

Ponderando el riesgo de anafilaxia en inmunoterapia con alérgenos

Anaphylaxis risk in allergen immunotherapy

Juan Carlos Copioli¹, Rosana Barrera¹, Marta Cavallo¹, María del Carmen Imwinkelried¹

¹. Servicio de Alergia del Sanatorio Allende, Córdoba, Rep. Argentina.

Correspondencia a. dr_copioli@hotmail.com

ARCHIVOS DE ALERGI A E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2009;40(3):83-90.

Resumen

Antecedentes. La inmunoterapia específica con alérgenos es el único tratamiento que puede modificar el curso de enfermedades alérgicas como rinitis, asma y alergia a picadura de himenópteros. Debido a los riesgos de accidentes anafilácticos, los consensos internacionales recomiendan que la aplicación de las dosis se realice, exclusivamente, en consultorios especializados y con equipamiento y personal entrenado para el tratamiento de emergencias anafilácticas. En la Ciudad de Córdoba se provee la vacuna con indicaciones para que pueda ser aplicada en centros de salud y/o por el propio paciente.

Objetivos. Evaluar, en su real magnitud, el riesgo de accidentes anafilácticos por inmunoterapia específica con alérgenos.

Material y métodos. Evaluación retrospectiva de casos de anafilaxia por inmunoterapia en un centro especializado de alta demanda. Relevamiento retrospectivo de doce centros especializados públicos y privados de la Ciudad de Córdoba.

Resultados. En todos los centros que se incluyeron en el estudio se provee la vacuna por períodos mensuales, para su aplicación en centros de salud y, en algunos centros, se instruye al paciente o familiares para que las dosis sean aplicadas por el propio paciente o familiares allegados. Sobre 350.000 dosis aplicadas desde 2000 a 2008, se produjeron 16 reacciones anafilácticas (0,004%) y no se registraron óbitos. El relevamiento realizado en centros especializados permitió conocer que con cantidades millonarias de dosis de vacunas, se registraron 50 eventos anafilácticos y ningún óbito.

Conclusiones. La aplicación masiva de dosis de inmunoterapia específica en centros de salud y/o por el propio paciente, debidamente instruido y entrenado, pudo realizarse desde hace varias décadas con un aceptable margen de seguridad. Esta modalidad permitió que una cantidad mucho mayor de pacientes con indicaciones de inmunoterapia específica pueda acceder a los reconocidos y exclusivos beneficios terapéuticos que proporciona. El riesgo de anafilaxia por inmunoterapia específica es notablemente inferior al de muchos fármacos que se prescriben para uso ambulatorio.

Palabras claves: inmunoterapia con alérgenos, anafilaxia.

Abstract

Background. Specific immunotherapy with allergens is the only treatment that can modify the natural history of allergic diseases such as rhinitis, asthma and insects allergy, because of the risks of anaphylactic reactions the international consensus recommend that the administration of the doses takes place only in specialized offices with the equipment and trained personal for the treatment of anaphylactic reactions. In Córdoba city, the vaccines are provided with instructions so that it can be applied in health centers or by the patients himself.

Objectives. Evaluate the actual amount of risk of anaphylactic reactions by specific immunotherapy with allergens.

Materials and methods. Retrospective evaluations of cases of anaphylaxis by immunotherapy in a high demand specialized center. Retrospective survey of twelve specialized public and private centers of Córdoba city.

Results. In all the centers that were included in the research, the vaccines were provided monthly to be applied in health centers and in some cases the patient was educated for doses administration at home. Over 350.000 doses were administered between 2000 and 2008, 16 (0.004%) anaphylactic reactions and no deaths were registered. The survey made in specialized centers allowed us know that, from millions of vaccines doses, only 50 anaphylactic reactions and no deaths were registered.

Conclusions. The massive administrations of specific immunotherapy doses in health centers or by the patients himself with the proper instructions and training, was possible for several decades with a reasonable security range. This procedures allowed a much higher amount patients with specific immunotherapy indications to be able to receive the exclusive and well known therapeutical benefits that it provides. The risk of anaphylaxis by specific immunotherapy is smaller than that from other drugs that are prescribed for ambulatory use.

Key words: allergen immunotherapy, anaphylaxis.

Introducción

La inmunoterapia específica con alérgenos subcutánea (ITEASC), utilizada desde 1911 [1,2] en el tratamiento de la rinitis alérgica y aplicada con posterioridad también para el asma bronquial y sensibilidad a venenos de insectos [3-8], cuenta con evidencias incuestionables respecto de su eficacia. En base a diversos metaanálisis, la ITEASC ha demostrado modificar el curso de las afecciones antes mencionadas, prevenir nuevas sensibilizaciones, disminuir el riesgo de aparición de asma y otras comorbilidades en pacientes con rinitis alérgica, disminuir el consumo de fármacos y contribuir sustancialmente a mejorar la calidad de vida en pacientes alérgicos [8-12].

En lo referente a la seguridad, se han publicado y sugerido normas que, si son estrictamente respetadas, acotan sustancialmente la aplicación de este tratamiento tan beneficioso que, debidamente realizado, es el único que trasciende a su tiempo (sus resultados se extienden por años luego de discontinuado). Cuenta, además, con el valor agregado de una relación médico especialista-paciente de periodicidad regular, que brinda contención y seguridad.

El temor al riesgo de anafilaxia, por la aplicación de vacunas con alérgenos, ha llevado a recomendar que la ITEASC se aplique, exclusivamente, en el consultorio del alergista. Se ha dicho que, por baja que sea la mortalidad por anafilaxia relacionada a ITEASC, la misma es inaceptable. Sin dejar de aceptar que éste es un concepto irrefutable, hay que reconocer que no se han recomendado tan estrictas restricciones para otro tipo de terapias que importan igual o mayor riesgo. Gran cantidad de medicamentos para uso ambulatorio se prescriben rutinariamente, muchos de los cuales han evidenciado un riesgo mucho mayor de anafilaxia en comparación con la ITEASC.

Hemos sostenido que, basados en la experiencia de la Ciudad de Córdoba y de muchos otros lugares del país, probablemente en la mayor parte de nuestro territorio nacional puede proveerse la vacuna para ser administrada en centros de salud y, en opinión de los autores, hasta por el propio paciente debidamente instruido para hacerlo correctamente y para reconocer y autoadministrarse tratamiento frente a eventuales síntomas de anafilaxia. Esta postura hace accesible el tratamiento a pacientes que, por diversas razones, no pueden concurrir al consultorio del especialista con la frecuencia que impone este tipo de tratamientos.

En el presente trabajo revisamos una apreciable casuística y exponemos un relevamiento de casos de anafilaxia por ITEASC, en varios centros de atención alergológica de gran importancia de la Ciudad de Córdoba.

Material y métodos

Estudio retrospectivo en el que se revisaron historias clínicas de pacientes tratados con ITEASC desde 2000 a 2008, atendidos en el Sanatorio Allende de la Ciudad de Córdoba. Se reconocieron los casos de anafilaxia, consignando edad y sexo, así

como su/s causa/s probable/s, tipo y dosis de alérgeno, evolución de los casos y resolución del problema.

Los tratamientos se realizaron con antígenos acuosos para aplicación subcutánea, de ácaros, hongos, pólenes, venenos o cuerpo entero de himenópteros, con progresión de dosis hasta mantenimiento 4.000 a 5.000 PNU o UA y hasta 50-100 µg en venenos de abeja. Se utilizaron antígenos acuosos en solución buffer fenolado para aeroalérgenos y glicerinados para veneno de abejas. Salvo casos especiales que comportaban mayor riesgo, se iniciaron con 0,5 PNU/UA (alérgenos inhalatorios), 0,005 µg (venenos) y se progresó semanalmente hasta alcanzar la dosis de mantenimiento en 9 a 12 meses.

Los pacientes, o sus familiares en el caso de menores, fueron provistos de un formulario de consentimiento informado (**Anexo 1**), que debían leer y analizar antes de tomar la decisión de iniciar el tratamiento; en él se les explicaba la posibilidad de que se produjeran síntomas de anafilaxia, su reconocimiento y su tratamiento. Esto impuso la necesidad de que contasen con un botiquín de emergencias, tal como se debe recomendar a un paciente sensible a himenópteros o con riesgo aumentado de anafilaxia por otras razones.

Las inyecciones de las dosis de vacunas se realizaron, indistintamente, en nuestros consultorios, en centros de salud o por el propio paciente o familiares, debidamente instruido/s para su aplicación así como para el reconocimiento y tratamiento de agravamiento de los síntomas o de anafilaxia. Se aplicaron las dosis, exclusivamente en nuestro consultorio, al inicio o reinicio de la terapia, al inicio de cada nuevo vial, en pacientes con imposibilidad intelectual de comprender las instrucciones para su aplicación fuera del consultorio y a quienes hubieran registrado reacciones sistémicas previas.

Indicamos tratamientos con ITEASC a partir de los 2 años, sin límite de edad máxima, con antígenos de Laboratorios Cetti (gramíneas) y Alergopharma (ácaros y veneno de abeja), hasta 2006, Alergopharma para todos los tratamientos desde 2007.

Se realizó un relevamiento en centros alergológicos especializados que proporcionó información retrospectiva sobre casos de anafilaxia por ITEASC.

Resultados

Entre 2000 y 2008, se aplicaron más de 350.000 dosis de vacunas con alérgenos. Se registraron 16 casos (0,004%) de síntomas de anafilaxia con compromiso de piel e hipotensión y/o dificultad respiratoria en 13 pacientes (3 con reacciones en dos oportunidades) (**Tabla 1**).

La edad promedio de los pacientes fue de 25 años [16-48], con un neto predominio en el sexo femenino 10/13 (**Gráfico 1**).

Con respecto a los antígenos involucrados en reacciones sistémicas por ITEASC, 7 lo fueron por mezcla de ácaros (*Dermatophagoides pteronissimus* + *Dermatophagoides farinae*), 5 por pólenes de gramíneas, 2 por veneno de abejas y 1 por mezcla de ácaros más *Alternaria* (**Gráfico 2**).

Para el caso de gramíneas, único en que se produjeron reacciones con antígenos provenientes de dos laboratorios distintos, dos de los pacientes, uno de los cuales presentó dos reacciones, utilizaban antígeno Laboratorio Cetti y uno de ellos Alergopharma.

Las dosis generadoras de reacciones sistémicas fueron entre medias y altas. Para ácaros: 400 a 4.500 UA, promedio 2.233 UA. Gramíneas: 1.000 a 4.000 PNU, promedio 2.000 PNU. Abejas: 25 a 100 µg, promedio 58 µg. Ácaros más *Alternaria*: 350 UA-PNU.

Con respecto a las causas probables, en dos de nuestros pacientes que sufrieron reacciones en dos oportunidades se estimó que habían alcanzado el umbral máximo de dosis tolerada. En un paciente que tuvo dos reacciones por veneno, se especuló con la pérdida de potencia de preparados diluidos y salto de dosis no valorado al pasar a veneno puro. En dos casos hubo error de dosificación. Dos pacientes presentaban síntomas de rinitis al momento de la aplicación de la dosis. Uno por ejercicio. Un caso por sobreexposición. En otro se produjo al reinicio, luego de discontinuar el tratamiento por más de 30 días. En tres pacientes no pudo identificarse la causa probable de la reacción ya que las desencadenaron con dosis previamente toleradas, sin estar sintomáticos, sin que las condiciones estacionales pudieran sugerir sobreexposición, ni se tratara de dosis provenientes de viales nuevos.

Todas las reacciones anafilácticas descritas en nuestro trabajo se produjeron en forma inmediata, antes de los 30 minutos de la aplicación de la dosis de ITEASC.

No se registraron óbitos. De las reacciones descritas, 12 fueron tratadas en el lugar de aplicación, consultorio del especialista o guardia del Sanatorio Allende, 4 fueron autotratadas por los propios pacientes, siguiendo las instrucciones de la cartilla de dosificación o de nuestro consentimiento informado, del cual se proveyó una copia.

Se relevaron 12 centros públicos y privados de atención especializada en Alergología, donde se realizan miles de tratamientos con ITEASC. Los resultados se expresan en la **Tabla 2 y Gráfico 3**. Por tratarse de una encuesta/entrevista con los jefes de los Servicios relevados, no se realiza un análisis pormenorizado de los resultados.

Una proyección realizada en base a años de este relevamiento retrospectivo y número de tratamientos por mes y año, permite apreciar que el número de dosis aplicadas sería superior a los 15.000.000, con un número de reacciones sistémicas extremadamente bajo, 50 casos. Hubo neto predominio en población adulta respecto de los niños: 39 vs. 11 casos. La edad inferior fue 7 años. No se consignó el sexo de los afectados. No se registraron óbitos por ITEASC.

Los alérgenos implicados en las reacciones fueron: ácaros 26 reacciones, pólenes 16 reacciones (14 gramíneas, 1 *Celtis tala*, 1 *Amarantus*), veneno de abejas 3, otros (Ep. Caballo 2, polvo de casa, *Hormodendrum* y Ep. Vaca 1).

En 24 casos las reacciones se produjeron con dosis de mantenimiento entre 500 y 5.000 PNU o UA, 50 a 100 µg para veneno de abejas; 26 de los pacientes presentaron sus reacciones en la pro-

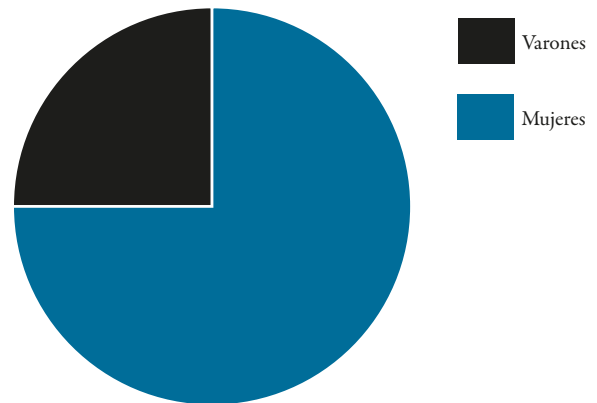


Gráfico 1. Reacciones anafilácticas, distribución por sexo.

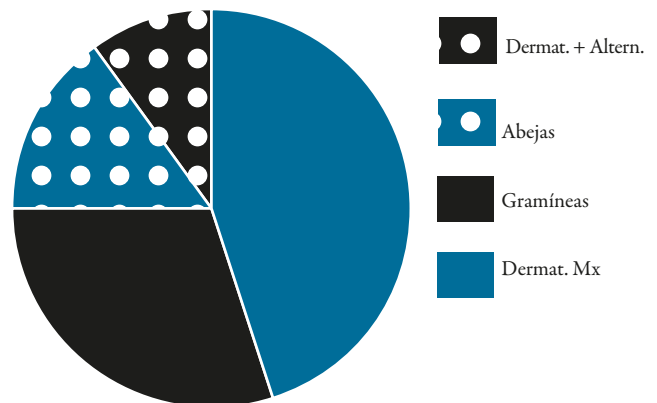


Gráfico 2. Alérgenos causantes de casos de anafilaxia por ITEASC.

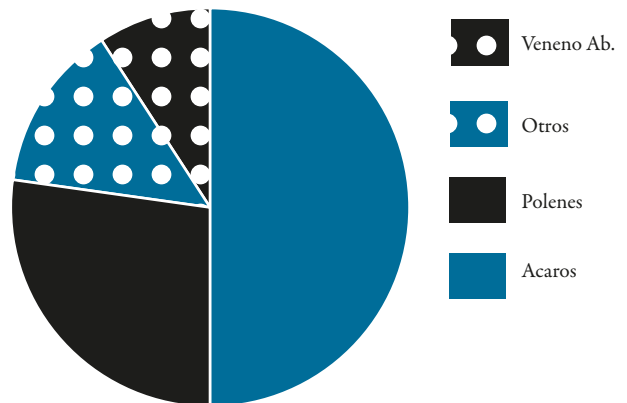


Gráfico 3. Causas de anafilaxia por ITEASC en centros alergológicos de la Ciudad de Córdoba.



SERVICIO DE ALERGIA E INMUNOLOGIA

INMUNOTERAPIA CON ALÉRGENOS (Sobre sus ventajas y posibilidad de Efectos Adversos)

La Inmunoterapia Específica con Alérgenos (ITE), es la única modalidad de tratamiento que puede modificar el curso de una afección alérgica, disminuyendo los niveles de sensibilización, y aumentando la tolerancia a los alérgenos sensibilizantes con mejoría de los síntomas y disminución del consumo de medicamentos. Se ha demostrado que es eficaz para prevenir sensibilizaciones a otros alérgenos y desarrollo de otras afecciones alérgicas.

Se usa desde 1911, con muy buenos resultados y tolerancia, cuando es criteriosamente indicada por un Especialista en Alergia e Inmunología.

Si Ud. ha decidido iniciar un tratamiento con ITE debe saber que, aunque poco frecuentemente, pueden darse fenómenos adversos desde leves hasta severos. No deben realizarse ejercicios bruscos y se recomienda permanecer en relativo reposo por 3 horas después de cada dosis. Para aumentar su rango de seguridad, Usted puede optar por aplicarse las dosis en el consultorio de su Especialistas. También puede hacerlo en otros ámbitos sanitarios o hasta autoaplicarse la vacuna, teniendo en cuenta lo que se expresa a continuación.

Con cierta frecuencia, se produce enrojecimiento, calor, y dolor en el lugar de aplicación. Esto es una reacción local que solo requiere aplicar hielo o compresas frías. Si es demasiado intensa, conviene reducir la dosis y no incrementarla hasta consultar.

Otro de los fenómenos que pueden ocurrir, con mucho menor frecuencia que lo antes mencionado, es una exacerbación de sus síntomas habituales, Ej. 1) ronchas alejadas del lugar de la inyección. 2) Crisis de estornudos y otras manifestaciones nasales. 3) Falta de aire con silbidos en el pecho. Estos fenómenos son imputables a la vacuna si se producen entre los 5 y 30 minutos luego de aplicarla. El tratamiento de tales estados es como sigue: 1 y 2 pueden ceder rápidamente con algún antihistamínico puro, o asociado a corticoides (Allegra 120, Clarytine, Salvalerg, Benadryl / Clarytine Cort, Histamino Corteroid), 3 las exacerbaciones de asma deben tratarse con un broncodilatador en aerosol (Ej. Ventolín 2 disparos).

En caso de producirse una reacción mayor, algo realmente excepcional, donde Ud. perciba: gran dificultad respiratoria con sensación de asfixia, ronchas generalizadas con picazón en palmas y plantas, mareos, sensación de desvanecimiento: deberá recibir rápidamente tratamiento con Adrenalina 0.30 cc. en la cara anterior del muslo (en niños 0.10 cc cada 10 kgs. de peso), y Cipro cort 1 ampolla IM o EV. Si es necesario puede repetirse otra dosis igual de Adrenalina 10 minutos después. Todo paciente que realiza ITE, debiera tener un botiquín con los mencionados fármacos, listos para ser usados y con las jeringas descartables correspondientes, gasas con antisépticos, etc. Lo mas probable que no los utilice jamás, pero sería lamentable necesitarlo y no tenerlo.

La dosificación de ITE debe ser realizada, exclusivamente, por su especialista, es absolutamente contraproducente y hasta peligroso, que el paciente y/o sus familiares, tomen decisiones con respecto a las dosis de vacuna que se habrá de aplicar cuando se haya cumplido el cronograma indicado por el alergista.

Muchos de los medicamentos que, a diario, se prescriben en todos los consultorios médicos, tienen mucho mayor riesgo de presentar fenómenos adversos tan severos como los descritos, no obstante, el buen criterio del Profesional, hace que las reacciones por medicamentos sean poco frecuentes y no paralicen a médicos y pacientes, cuando hay que prescribir una terapia necesaria. Por lo tanto, Ud. no debiera disuadirse de encarar un tratamiento que puede proporcionarle grandes beneficios, sino hacerlo con las precauciones y el buen consejo de su Especialista.

Opto voluntariamente por realizar mi tratamiento.....
.....

Recibí un ejemplar como el presente:

Apellido y nombre del paciente:

Firma y aclaración:

Fecha:

Médico responsable:

Firma y sello:

Apendice I. Nuestro consentimiento informado. En el punteado inferior se consigna: consultorio, centro de salud o por el paciente o familiares en su domicilio.

Tabla 1. Reacciones anafilácticas por ITEA.

Número/Reacción	Edad años	Sexo	Alérgeno causal	Dosis	Causa probable
1 (*)	48	Femenino	Gramíneas	2.000 PNU	Umbral
2 (*)	48	Femenino	Gramíneas	1.000 PNU	Umbral
3 (*)	26	Masculino	Veneno abejas	50 µg	Diluyente
4 (*)	26	Masculino	Veneno abejas	25 µg	Diluyente
5	16	Femenino	<i>D. pteronissimus + farinae</i>	2.500 UA	Ejercicio
6	37	Femenino	Gramíneas	2.000 PNU	Dosis mayor (e)
7 (*)	21	Femenino	<i>D. pteronissimus + farinae</i>	4.500 UA	Umbral
8 (*)	21	Femenino	<i>D. pteronissimus + farinae</i>	2.500 UA	Umbral
9	24	Femenino	Gramíneas	4.000 PNU	Dosis mayor (e)
10	24	Masculino	<i>D. pteronissimus + farinae</i>	2.500 UA	Síntomas rinitis
11	20	Femenino	<i>D. pteronissimus + farinae</i>	400 UA	Insospechada
12	28	Femenino	<i>D. pteronissimus + farinae</i> <i>Alternaria</i>	350 UA PNU	Mudanza con sobree Exposición
13	22	Masculino	Gramíneas	1.000 PNU	Insospechada
14	28	Femenino	<i>D. pteronissimus + farinae</i>	1.000 UA	Reinicio (e) tratamiento
15	23	Femenino	Veneno abejas	100 µg	Insospechada
16	19	Femenino	<i>D. pteronissimus + farinae</i>	400 UA	Síntomas rinitis

(*) 1-2, 3-4 y 7-8 describe dos reacciones en el mismo pacientes. (e) Error en la dosificación.

gresión del tratamiento. Entre las causas que se pudieron recordar en el relevamiento, el error en la dosis fue una de las más mencionadas durante la progresión; para los casos que se produjeron con dosis de mantenimiento, en la mayoría no se pudo establecer.

Discusión

Se ha dicho que, por excepcional que sea, es inaceptable una muerte por ITEASC. Este concepto, *prima facie* irrefutable, ha determinado que se difundan pautas que promueven la utilización sumamente acotada de esta modalidad terapéutica, basada en una excesiva y, en muchos aspectos, injustificada selección de los pacientes, sumado a la recomendación de que sólo debe ser realizada en el consultorio del alergólogo y/o en un centro de salud, en mayores de 5 años, etc. [11].

La más difundida de las guías internacionales (GINA) [13] omite, en su edición de bolsillo, mencionar la ITEASC. Sorprendentemente incluye, sin restricciones ni advertencias, fármacos sobre los cuales las propias empresas productoras realizan investigaciones y advertencias ante los numerosos informes sobre inducción de depresión y suicidios, entre otros tantos efectos adversos, además de otros que han provocado casos de anafilaxia.

En 1924 y 1942 se comunicaron muertes por inyección de antígenos intradérmicos con fines diagnósticos [14,15].

Los primeros estudios sistematizados realizados mediante encuestas a todos los miembros de la Academia Americana de Alergia e Inmunología (AAAI), en 1985 y 1987 [16,17], referidos a los períodos de 1973 a 1984 y 1945 a 1984, respectivamente, dan cuenta de 26 muertes en el primero y 46 el segundo por la realización de test cutáneos e ITEASC. Se trata de estudios en los que participaron más de 5.000 especialistas que, considerando las cantidades de pacientes tratados por cada uno de ellos, representarían ta-

sas de mortalidad realmente muy bajas pero que, como no puede ser de otra manera, deben ser seriamente consideradas.

Los estudios precedentes generaron toma de posición por parte de la AAAI [18], recomendando la espera de 30 minutos luego de la realización de test cutáneos e inyecciones de ITEASC [19,20]. Los factores de riesgo reconocidos para las reacciones sistémicas por estos procedimientos incluyeron: errores en la dosificación, alto grado de sensibilidad en los test cutáneos, uso de beta-bloqueantes, inicio de un nuevo vial, inyección durante la estación polínica e inmunoterapia acelerada [21].

Es de hacer notar que, en los estudios referidos hasta 1990, la técnica diagnóstica predominantemente utilizada era la vía intradérmica. En nuestra casuística registramos 0,004% (16/350.000 inyecciones subcutáneas) de reacciones sistémicas por ITEASC desde 2000 a 2008, sin registro de fatalidades asociadas a ITEASC. Con la utilización de la técnica prick, no registramos reacciones sistémicas en nuestros procedimientos de diagnóstico. Las causales reconocidas fueron: dosis tope, en 4 casos; errores de dosificación, en 3 casos; ejercicio, 1 caso; sobree Exposición, 1 caso. En la mayoría de nuestros pacientes, no pudo sospecharse la razón. Uno de nuestros pacientes reaccionó con veneno de abejas luego de iniciar un nuevo vial concentrado, con una dosis equivalente a la que había alcanzado con dilución 1/10; interpretamos que la dilución fue perdiendo la potencia original. Es de hacer notar que tres de nuestros pacientes que presentaron reacciones sistémicas, volvieron a presentarlas con dosis sustancialmente reducidas de la misma preparación antigénica.

Netis y cols. [22], en un estudio de 555 pacientes, con un total de dosis de ITEASC aplicadas de 36.359, registraron reacciones sistémicas importantes en el 0,093% de las dosis aplicadas a 5,2% de los pacientes. En un 55% de éstas se trató de agravamiento de rinitis o crisis de asma, 45% fueron cuadros anafilácticos, todos los

Tabla 2. Casos de anafilaxia por ITEA en centros alergológicos relevados de la Ciudad de Córdoba.

Número/Servicio	Años de relevam. retrospect.	Edad de pacientes atendidos	Edad inicio ITEA	Cantidad tratamientos Mes/Año	Lugar de aplicación vacunas	Número casos anafilaxia	Antígeno/Evolución
1 público	15	0-17	> 3	190 > 2.000	Cn. Alerg. Ct- Salud	1	Ácaros Favorable
2 público	22	1-18	> 1	200 > 2.200	Cn. Alerg. Ct- Salud	0	
3 privado	20	0-18	> 2	300 > 3.000	Cn. Alerg. Ct- Salud	1	Ácaros Favorable
4 privado	15	Todas	> 2	300 > 3.000	Cn. Alerg. Ct- Salud	1	Ácaros Favorable
5 privado	18	Todas	> 2	150 > 1.500	Cn. Alerg. Ct- Salud	11	Ácaros, pólenes Favorable
6 privado	40	0-22	> 1	600 > 6.000	Cn. Alerg. Ct- Salud	0	
7 privado	25	Todas	> 2	600 > 6.000	Cn. Alerg. Ct- Salud Autoapl.	16	Ácaros, pólenes, veneno Favorable
8 público	38	Todas	> 3	450 > 4.500	Cn. Alerg. Ct- Salud	11	Polvo, ácaros, pólenes, otro Favorable
9 público	8	> 14	> 14	300 > 3.000	Cn. Alerg. Ct- Salud	0	
10 público	31	> 5	> 5	300 > 3.000	Cn. Alerg. Ct- Salud Autoapl.	2	Pólenes, otro Favorable
11 público	33	> 15	> 15	80 > 800	Cn. Alerg. Ct- Salud Autoapl.	5	Ácaros, pólenes, veneno Favorable
12 público	25	> 6	> 6	120 > 1.200	Cn. Alerg. Ct- Salud Autoapl.	2	Ácaros, veneno Favorable

Cn. Alerg.: consultorio del alergista. **Ct. Salud:** dispensario o centro de salud. **Autoaplic:** autoaplicación o aplicación por familiares.

Agradecimientos: Profesores Doctores G. Bustos, M. Ceballos, V. Croce, A. Lozano, G. Dozo y J. Muiño, y Doctores S. Barayzarra, L. Cibils, D. Felipoff, J. Orellana, K. Salvucci. (Orden alfabético no vinculado al número de orden de los centros relevados).

cuales se presentaron antes de los 30 minutos de aplicada la dosis y la mayoría en fase de incremento de dosis. No registran diferencias en cuanto a edad y sexo, ni relación con la reactividad cutánea en prick test. En un estudio realizado en la Universidad de Bari (Italia), Ventura y cols. [23] refieren 10,3% de reacciones sistémicas y ningún caso de anafilaxia; encontraron correlación entre sexo femenino y reacciones sistémicas.

En nuestra casuística hubo neto predominio en el sexo femenino 12/16 y no se registró ningún caso en menores de 16 años. En el relevamiento de centros especializados se registra, como edad inferior, un caso en una niña de 7 años.

Otros estudios prospectivos, con casuísticas mucho más reducidas, refieren reacciones anafilácticas con ácaros y gramíneas [24], en coincidencia con los extractos alérgicos que, más frecuentemente, provocaron reacciones en nuestro estudio.

En nuestro relevamiento de 12 centros de atención alergológica de la Ciudad de Córdoba, 4 de los cuales atienden predominantemente pacientes pediátricos, se prescribe ITEASC a partir de los 2 y 3 años; hubo neto predominio de reacciones en pacientes adolescentes y adultos y ninguno de los casos referidos tenía edad

por debajo de los 5 años. Esto avalaría la prescripción de ITEASC cuando está debidamente indicada, desde el momento en que se puede realizar un diagnóstico certero, sin condicionamientos por la edad y en la idea de que, a mayor precocidad en el inicio, habrá mejores chances de lograr los efectos inmunomoduladores que esperamos lograr con esta modalidad terapéutica.

Se apreciará que todos los centros relevados proveen la vacuna a sus pacientes para que les sea aplicada en centros de salud, y que en cuatro de ellos, se contempla la autoaplicación o aplicación por familiares. La aplicación de dosis de ITEASC solamente en el consultorio del especialista, tal como lo recomienda la literatura, representaría un factor mayormente limitativo y con gran frecuencia haría inaccesible la ITEASC a pacientes hospitalarios o radicados en regiones distantes. En un artículo editorial de la revista de la Asociación Argentina de Alergia e Inmunología [25], se hace notar que las posibilidades de acceso a ITEASC, en nuestro país, serían un factor notablemente limitante si se aplicaran las dosis exclusivamente en el consultorio del alergólogo. Interpretamos que la aplicación exclusivamente en centros de salud la haría también dificultosa a pacientes de zonas rurales alejadas de centros urbanos. Es por

ello que instruimos a nuestros pacientes, o a alguno de sus familiares, con las aptitudes intelectuales necesarias para la aplicación domiciliaria de dosis de ITEASC y pleno entendimiento para reconocer precozmente y tratar una reacción sistémica, las cuales están descritas muy claramente en nuestro consentimiento informado y en todas nuestras cartillas de dosificación, a fin de que puedan aplicar las dosis de ITEASC en sus propios domicilios. Cuando diagnosticamos en nuestros pacientes alergia a picaduras de insectos, los instruimos para el autotratamiento de inoculaciones accidentales. Debidamente instruido, el paciente que se autoaplica dosis de ITEASC corre con la ventaja de una previsibilidad con la que no se cuenta para el caso de las picaduras imprevistas.

De hecho, realizamos ITEASC exclusivamente en consultorio a pacientes de mayor riesgo, inicio de viales nuevos, incapacidad intelectual de entender las instrucciones y reacciones sistémicas previas. Fuera de estas, u otras situaciones que incrementen el riesgo, proveemos, previo consentimiento informado con expresa aceptación, viales con vacuna e indicaciones para su realización en centros de salud o por el propio paciente o familiares, debidamente entrenado por nosotros.

No puede soslayarse que drogas que se prescriben rutinariamente para uso ambulatorio, sin mayores precauciones, tienen importante riesgo de provocar reacciones anafilácticas; tal el caso de antibióticos betalactámicos, sulfamidas, anti-convulsivantes, antiinflamatorios no esteroideos, entre otras. Es fácil deducir que el riesgo de anafilaxia por ITEASC es sustancialmente inferior, y puede ser minimizado aún más, cuando es prescrita por especialistas idóneos a pacientes debidamente advertidos, educados y entrenados para el reconocimiento y autotratamiento de las excepcionales reacciones sistémicas producidas por las vacunas con alérgenos.

En este trabajo sólo hemos hecho referencias a la modalidad subcutánea de ITEA. La creciente aplicación de ITEA sublingual (SLITEA) ha generado algunas publicaciones con respecto a su seguridad. En 2008, Rodríguez Pérez y cols. [26] refirieron efectos sistémicos de agravamiento de rinitis y/o asma por SLITEA y comunican el caso de un paciente que presentó urticaria y angioedema. Estamos utilizando SLITEA en forma creciente y, en nuestra casuística, no hemos registrado ninguna reacción sistémica con dosis tope de entre las 6.000 y 7.000 UA.

Conclusiones

- La ITEASC es un tratamiento de probada eficacia para modificar el curso de la enfermedad respiratorias por aeroalérgenos. Debe indicarse como opción prioritaria, no como alternativa ante el fracaso de estrategias predominantemente farmacológicas que no modifican el curso de estas afecciones.
- Su indicación en pacientes con reacciones sistémicas por picaduras o mordeduras de himenópteros es, prácticamente, mandatoria y logra remisiones que, en la mayoría de los casos, son definitivas.

- Los márgenes de seguridad de la ITEASC, debidamente indicada por especialistas en Alergia e Inmunología, superan con amplitud los de muchas drogas que, a diario, se prescriben para su uso ambulatorio. Nuestro trabajo y otros mencionados demuestran la muy baja incidencia de efectos adversos sistémicos.
- En nuestro medio, la indicación de ITEASC para su aplicación exclusiva en el consultorio del especialista es mandatoria en inicio o reinicio del tratamiento, inicio de nuevos viales, aumento de dosis con preparados de mayor concentración, período de polinización en polínicos, o déficit intelectual.
- La aplicación masiva de dosis de ITEASC en centros de salud y por el propio paciente o por familiares permitió, con buen margen de seguridad, el acceso a ella a una gran mayoría de los pacientes en los que estaba indicada. Nuestra realidad local y nacional restringiría notablemente las posibilidades de indicación si ésta sólo se realizara en el consultorio del especialista.
- En nuestra casuística, ácaros del polvo doméstico y gramíneas fueron los mayores generadores de reacciones sistémicas.
- No se registraron reacciones adversas severas en niños menores de 5 años.

Bibliografía

1. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever, *Lancet* 1911, 2: 814.
2. Freeman J. Further observations on treatment of hay fever by hypodermic inoculations of pollen vaccines. *Lancet* 1911, 2: 414.
3. Bousquet J, Michel F. Specific immunotherapy in asthma: Is it effective?, *J. Allergy Clin. Immunol.* 1994, 94: 1-11.
4. Patterson R. The role of immunotherapy in respiratory allergic diseases, *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998, 101: S403-404
5. Bousquet J. Specific immunotherapy in asthma, *J. Allergy Clin Immunol.* 1990, 85: 292-305
6. Ohman J. Allergen immunotherapy in asthma: Evidence for efficacy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1989, 84: 133-140.
7. Lesourd B, Paupe J, Thiollot M, Moulais R, Sainte Laudy J, Sheinmann P. Hymenoptera venom immunotherapy, *J. Allergy Clin. Immunol.* 1989, 83: 563-571.
8. Copioli J, Dozo G, Arab D. Eficacia y tolerancia de la inmunoterapia específica con veneno de abejas en pacientes con reacciones sistémicas por picaduras. *Arch. Arg. Alergia e IC.* 2006, 37: 103-107.
9. Dreborg S. Efficacy of immunotherapy in asthma, in *Allergy and Asthma*, Ed. B. Kay, 1989. Cap 9.
10. Abramson M. Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis on randomized controlled study. *Am. J. Of Resp. Crit. Care. Med.*, 1995, 151: 969- 992.
11. Bousquet J, Lockett R, Malling H. Inmunoterapia con alérgenos: Vacunas terapéuticas para las enfermedades alérgicas: Artículo de Opinión OMS, 1998, 7-37
12. Abramson J. Puy R. Weiner J. The Cochrane Collaboration. 1999 Update Software.
13. GINA, guía de bolsillo, 2006, última revisión.
14. Lawson R. Sudden death associated with the injection of foreign substances. *JAMA*, 1924; 82: 1091-1098.
15. Vance V, Strassman G. Sudden death following injection of foreign protein. *Arch Pathol* 1942, 34: 849-865.
16. Lockett R, Benedict L, Turkeltaub P. Fatalities from immunotherapy and skin testing (Abstract). *J Allergy Clin Immunol.* 1985; 75: 166.
17. Lockett R, Benedict L, Turkeltaub P, Bukantz S. Fatalities from immunotherapy and skin testing. *J Allergy Clin Immunol.* 1987; 79: 660-677.

18. Executive Committee, American Academy of Allergy and Immunology. The waiting period after allergen skin testing and immunotherapy (Position statement). *J Allergy Clin Immunol.* 1990; 85: 526-527.
19. Norman P, Van Metre T. The safety of allergenic immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 1990; 85: 522-525.
20. Stewart G. Systemic reactions from allergen immunotherapy. Editorial *J Allergy Clin Immunol.* 1990; 90: 567-578.
21. Hejjaoui A, Ferrando R, Dhivert H, Michel F, Bousquet J. Systemic reactions occurring during immunotherapy with standardized pollen extracts. *J Allergy Clin Immunol.* 1992; 89: 925-932.
22. Nettis E, Giordano D, Pannofino A, Ferrannini A, Tursi A. Safety of inhaled allergen immunotherapy with mass units-standardized extracts. *Clin Exp Allergy.* 2002; 32: 1745-1749.
23. Ventura M, Giuliano G, Buquicchio R, Accettura F, Carbonara M. Local and Systemic reactions occurring during immunotherapy: an epidemiological evaluation and prospective safety-monitoring study. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2008; 30: 153-161.
24. Wüthrich B, Gumowski P, Fäh J, Hürlimann A, Deluze C, André C, Fadel R, Carat F. Safety and efficacy of specific immunotherapy with standardized Allergenic extract adsorbed on aluminum hydroxide. *Investig Allergol Clin Immunol.* 2001; 11: 149-156.
25. Bózzola CM. La inmunoterapia con veneno de insectos en el contexto de la realidad de la Argentina. *Arch Arg Alergia e IC.* 2006;37: 90-91.
26. Rodríguez Pérez N, Ambríz Moreno M, Canonica G, Penagos M. Frequency of Acute systemic reactions in patients with allergic rhinitis and asthma treated with sublingual immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008; 101: 304-310.