos y durante la fase de mantenimiento. Los venenos de abeja o avispas Polistes son los que con más probabilidad pueden causar reacciones sistémicas.

Otros factores identificados que pueden aumentar la probabilidad de una reacción sistémica son una técnica incorrecta de administración y una dosis errónea.

7.3. Factores de riesgo basados en reacciones fatales

En 1986, el Comité Británico sobre Seguridad del Medicamento comunicó 26 muertes asociadas con Inmunoterapia desde 1957, cinco de las cuales habían tenido lugar en los últimos 18 meses. Este informe resaltó la importancia de las muertes debidas a un episodio agudo de asma. El año siguiente se publicó el análisis completo de un estudio de la AAAAI, que incluía 46 muertes desde 1945 hasta 1984, en 30 de las cuales se disponía de suficientes datos como para permitir su análisis. Seis de estas 30 muertes se asociaron con pruebas cutáneas, y 24 con Inmunoterapia. La edad media de los sujetos fue de 33 años (rango: 7 a 70 años). Los factores de riesgo de reacción mortal incluyeron:

- Sujetos con asma que sufren un brote agudo o una exacerbación estacional.
- Pacientes con grados más altos de sensibilidad.
- Pacientes tratados con β -bloqueantes.

Quince de estos 24 casos fatales asociados con Inmunoterapia iniciaron los síntomas en los 20 minutos después de la inyección. En tres casos, el inicio de los síntomas se produjo a los 30 minutos, y en dos casos, pasados los 30 minutos. Un informe posterior citó 17 casos mortales asociados con Inmunoterapia entre los años 1985 y 1989. El 65% de estos pacientes recibía tratamiento de iniciación. Otros factores que se asociaron con muertes en ambas publicaciones incluyen cambios a un nuevo vial de vacuna no estandarizada biológicamente, error en la dosificación o un ajuste de dosis inapropiado, no esperar después de la inyección en el consultorio, e inyecciones en el propio domicilio. El inicio de la anafilaxia fue antes de 20 minutos en 11 casos, entre 20 y 30 minutos en uno, y pasado los 30 minutos en otro caso. En

ambas publicaciones, la causa de la muerte se asoció con un compromiso respiratorio en la mayoría de los pacientes, reforzando la necesidad de tomar precauciones especiales a la hora de tratar pacientes de alto riesgo con asma. Se han publicado algunos otros casos, y los datos fueron similares a las publicaciones previas.

7.4. Factores de riesgo en Inmunoterapia

De acuerdo con todo lo mencionado, es importante que se preste una atención estricta a los factores de riesgo y que se sigan correctamente las técnicas de manejo de la Inmunoterapia, con el fin de disminuir tales riesgos. Se han sugerido normas que enfatizan la formación de todo el personal implicado, así como el tratamiento de las reacciones sistémicas, mientras que se anima al desarrollo y uso de las vacunas estandarizadas. Los principales factores de riesgo de reacciones sistémicas por Inmunoterapia incluyen:

- 1° Errores en la dosis.
- 2° Presencia de asma sintomático.
- 3° Alto grado de hipersensibilidad (mediante pruebas cutáneas o medición de IgE específica).
- 4° Uso de β -bloqueantes.
- 5° Inyecciones de lotes nuevos.
- 6° Inyecciones administradas durante la estación de exacerbación de los síntomas.

7.5. Precauciones en Inmunoterapia

El porcentaje de sujetos que experimentan una reacción sistémica con Inmunoterapia es pequeño, pero parece

augmentar a medida que se acelera la pauta de administración y se utilizan regímenes con altas dosis en pacientes muy sensibles. La fase de mantenimiento parece asociarse con menos reacciones sistémicas que el periodo de incremento de dosis en las pautas rápidas y aceleradas. Aunque se ha demostrado convincentemente que la premedicación con antihistamínicos disminuye la prevalencia de efectos adversos sistémicos, su uso no debe reducir la necesidad del periodo de espera después de la inyección, y a algunos investigadores les preocupa que su uso pueda enmascarar la aparición de reacciones sistémicas. La EAACI recomienda un periodo de espera de 30 minutos. Sin embargo, se puede necesitar un periodo de espera más prolongado en los sujetos de alto riesgo, o en ciertas situaciones como:

- 1° Inmunoterapia rápida.
- 2° Asma inestable. Se requiere el control del asma con fármacos antes de cada inyección.
- 3° Alto grado de hipersensibilidad.
- 4° Uso de β -bloqueantes.

7.6. Equipamiento recomendado para las instalaciones en las que se administra Inmunoterapia con alérgenos

Se debe tener disponible el siguiente material y medicamentos:

- 1° Estetoscopio y esfigmomanómetro.
- 2° Compresores, jeringas, agujas hipodérmicas y agujas de gran calibre (calibre 14).
- 3° Adrenalina acuosa HCl 1:1000.

- 4º Equipo para administración de oxígeno.
- 5º Equipo para administración de líquidos intravenosos.
- 6º Vía aérea oral.
- 7º Antihistamínicos inyectables.
- 8º Corticosteroides para inyección intravenosa.
- 9º Fármacos vasopresores.

El uso correcto de este equipo por un personal adecuadamente entrenado debe proporcionar un tratamiento inicial eficaz en la gran mayoría (si no en todas) de las reacciones sistémicas provocadas por las vacunas alergénicas. **El rápido reconocimiento de las reacciones sistémicas y el uso inmediato de adrenalina son los pilares básicos del tratamiento.**

7.7. Conclusión

Cada año, se administran varios millones de inyecciones de Inmunoterapia. El riesgo de una reacción sistémica fatal durante la Inmunoterapia es extremadamente bajo. Sin embargo, cualquier reacción sistémica es inaceptable, y los médicos que prescriben y/o administran tal tratamiento deben ser conscientes de estos riesgos, instituyendo las medidas adecuadas para minimizarlas. Puede ser necesario volver a valorar la «dosis óptima» ajustándola en las vacunas estandarizadas de mayor potencia. Con ello, se mejorará la seguridad global de la Inmunoterapia, limitando la incidencia de reacciones sistémicas, mientras se obtienen unos buenos resultados terapéuticos.

8.1. Introducción

La inyección parenteral ha sido la forma principal de administración de la Inmunoterapia en el tratamiento de las enfermedades alérgicas de las vías respiratorias. Sin embargo, el inconveniente de las frecuentes visitas para administrar el tratamiento, el malestar que puede asociarse con la inyección y la posibilidad de reacciones adversas ha motivado la investigación de vías alternativas para la administración de dosis eficaces de las vacunas alérgicas. La administración local de alérgenos también puede tener la ventaja de estimular el sistema inmunológico local, donde tiene lugar la reacción alérgica. Además, se ha demostrado que la aplicación local de alérgenos tiene un efecto terapéutico sistémico. Los primeros intentos con Inmunoterapia local se realizaron a comienzos de siglo y, desde entonces, se ha utilizado la Inmunoterapia local en la práctica clínica con controles rigurosos durante décadas. Sin embargo, esta forma de tratamiento todavía es cuestión de debate en muchos países, siendo necesarios más estudios al respecto.

8.2. Eficacia y seguridad

Para eliminar cualquier duda sobre la validez de las publicaciones incluidas en esta revisión, se han utilizado unos estrictos criterios de inclusión:

- 1º Estudios doble ciego controlados con placebo.
- 2º Estudios publicados en inglés en revistas con Comité de Revisión (no se aceptaron resúmenes).
- 3º Vacunas alérgicas y dosis definidas.
- 4º Inclusión de las puntuaciones de síntomas y medicación.
- 5º Adecuado protocolo de tratamiento.

8.2.1. Vía oral: en la cual la vacuna (preparada como gotas, cápsulas o comprimidos) se traga inmediatamente.

Cuatro de los siete estudios que cumplían los criterios anteriormente mencionados no mostraban eficacia. Se comunicó una reducción en la puntuación de síntomas-medicación en otros dos estudios. En otro estudio, se proclamó la eficacia clínica, pero sólo se encontraron diferencias significativas entre placebo y tratamiento activo en los síntomas oculares. También se describió en algunos trabajos una reducción en la reactividad durante la provocación nasal o conjuntival específica del alérgeno. Por último, parece que la duración del tratamiento fue crítica, puesto que se observó una mejoría clínica significativa sólo después de 12 meses de tratamiento. La eficacia clínica, por lo tanto, no está demostrada y se necesitan más estudios antes de que se pueda recomendar esta forma de tratamiento en la práctica clínica. Se observaron reacciones adversas significativas (urticaria) debidas al tratamiento sólo en dos estudios, que utilizaron dosis muy altas de vacuna. En otros estudios, no se observaron efectos adversos, ni tampoco diferencias significativas en el perfil de efectos adversos entre el grupo que recibió tratamiento activo o placebo. En varios estudios se describen reacciones adversas gastrointestinales leves, pero no fue necesario interrumpir el tratamiento.

8.2.2. Vía sublingual: La administración de la Inmunoterapia sublingual puede llevarse a cabo mediante dos métodos:

- Sublingual ingerida, manteniendo la vacuna 1-2 minutos bajo la lengua y tragándose a continuación.
- Sublingual "escupida", en la cual la vacuna se mantiene 1-2 minutos sublingualmente y después, se escupe.

Sin embargo, sólo con el primer método se ha demostrado eficacia clínica. Cinco estudios con Inmunoterapia sublingual ingerida no cumplieron los cri-

terios de inclusión. Dos trabajos utilizaban una pauta de dosis excepcionalmente baja, y no aportaban las puntuaciones de síntomas-medicación; uno no indicaba las dosis de alérgeno administradas; uno no era doble ciego controlado con placebo, y otro tenía problemas metodológicos. Cuatro estudios demostraron una eficacia clínica de la Inmunoterapia sublingual ingerida con vacunas de gramíneas, Parietaria y ácaros. También se describió una disminución en la reactividad durante la provocación nasal o bronquial específica con el alérgeno (Tabla X). Las dosis de alérgeno utilizadas en estos estudios son entre 5 y 20 veces la dosis requerida como eficaz en la Inmunoterapia subcutánea. El único estudio doble ciego controlado con placebo con la vía sublingual "escupida" (en el que tras un tiempo bajo la lengua el producto no absorbido es eliminado), se realizó en pacientes alérgicos al gato. No se pudo analizar, debido a problemas metodológicos.

No se han comunicado efectos sistémicos en el adulto, y en la mayoría de estos estudios no se encuentran diferencias en cuanto a efectos adversos entre el placebo y el tratamiento activo. Sin embargo, se comunicaron efectos adversos sistémicos (urticaria y/o asma) en un estudio realizado en niños.

8.2.3. Vía nasal: la vacuna (acuosa o en polvo) se libera en la nariz mediante dispositivos adecuados.

Cuatro estudios no se pueden evaluar, debido a limitaciones metodológicas. Trece de 14 estudios encontraron una mejoría significativa en los síntomas nasales tanto en rinitis alérgica perenne (1 estudio) como estacional (12 estudios). En general, la eficacia de la Inmunoterapia nasal parece estar relacionada con la dosis, y la mejoría clínica parece ser mayor con vacunas acuosas y en polvo. Dado que solamente hay un estudio realizado en pacientes pediátricos, se necesitan más estudios en este grupo de edad. Se ha observado en varios estudios una disminución en la reactividad durante la provocación nasal con alérgeno (Tabla XI). Los primeros estudios que administraban vacunas acuosas observaron

una alta tasa de reacciones adversas locales (rinitis), haciendo de alguna forma cuestionable la conveniencia de la vía nasal. Las vacunas de polvo seco presentan una eficacia comparable a las vacunas acuosas, que se ve acompañada por menos efectos adversos. El pretratamiento con cromoglicato nasal puede disminuir los efectos adversos nasales.

8.2.4. Vía bronquial: en la cual la vacuna (acuosa o en polvo) se libera en los bronquios mediante dispositivos adecuados.

Hay dos ensayos clínicos controlados con Inmunoterapia bronquial con vacunas a ácaros, con resultados controvertidos respecto a su eficacia. En ambos, se indujo broncoespasmo en la mayoría de los pacientes.

8.3. Aspectos prácticos

8.3.1. Prescripción

Dado que la Inmunoterapia local es autoadministrada, se recomienda que la prescripción y formulación de tales tratamientos se realice solamente por un médico con formación en Alergología. Se debe instruir a los pacientes para que sigan cuidadosamente las instrucciones de la pauta de administración proporcionada por el médico, y para que acudan regularmente a la consulta.

8.3.2. Técnica de administración

La pauta de administración varía, pero implica una fase de aumento de dosis, donde la vacuna se administra a dosis crecientes, y una fase de mantenimiento, donde se administra la dosis máxima dos o tres veces por semana. Además, la Inmunoterapia local se puede administrar bien pre-estacionalmente, bien de forma perenne, bien en pautas rápidas.

8.4. Conclusiones

Los estudios debidamente controlados y bien diseñados que utilizan la Inmunoterapia sublingual e intranasal

aportan pruebas de que esta forma de terapia puede ser una alternativa viable a la terapia con inyecciones parenterales para el tratamiento de la enfermedad alérgica de las vías aéreas. Se necesitan más estudios para

definir mejor los pacientes más adecuados para este tipo de terapia, la dosis terapéutica óptima, y su eficacia en comparación con la Inmunoterapia convencional inyectable.

Tabla X

Resultados de los estudios controlados doble ciego placebo con IT sublingual ingerida

Referencia	Nº de pacientes		Alergeno	Extracto	Duración del tratamiento	Puntuación Síntomas/Medicación	Reacciones Adversas Sistémicas	
	A	P						
Feliziani	307	18	16	Gramíneas	Acuoso, estandarizado	3,5 meses	N: p<0,01	ninguna severa
Sabbah	308	29	29	Gramíneas	Acuoso, estandarizado	17 semanas	N: p<0,05 disminución medicación	10 moderadas
Tari	309	30	28	D.pteronissinus	Acuoso, estandarizado	18 meses	N, b: p<0,001	32 efectos secundarios 3 asma severos
Troise	310	15	16	Parietaria	Acuoso, estandarizado	10 meses	N: p<0,05	1 moderada

N: Síntomas nasales B: Síntomas bronquiales A: Tratamiento activo P: Tratamiento placebo NS: No significativo

Tabla XI

Resultados de los estudios controlados doble ciego placebo con inmunoterapia IT nasal

Referencia	Nº de pacientes		Alergeno	Extracto	Duración del tratamiento	Puntuación Síntomas/Medicación	Reacciones Adversas Sistémicas	
	A	P						
Andri	316	8	8	Parietaria	Polvo, estandarizado modificado	18 semanas	N: NS, D ?	ninguna
Andri	317	11	10	Ácaros	Polvo, estandarizado	12 meses	N: NS, D: p<0,05	ninguna
Andri	318	14	14	Abedul	Polvo	22 semanas	N: NS, D: p<0,05	ninguna severa
Andri	319	13	15	Gramíneas	Polvo, estandarizado	26 semanas	N: p<0,05	ninguna
Cirla	321	11	11	Abedul + olivo	Polvo, estandarizado	4 meses	N: p<0,01	ninguna severa
D'Amato	322	10	10	Parietaria	Polvo, estandarizado	8 meses	N: p<0,05	3 asma
Georgitis	312	16	13	Ambrosia	Acuoso Alergoide	10 semanas	N: p<0,005 N: p<0,01	ninguna severa
Georgitis	313	15	16	Ambrosia	Acuoso Alergoide	10 semanas	N: p<0,05 N: NS	ninguna severa
Johansson	325	12	11	Gramíneas	Glutaraldehido	14 semanas	N: p<0,001	ninguna severa 12 rinitis
Nickelsen	326	38	34	Ambrosia	Acuoso Polim. glutaraldehido	3 meses 3 meses	N: p<0,01 N: p<0,01	38 rinitis moderada 34 rinitis moderada
Passalacqua	327	9	9	Parietaria	Polvo, estandarizado	5 meses	N: p<0,01	ninguna
Schumacher	328	8	7	Ambrosia	Polvo, glutaraldehido	10 semanas	N: NS	ninguna severa
Welsh	314	18	15	Ambrosia	Acuoso	20 semanas	N: p<0,004	?

N: Puntuación nasal D: Puntuación de medicación NS: No significativo

9 conclusiones

- La Inmunoterapia con alérgenos consiste en administrar cantidades gradualmente crecientes de una Vacuna Alérgica a un sujeto alérgico, hasta alcanzar una dosis que sea capaz de mejorar los síntomas causados por la exposición posterior al alérgeno causante.
- Estudios controlados han demostrado que la Inmunoterapia con alérgenos es un tratamiento eficaz en pacientes con rinoconjuntivitis alérgica, asma alérgica y reacciones alérgicas por picaduras de insectos.
- El tratamiento de las enfermedades alérgicas se basa en:
 - Evitación del alérgeno,
 - Tratamiento farmacológico,
 - Inmunoterapia con alérgenos y
 - Educación del paciente.

La Inmunoterapia, cuando está indicada, debe ser usada en combinación con las otras formas de tratamiento, con el objetivo de que el paciente permanezca tan libre de síntomas como médicamente sea posible.

- La Inmunoterapia está indicada en aquellos pacientes que poseen anticuerpos IgE específicos frente a alérgenos clínicamente relevantes. La justificación de la prescripción de la Inmunoterapia con alérgenos depende del grado al cual los síntomas pueden ser reducidos mediante medicación, la cantidad y tipo de medicamentos que se requieren para controlar los síntomas, y si es posible evitar el contacto con el alérgeno de forma eficaz.
- La respuesta a la Inmunoterapia es específica para el antígeno administrado. No se deben utilizar las mezclas de alérgenos no relacionados con la sensibilidad del paciente.
- Los médicos deberían conocer la aerobiología local y

regional, y la exposición del paciente en los entornos familiar y laboral. Sólo los médicos con formación en Alergología (inmunología y alergia) deberían prescribir la vacuna clínicamente adecuada para Inmunoterapia con alérgenos.

- La calidad de la vacuna alérgica es crítica tanto para el diagnóstico como para el tratamiento. Mientras sea posible, la Inmunoterapia con alérgenos debe utilizar vacunas estandarizadas biológicamente de potencia y estabilidad conocidas.
- El uso de vacunas bien caracterizadas y estandarizadas biológicamente hace posible definir la dosis de mantenimiento óptimo en el rango de 5-20 microgramos de alérgeno mayoritario por inyección para una serie de alérgenos primarios. La eficacia terapéutica se correlaciona con dicha dosis.
- El mayor riesgo de la Inmunoterapia con alérgenos es la anafilaxia. Por lo tanto, se debe administrar la Inmunoterapia con alérgenos sólo bajo estrecha supervisión de un médico con experiencia que pueda reconocer los síntomas y signos iniciales de una anafilaxia, y administrar el tratamiento de urgencia adecuado.
- No se conoce todavía la duración óptima de la Inmunoterapia. Muchos clínicos recomiendan 3-5 años de tratamiento en los pacientes que hayan tenido una buena respuesta terapéutica. Sin embargo, la decisión de interrumpir la Inmunoterapia con alérgenos debe ser individualizada en cada caso.
- Varios estudios sugieren que se debe interrumpir la Inmunoterapia con venenos, en la mayoría de los pacientes, después de 3-5 años. Sin embargo, la decisión de interrumpir este tipo de tratamiento debe ser individualizada en cada caso.

a SELECCIÓN DEL PACIENTE Y DEL EXTRACTO ALERGÉNICO ADECUADO

a.1. Selección del paciente candidato a recibir inmunoterapia.

La correcta indicación de Inmunoterapia es uno de los pilares en los que se basa la eficacia. Aunque no todos los procesos alérgicos son susceptibles de recibir esta forma de tratamiento, no se debe renunciar a su uso cuando sea razonable esperar un beneficio en niños que presentan los siguientes requisitos:

a.1.1. Relevancia del alérgeno en la sintomatología clínica que aqueja al paciente. Es necesario establecer de forma fiable una relación causa-efecto entre el contacto con el alérgeno y la clínica (ej.: empeoramiento estacional, en lugares con abundante polvo, en presencia de animales, etc.).

a.1.2. Demostración de un mecanismo mediado por IgE, mediante:

- Tests cutáneos.
- Determinación de IgE específica (RAST).
- Pruebas de provocación específicas (cuando se consideren necesarias): Conjuntivales, Nasaes, Bronquiales.

a.1.3. Valoración de la relación Beneficio/Riesgo. Deben intentarse medidas de control ambiental adecuadas y debe considerarse la Inmunoterapia cuando estas medidas no sean suficientes y el paciente precise medicación sintomática para mantener su actividad habitual cada vez con mayor frecuencia.

a.2. Elección del extracto alérgico adecuado

Se define como extracto alérgico una preparación de un alérgeno obtenido mediante la extracción de los constituyentes activos de las sustancias animales o vegetales en un medio adecuado.

Una vez determinada la conveniencia del uso de la Inmunoterapia en un paciente concreto, es necesario disponer del extracto idóneo, considerándose como adecuado un extracto estandarizado biológicamente, es decir, aquél que contenga todos los alérgenos activos en su forma nativa, en la proporción adecuada y con la potencia idónea y que, además, tenga garantizada su estabilidad y su reproductibilidad lote a lote (en composición y actividad biológica).

En resumen, las condiciones que hoy día cabe exigir a las Vacunas Alérgicas y que se recomienda se incluyan en el etiquetado son:

- Una indicación de las Unidades empleadas, obtenidas con un método adecuado.
- Estabilidad y/o fecha de caducidad del extracto.
- Concentración de cada uno de los alérgenos (expresada en unidades biológicas o absolutas) y/o su potencia (en unidades biológicas).
- Pautas de tratamiento recomendadas.
- Método de almacenamiento apropiado para mantener la estabilidad del producto.

El cumplimiento de estas recomendaciones se considera necesario para que tanto el médico prescriptor (Especialista en Alergia) como el Pediatra que colabore con éste en el seguimiento y control del paciente

puedan comparar vacunas de distintos orígenes farmacéuticos.

En nuestra práctica diaria frecuentemente nos enfrentamos con pacientes que presentan sensibilizaciones debidas a múltiples alérgenos, que a priori serían susceptibles de tratamiento inmunoterápico. En estos casos, debemos optar entre prescribir una vacuna que contenga la mezcla de todos ellos o, si consideramos necesario el tratamiento específico contra alérgenos no relacionados entre sí (por ejemplo, alérgenos estacionales -como los pólenes- y alérgenos perennes -como los ácaros-), recomendar al paciente la administración de más de una vacuna alérgica simultáneamente siguiendo las pautas que se le recomienden en la consulta del especialista. Si optamos por la primera opción, no debe olvidarse que las mezclas de alérgenos pueden acarrear dos problemas:

- Una dilución excesiva de múltiples alérgenos (no se recomienda la mezcla de más de 5 en la misma vacuna) puede dar lugar a una dosis subóptima de cada uno de los alérgenos contenidos en la vacuna y, previsiblemente, una escasa eficacia.

- La potencia de cada uno de los alérgenos puede deteriorarse con más rapidez cuando se diluyen o cuando se mezclan con otras vacunas alérgicas, como consecuencia de que algunos alérgenos poseen una actividad enzimática que altera la composición de otros alérgenos contenidos en la misma vacuna.

No se debe olvidar tampoco que los alérgenos relacionados tienen epítopos comunes que dan lugar a una alta reactividad cruzada por lo que la diferencia puede no ser notoria en la práctica si se utiliza una vacuna con uno solo de estos alérgenos en vez de una mezcla de ellos, disminuyéndose así la posible dilución excesiva de la vacuna. Una cuidadosa evaluación del

paciente puede identificar los alérgenos sensibilizantes dominantes (o más relevantes desde el punto de vista clínico) sobre los que no lo son. Ello nos permitirá utilizar únicamente los primeros para la Inmunoterapia, evitando de este modo los potenciales problemas asociados a las mezclas de alérgenos.

b MANEJO PRÁCTICO DE LAS VACUNAS ALÉRGICAS

La Inmunoterapia con vacunas alérgicas, sin excepciones, debe ser prescrita por un especialista en Alergología, ya que en todo momento debe ser individualizada de acuerdo con las características clínicas de cada paciente. Siendo diversas tanto las formas de presentación de los distintos extractos alérgicos (acuosa, despigmentados, alergoides, polimerizados, depot, etc), como las posibles pautas que se pueden seguir para su administración, es imprescindible una colaboración lo más estrecha posible entre el Médico Prescriptor (Alergólogo) y el Médico Administrador (Pediatra), con el fin de lograr un adecuado seguimiento del tratamiento y de la tolerancia del mismo.

Sería ideal que todos aquellos centros donde se prescribiesen vacunas alérgicas contasen con Unidades de Inmunoterapia, controladas por un Alergólogo, con personal entrenado y cualificado para su administración y para el control de las posibles reacciones adversas que pudieran presentarse. Son los Centros de Salud los lugares donde se administra diariamente un mayor número de dosis de Inmunoterapia, siendo el equipo de Atención Primaria el máximo responsable del seguimiento de estos pacientes y del control inicial de las potenciales reacciones adversas que se pudiesen asociar a las

mismas, por lo que deberían contar con un entrenamiento básico.

La aplicación de la Inmunoterapia convencional se realizará:

- Por vía subcutánea empleando jeringas desechables con aguja de 26-27 mm.
- La inyección se realizará en la cara externa del brazo, en un pellizco de piel tomado a una distancia media entre el hombro y el codo.
- Se debe cambiar de brazo en cada dosis.
- La aguja debe formar un ángulo aproximado de 45° con la piel y orientando el bisel hacia arriba.
- No se debe masajear la zona tras su aplicación.
- Se utilizarán pautas convencionales de administración, siendo las idóneas (salvo indicación expresa por parte del Alergólogo) las recomendadas por el fabricante.

■ Siempre debe administrarse en un centro sanitario con capacidad para tratar las posibles reacciones adversas que pudieran aparecer.

■ Con anterioridad a la administración de la dosis correspondiente debemos:

- Evaluar el estado clínico del paciente para evitar la administración del extracto en aquellas situaciones que lo desaconsejen. Se retrasará varios días la inyección en aquellos sujetos:
 - Que hayan presentado una infección respiratoria en la última semana.
 - Pacientes con Asma cuyo flujo espiratorio máximo sea un 20% inferior a sus valores basales habituales.
 - Pacientes con asma reciente inestable y/o cuya dermatitis atópica se haya exacerbado recientemente.
- Interrogar sobre la tolerancia a la última dosis administrada, controlándose así la aparición de posibles reacciones adversas y ajustándose la dosis si fuese necesario, atendiendo a las recomendaciones recogidas en la Tabla XII.

TABLA XII
Recomendaciones EAACI sobre modificaciones de la dosis

Repetir la última dosis administrada si:	Reducir la dosis a administrar si:
<ul style="list-style-type: none"> ■ Reacción local inmediata: Adultos: > 5 cm de diámetro. < 12 años: > 3 cm de diámetro. ■ Reacción local tardía > 8 cm de diámetro diámetro o menor si es muy molesta. ■ Intervalo excesivo de tiempo desde la última dosis administrada. (Vease tabla XIII) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Reacciones sistémicas. ■ Tratamiento coestacional coincidente con elevada carga antigénica ambiental. ■ Cuando durante la fase de mantenimiento, se inicia la dministración de un frasco que pertenezca a un lote distinto al anterior. ■ Intervalo excesivo de tiempo desde la última dosis. (Vease tabla XIII)

- Comprobar que el intervalo de tiempo transcurrido desde la última dosis sea el adecuado. En la Tabla XIII se recoge la actitud que la normativa española sobre la Inmunoterapia recomienda seguir en aquellos pacientes en los que haya transcurrido un intervalo de tiempo excesivo desde la administración de la última dosis.

- IEI ATS o DUE que vaya a administrarla debe comprobar que se trata del extracto adecuado:
 - Nombre del paciente.
 - Número de referencia del frasco (debe ser el mismo que esté impreso en la caja).
 - Fecha de caducidad.
 - Dosis correspondiente, atendiendo a las anotaciones previamente realizadas y a las inyecciones previamente recibidas.

- La vacuna alergénica debe conservarse siempre en el frigorífico a una temperatura entre 2 y 8° C (no congelar), sacándose del mismo para su traslado al centro donde vaya a ser administrada.

- No deben administrarse dos vacunas alergénicas en el mismo día. En aquellos pacientes que se encuentren en tratamiento con dos vacunas distintas simultáneamente, las distintas dosis se separarán entre sí al menos tres días. También se evitará la administración simultánea con vacunas preventivas (gripe, tétanos, hepatitis, rubéola, etc.).

- Tras la administración de la dosis correspondiente:
 - El paciente permanecerá al menos 30 minutos en el centro sanitario en observación.
 - Se le recomendará evitar ejercicio físico intenso, tomar baños con agua muy caliente, o recibir saunas en las tres horas siguientes. Ello tiene como objetivo evitar una vasodilatación que favorezca una absorción excesivamente rápida de la dosis de vacuna administrada al torrente circulatorio. No existe contraindicación alguna para que el niño se duche.
 - El ATS o DUE que la administre, anotará en el lugar correspondiente la fecha, dosis y el brazo en el que se administra la vacuna, y recordará

TABLA XIII
Actitud a seguir tras la interrupción excesiva de la inmunoterapia.

Tiempo transcurrido	Fase de tratamiento	Actitud
< 2 semanas 2 – 3 semanas 3 – 4 semanas < 4 semanas	Iniciación	Igual pauta Repetir última dosis Reducir 50%. Luego continuar con la pauta habitual Volver a empezar
< 8 semanas 8 - 10 semanas 10 – 12 semanas 12 – 14 semanas > 14 semanas	Mantenimiento	Igual pauta Reducir 25%. Luego alcanzar progresivamente la dosis habitual Reducir 50%. Luego alcanzar progresivamente la dosis habitual Reducir 75%. Luego alcanzar progresivamente la dosis habitual Volver a empezar

al paciente la fecha en la que debe acudir para recibir la siguiente dosis.

■ Una cuestión de gran interés que se debe recordar siempre es que una vez que se ha iniciado tratamiento con un extracto, no debe cambiarse por otro de distinta casa comercial aunque éste último tenga la misma composición en su etiquetado, ya que puede variar la composición relativa de los distintos alérgenos, e inducir reacciones adversas indeseadas.

C REACCIONES ADVERSAS. SU TRATAMIENTO

Como ya ha sido mencionado, se pueden diferenciar las reacciones adversas asociadas a la Inmunoterapia con vacunas alérgicas en **locales y sistémicas**, pudiendo a su vez ser tanto unas como otras, inmediatas o tardías según se presenten en los primeros 30 minutos tras la administración del extracto o más de 1 hora después de ésta, respectivamente (Véase epígrafe 7).

c.1. Reacciones locales

Son las más frecuentes, particularmente en relación con los extractos depot. Consisten en la aparición de edema, prurito y eritema en el lugar de la inyección. Aquéllas de aparición inmediata y con un diámetro superior a 10 cm. pueden ir seguidas de una reacción local tardía. Serán tratadas mediante la aplicación de hielo en el lugar de aparición de la misma y, si se considerase necesario y/o fuera muy molesta para el paciente, se puede recomendar la toma de algún antihistamínico. A veces, en relación con los extractos

depot pueden aparecer nódulos subcutáneos que desaparecen espontáneamente sin necesidad de medicación en el transcurso de varias semanas. En relación con el seguimiento de la Inmunoterapia es importante señalar:

■ En las reacciones locales inmediatas < 5 cm de diámetro, y en las tardías < de 10 cm de diámetro no se modificará la pauta.

■ Cuando el tamaño de la reacción local (inmediata o tardía) sea mayor, se repetirá por tres veces consecutivas la última dosis bien tolerada, para posteriormente continuar con la pauta inicialmente recomendada.

c.2. Reacciones sistémicas

Son aquéllas que se presentan a distancia del lugar de la inyección. Su presentación es más frecuente como reacción inmediata (Tabla IX), principalmente cuando afectan a las vías respiratorias o hay colapso cardiovascular, aunque también pueden hacerlo bajo la forma de reacciones tardías (cuadros urticariformes y a veces crisis leves de asma) no siendo estas últimas amenazantes para la vida del paciente (Tabla XIV).

TABLA XIV
Reacciones Sistémicas Tardías (EAACI)

- Inespecíficas
- Urticaria
- Eczema
- Rinoconjuntivitis
- Angioedema
- Asma

El tratamiento de las reacciones sistémicas, particularmente cuando sean de aparición inmediata, debe

instaurarse de forma rápida para minimizar las posibles complicaciones y riesgos asociadas a las mismas. Incluye las siguientes medidas:

■ Colocación de un torniquete proximal al lugar de la inyección.

■ Adrenalina 1/1000 por vía subcutánea: 0,01-0,02 ml/kg de peso/dosis sin pasar de 0,5 ml. en cada dosis, pudiendo repartirse el total de la dosis entre los dos brazos: p.ej., media dosis en una zona proximal al lugar de la inyección, y la otra media en el brazo contrario. Si se considerase necesario, la dosis recomendada se puede repetir en tres ocasiones con intervalo de 15 minutos entre las mismas.

■ Se asociará tratamiento sintomático atendiendo a la reacción sufrida por el paciente:

- Si broncoespasmo:
 - Broncodilatadores inhalados.
 - Aminofilina en infusión intravenosa lenta: 6 mg/kg administrados en dosímetro durante 10 minutos, seguidos de la administración continua de 1 mg/kg de peso/hora.

- Si rinitis, urticaria generalizada, prurito o enrojecimiento generalizado: Antihistamínicos por vía oral, intramuscular o intravenosa, según las necesidades.

- En caso de shock se acostará al paciente con las piernas elevadas y se instaurará fluidoterapia con expansores plasmáticos.

- En caso de cianosis, intensa disnea, shock o anafilaxia, se administrará oxigenoterapia (4 - 8 L/min).

- Aunque los esteroides parenterales no son útiles para el tratamiento inicial, deben administrarse para prevenir el desarrollo, o al menos disminuir la intensidad, de las reacciones tardías.

En todo caso, las precauciones a guardar, y las medidas a seguir en el caso de la Inmunoterapia no difieren de las que se deben guardar en cualquier dispensario en el que se administre medicación parenteral (calendarios vacunales, insulina, penicilina, etc.) y de las que se deben seguir en caso de una reacción adversa por dicha medicación parenteral.

La actitud a seguir con la administración de las vacunas alérgicas tras el padecimiento de una reacción sistémica por el paciente, deberá ser decidida por el alergólogo que pautó dicho tratamiento.

d NECESIDAD DE COLABORACIÓN ENTRE ASISTENCIA PRIMARIA Y ASISTENCIA ESPECIALIZADA

El uso insuficiente y, en ocasiones, inadecuado de la Inmunoterapia hace que nos planteemos desde este documento la necesidad de una línea de actuación coordinada entre el Pediatra y el especialista para poder conseguir de esta manera un mejor aprovechamiento de las posibilidades terapéuticas que ofrece la vacunación antialérgica.

Forma parte ancestral de los objetivos que guían un correcto proceder médico la identificación y el tratamiento de las causas responsables de las enfermedades. Las enfermedades alérgicas no constituyen una excepción a este axioma. Por lo tanto, el Pediatra ha de ir más allá del tratamiento farmacológico en los casos

de alergia; ha de poner en contacto al paciente alérgico con el especialista lo antes posible para, de esta manera, realizar las exploraciones necesarias tendentes a la identificación de las causas del problema del niño, e indicar el tratamiento más adecuado incluyendo, cuando esté indicada, la Inmunoterapia con la vacuna alergénica más adaptada a las necesidades del paciente. Cuanto antes se lleve a cabo el estudio diagnóstico específico del paciente, mejor será el resultado terapéutico que se obtenga, llegándose en muchas ocasiones a poder modificar el curso natural de la enfermedad alérgica.

Una vez realizado el estudio alergológico necesario y con el informe del especialista, será el Pediatra el que tome las medidas oportunas en la educación del paciente evitando en lo posible la exposición al alérgeno. Asimismo, se han de poner en contacto los dos niveles de asistencia a fin de valorar y consensuar qué medidas específicas y generales han de llevarse a cabo en cada caso.

En el supuesto de que sea precisa la administración de una vacuna antialérgica, el Pediatra y el especialista han de encargarse de instruir al paciente en la necesidad de seguir la pauta de vacunación aconsejada y el modo correcto de realizarla.

Es por tanto fundamental una buena coordinación e información entre los dos niveles de asistencia para poder aprovechar al máximo todas las ventajas que la Inmunoterapia ofrece al paciente alérgico.

Bibliografía recomendada:

- Bousquet J, Lockey RF, Malling H-J. WHO Position Paper: Allergen immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998; 53:1-49.
- EAACI Immunotherapy position papers. Eds Malling HJ, Weeke B. *Allergy* 1993; 48 (suppl 14): 1-35.
- Alvarez-Cuesta E, Boquete Paris M, Cadahia A y cols: Cartilla de seguimiento de la Inmunoterapia. En SEAIC (Eds.). Normativa sobre la Inmunoterapia en las enfermedades alérgicas. Madrid. SANED,III-XXV,1990.
- Alvarez-Cuesta E, Hernández-Peña J: Asma bronquial primario: Tratamiento etiológico. En Sociedad Madrid-Castilla La Mancha de Alergología e Inmunología Clínica (Eds.). Sesiones interhospitalarias, 5: 393-413.
- Beristain Urquiza A.M.: Manejo práctico del paciente alérgico. En Cuesta Herranz J, Alvarez-Cuesta E: Las enfermedades alérgicas respiratorias en atención primaria: Diagnóstico y tratamiento etiológico. SEAIC (Eds.). Madrid. Drug Farma S.L. 1998.
- Alvarez-Cuesta E, Beristain Urquiza A: Inmunoterapia y desensibilización. En: Tratado de Alergología e Inmunología Clínica de la SEAIC 1995; II: 516-557.
- Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Is allergen Immunotherapy effective in asthma?. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:969-74.
- Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen specific immunotherapy for asthma. *Cochrane Library* 1998.
- Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Immunotherapy in asthma. An updated systematic review. *Allergy* 1999; 54:1022-41.
- Sigman K, Mazer B. Immunotherapy for childhood asthma. Is there a rationale for its use?. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 76:299-305.