

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS CIEGO DE ÁVILA

HOSPITAL GENERAL PROVINCIAL DOCENTE

Capitán Roberto Rodríguez Fernández

Morón

**SEGURIDAD DE LA INMUNOTERAPIA
SUBCUTÁNEA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS**

Autora: Dra. Yanet Rodríguez Souto.

Tutora: Dra. Mariluz Quesada Borroto.

Asesora: Dra. Nelva E González Cedré

**TRABAJO DE TERMINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD PARA OPTAR POR EL
TÍTULO DE ESPECIALISTA DE PRIMER GRADO EN ALERGOLOGÍA**

2011

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS CIEGO DE ÁVILA

HOSPITAL GENERAL PROVINCIAL DOCENTE

Capitán Roberto Rodríguez Fernández

Morón

SEGURIDAD DE LA INMUNOTERAPIA SUBCUTÁNEA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

Autora: Dra. Yanet Rodríguez Souto

Máster en Urgencias Médicas.

Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral.

Tutora: Dra. Mariluz Quesada Borroto.

Máster en Medicina Bioenergética y Natural.

Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral.

Especialista de Primer Grado en Alergología.

Profesora asistente.

Asesora: Dra. Nelva E González Cedré.

Master en Enfermedades Infecciosas.

Especialista de Primer Grado en Alergología.

Profesora asistente.

**TRABAJO DE TERMINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD PARA OPTAR POR EL
TÍTULO DE ESPECIALISTA DE PRIMER GRADO EN ALERGOLOGÍA**

2011

Toda semilla que se echa en el alma, florece y fructifica.

José Martí

A mi hija Elizabeth.

A los niños asmáticos.

A Elizabeth, por perdonar sus horas robadas para la realización de este sueño.

A mi familia por su apoyo incondicional.

A la Dra Nelva, quien con su dedicación y confianza, me ha brindado fuerzas para perseverar en este proyecto.

A mis compañeros de residencia, por estar siempre presentes y ser fuentes inagotables de aliento y ayuda.

Al Dr José Victor, por su colaboración en la revisión del informe.

A todos los que de una forma u otra contribuyeron a la realización de esta investigación.

RESUMEN

Se realizó un estudio observacional descriptivo de carácter prospectivo y corte transversal con el objetivo de determinar la seguridad de la inmunoterapia subcutánea en los pacientes pediátricos, en el período comprendido desde enero del 2009 a diciembre del 2010. El universo de la investigación estuvo constituido por 76 pacientes pediátricos que acudieron a la consulta de Alergología del Hospital “Roberto Rodríguez Fernández”, de la ciudad de Morón, con diagnóstico de rinitis alérgica, asma bronquial, o ambas, la muestra quedó conformada por los 60 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión establecidos en la investigación. Según la sensibilidad determinada en las pruebas cutáneas inmediatas, se administró inmunoterapia subcutánea con los extractos alérgicos: VALERGEN-DP, VALERGEN-DS y VALERGEN-BT, siguiendo la pauta propuesta por el fabricante. La seguridad se evaluó mediante criterios clínicos. Se diagnosticaron 14 eventos adversos para un 23,3%. Las reacciones adversas locales y las inmediatas fueron las más frecuentes, solo se presentaron dos reacciones sistémicas leves. Todas las reacciones ocurrieron durante la fase de incremento de las dosis y la mayoría se relacionaron con las dosis más elevadas de los extractos, lo que demuestra una buena tolerancia y seguridad de la pauta utilizada.

Palabras clave: Inmunoterapia subcutánea, seguridad, asma bronquial, rinitis alérgica.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
OBJETIVOS	4
MARCO TEÓRICO	5
DISEÑO METODOLÓGICO	15
ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.....	22
CONCLUSIONES.....	31
RECOMENDACIONES	32
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33
ANEXOS.....	

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades alérgicas constituyen unas de las más frecuentes en todo el mundo. Se estima que el 20% de la población mundial sufre alguna de las enfermedades mediadas por inmunoglobulina E (IgE), tales como asma, rinitis, rinoconjuntivitis, eccema atópico, anafilaxia, etc. Se considera que más del 50% del asma en el adulto, y alrededor del 80% del asma infantil, son de origen alérgico, siendo afectada del 5 al 15% de la población infantil mundial. (1)

Las cifras de prevalencia del asma y rinitis varían comúnmente de un país a otro e incluso dentro de diversas regiones del mismo país, por lo que resulta difícil dar cifras de personas afectas en la población mundial. Los niveles más altos de prevalencia de asma se encuentra en la isla de Tristán da Cunha en el Atlántico sur (46%); Nueva Guinea (30%); en países con costas como Inglaterra, Nueva Zelandia y Cuba, así como en las urbes con alta contaminación ambiental como Ciudad México, Tokio, Lima y Santiago de Chile (2,3).

En estudios realizados sobre los factores ambientales que participan en la etiología de los problemas alérgicos, se ha identificado a los ácaros domésticos como importantes agentes causales. Aunque varios géneros y especies de ácaros son responsables de reacciones alérgicas, las especies más importantes, desde un punto de vista alérgico, son: *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Dermatophagoides farinae* en la mayor parte del mundo (4).

En Cuba los ácaros más frecuentemente encontrados son: *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides siboney* y *Blomia tropicalis*. Se plantea que alrededor del 80 % de los asmáticos cubanos están sensibilizados a una, o más, de las tres especies de ácaros antes mencionadas. El *Dermatophagoides siboney* es una especie endémica en el Caribe, y en nuestro país puede llegar a constituir hasta el 40% del total de ácaros del polvo doméstico. (5)

El control ambiental es considerado como el método más eficaz para tratar la enfermedad alérgica. Sin embargo, su eficacia clínica es menor a lo esperado en los

ácaros, debido a que estos son perennes y de distribución cosmopolita, por lo cual las medidas de control ambiental a menudo son imprácticas o difíciles de realizar satisfactoriamente y, aun cuando se realicen de forma adecuada en el hogar, siempre hay exposición extramuros de magnitud variable. (6)

La inmunoterapia con alérgeno, introducida hace 100 años por Noon y Freeman para tratar la rinitis alérgica, ha dejado de ser un tratamiento empírico en las enfermedades alérgicas mediadas por IgE, y cuenta en la actualidad con una base científica mucho más sólida y efectividad demostrada en la rinoconjuntivitis y el asma producida por aeroalérgenos cuando se aplica de manera correcta (7, 8).

La inmunoterapia alérgeno específica (o “vacunas alérgicas” como se recomendó nombrar a partir de una Conferencia de Consenso entre expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) celebrada en 1997, porque muchas de las vacunas alérgicas utilizadas en la inmunoterapia con alérgenos ya no son extractos crudos, sino que están definidos en unidades biológicas o en microgramos de alérgeno mayoritario), es el único tratamiento que puede alterar el curso natural de las enfermedades alérgicas, y también puede impedir el desarrollo de asma en los pacientes con rinitis alérgica. (9)

Ninguna forma de inmunoterapia está exenta de riesgos. Con la vía subcutánea se han observado reacciones locales y sistémicas con riesgo excepcional de desenlaces fatales. Se plantea que un niño con frecuentes reacciones locales incrementa el riesgo de reacciones sistémicas. La prevalencia de reacciones sistémicas graves varía del 1%, para la forma convencional, al 36%, para las formas aceleradas de inmunoterapia, y se ha relacionado la probabilidad de reacciones adversas con la sensibilidad alérgica del paciente, la dosis administrada y el uso de extractos modificados de absorción retardada. (10)

A pesar del incremento de la eficacia y seguridad de la inmunoterapia con el uso de vacunas alérgicas estandarizadas biológicamente, el riesgo de reacciones adversas de carácter sistémico constituye aún una seria limitación de la inmunoterapia, y es considerado uno de los aspectos más controversiales de este proceder terapéutico en

los niños. Sin embargo, hay evidencias de que no entraña un riesgo mayor en los pacientes pediátricos. (11,12)

Los extractos alérgicos de los ácaros *Dermatophagoides pteronyssinus* (DP) VALERGEN-DP, *Dermatophagoides siboney* (DS) VALERGEN-DS y *Blomia tropicalis* (BT) VALERGEN-BT son productos estandarizados en Unidades Biológicas (UB), producidos en el Centro Nacional de Biopreparados (BioCen) de Ciudad de La Habana, Cuba y están registrados como vacunas terapéuticas por vía subcutánea o sublingual.(13) A pesar de estar incluidos en el cuadro básico de medicamentos del sistema nacional de salud cubano, aún no existen publicaciones que demuestren la seguridad de estos extractos en pacientes pediátricos, pues la mayoría de los estudios publicados hasta la fecha corresponden a pacientes adultos. No obstante, la experiencia internacional con vacunas de alérgenos en general, sugiere su aplicación también en niños mayores de 5 años. (7 -9,14)

Motivados por el aumento del número de pacientes pediátricos con rinitis alérgica y asma bronquial sensibilizados a los ácaros, que asisten a la consulta de alergología, se realizó este estudio con el objetivo de determinar la seguridad de la inmunoterapia subcutánea con extractos alérgicos VALERGEN-DP, VALERGEN-DS y VALERGEN-BT en pacientes pediátricos con rinitis alérgica, asma bronquial, o ambas.

Considerando el problema científico descrito anteriormente, nos formulamos la siguiente interrogante científica: ¿Cuál será el perfil de seguridad de la inmunoterapia subcutánea con las vacunas VALERGEN-DP, VALERGEN-DS y VALERGEN-BT en los pacientes pediátricos con rinitis alérgica, asma bronquial o ambas?

La hipótesis científica que se corresponde con la interrogante anterior es la siguiente:

Si aplicamos la inmunoterapia subcutánea con las vacunas VALERGEN-DP, VALERGEN-DS y VALERGEN-BT en pacientes pediátricos con rinitis alérgica, asma bronquial, o ambas, teniendo en cuenta las recomendaciones establecidas por la OMS (9), el perfil de seguridad será elevado.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Determinar la seguridad de la inmunoterapia subcutánea con vacunas VALERGEN-DP, VALERGEN-DS y VALERGEN-BT en pacientes pediátricos con rinitis alérgica, asma bronquial, o ambas.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Caracterizar a los niños según grupo de edades, sexo y sensibilidad a los ácaros.
2. Determinar la frecuencia de las reacciones adversas.
3. Describir las reacciones adversas de acuerdo a:
 - Diagnóstico del paciente.
 - Fase de la pauta en que se presentó la reacción adversa.
 - Dosis de extracto alérgico.
4. Clasificar las reacciones adversas de acuerdo a localización, tiempo de aparición y severidad.

MARCO TEÓRICO

El asma bronquial y la rinitis alérgica son enfermedades muy frecuentes en todo el mundo. Su elevada prevalencia, como consecuencia del considerable incremento de su incidencia en los últimos años, especialmente entre la población de las sociedades industrializadas, originó que la Organización Mundial de la Salud (OMS) las reconociera entre los seis grupos de enfermedades que con más frecuencia afectan a la población mundial, y se les ha catalogado como una de las epidemias del siglo XXI. (15, 16)

Entre la rinitis alérgica y el asma bronquial existe una fuerte asociación desde el punto de vista epidemiológico, fisiopatológico, etiológico y farmacológico que fundamentan la teoría de "una única enfermedad". Con frecuencia, la rinitis precede al asma, por lo que es considerada como un factor de riesgo para su desarrollo y la mayoría de los pacientes con rinitis y asma tienen hipersensibilidad mediada por inmunoglobulina E (IgE) a aeroalergenos comunes. (17)

El mecanismo implicado en la respuesta inflamatoria que se produce en el asma aun no está claro, hoy se sabe que en el desarrollo de la enfermedad están implicados tanto una predisposición genética como la subsiguiente exposición al medioambiente, y que es la interacción de los factores genéticos con los factores ambientales los que determinan la actual prevalencia de la enfermedad. Numerosos estudios epidemiológicos han definido factores ambientales que se han asociado con el riesgo de desarrollar asma, éstos incluyen el llamado modo de vida occidental, la dieta refinada, las modernas vacunas, la exposición a alérgenos o a infecciones virales en épocas tempranas de la niñez, tabaquismo materno entre otros. (18 – 20)

En la actualidad es incuestionable el papel dominante de los alérgenos de ácaros como agente etiológico del asma. El polvo doméstico fue identificado desde 1922, como una importante fuente de aeroalergenos. En la década de los 60 del siglo XX Voorhost y colaboradores descubrieron que los ácaros del polvo doméstico del género *Dermatophagoides* (familia *Pyroglyphidae*), eran la causa principal de la alergia al polvo. (21 - 23)

Las familias más relevantes o estudiadas de los ácaros son: la Pyroglyphidae, Acaridae, Glycyphagidae. Los Pyroglyphidae son los más abundantes en el polvo doméstico representados por las especies *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p), considerado el ácaro más frecuente en Europa, América del Sur y Australia. El *Dermatophagoides farinae* (Der f) es el segundo en orden de frecuencia en Europa y el primero en Estados Unidos así como en Calcuta (India). *Dermatophagoides siboney* ocupa el tercer lugar de importancia en el Caribe y *Euroglyphus maynei* (Eur m) es una especie cosmopolita que con frecuencia cohabita en domicilios de clima templado con *Dermatophagoides* spp, con quien tiene una gran relación inmunológica. (24)

La familia Acaridae, compuesta por el *Acarus siro*, con distribución cosmopolita y mundial, aunque más frecuente en lugares donde se almacenan alimentos. *Aleuroglyphus ovatus* se ha encontrado en granos infectados por otros ácaros. *Tyrophagus putrescentiae* (Tyr p) se localiza en zonas de almacenamientos de alimentos orgánicos ricos en proteínas, como jamón y queso. (24, 25)

La familia Glycyphagidae Pertenece a esta familia *Blomia kulagini*, *Blomia freemani* y *Blomia tropicalis* (Blo t) en áreas de clima tropicales y subtropicales. Esta última puede ser el ácaro predominante en estas áreas. *Lepidoglyphus destructor* (Lep d) se relaciona con las zonas de almacenamiento o manipulación de cereales en todo el mundo. Otras familias menos importantes son *Gohieria domesticus*, ácaro colectado en graneros y *Glycyphaeus domesticus* (Gly d) ácaro cosmopolita de algunas zonas del sur de España. (24, 25)

Los primeros extractos alergénicos de ácaros utilizados en el mundo fueron extractos crudos, con un elevado riesgo de reacciones adversas asociado, en la actualidad se utilizan extractos estandarizados, esto es, extractos obtenidos a partir de una materia prima adecuada, de composición conocida, que es constante lote tras lote. En un futuro próximo, el uso de alérgenos recombinantes nos proporcionará productos de referencia perfectamente definidos. (26)

Se han probado y existen en la actualidad diversas formas de administración de éstos extractos alérgicos al hombre: extractos inyectados, extractos ingeridos, gotas sublinguales, gotas conjuntivales, y en forma de sprays nasales. Sin embargo, el método con más tiempo de uso y efectividad demostrada son las inyecciones subcutáneas. Los demás métodos no han sido tan efectivos, e incluso algunos están aún en períodos de prueba experimental. (6,9)

Los productos alérgicos para inmunoterapia pueden ser acuosos o modificados (física, química o combinada) los que pretenden mejorar la eficacia y la seguridad; las pautas pueden ser convencionales, semirápidas, rápidas y ultrarápidas. Los extractos acuosos que se utilizan son en su mayoría una mezcla de alérgenos y materiales no alérgicos, se usan en inmunoterapia subcutánea o en inhalantes, estandarizados o no y se presentan en solución o liofilizados. (23,24)

Inicialmente la potencia de los extractos se expresaba por el cociente entre el peso de la materia prima y el volumen utilizado para la extracción, posteriormente se utilizó como medida la cantidad de proteínas contenidas en el extracto. Con el desarrollo de nuevas técnicas para el estudio de las proteínas y de su capacidad antigénica (descripción de alérgenos mayores y menores) los fabricantes pueden no sólo indicar la concentración total de proteínas sino también asegurar qué proteínas están presentes y en qué concentración, asegurando así que los diferentes alérgenos descritos para cada producto estén presente en los extractos y en cantidades constantes lote a lote. (4,26)

El conocimiento de los diferentes componentes de un extracto es importante, pero insuficiente, necesitamos además conocer la potencia biológica de dicho producto. La potencia biológica, es decir, el efecto biológico que produce en el individuo alérgico un extracto se calcula comparándolo con otro de actividad conocida y se expresa en unidades de actividad biológica. Desgraciadamente no existe un sistema único de medidas internacionales por lo que los preparados de las diferentes casas comerciales no son equiparables. Todo esto dificulta la comparación de resultados entre diferentes autores. (4)

Se acepta en general que la forma primaria de tratamiento “antiinflamatorio” en las enfermedades alérgicas es el control ambiental, es decir, el evitar la exposición a aeroalergenos que es el desencadenante primordial del proceso inflamatorio. Sin embargo, las medidas de control ambiental a menudo no permiten la total evitación del alérgeno. (6, 27)

La aplicación de métodos físicos como: limpieza con aspiradora, calentamiento, ventilación, congelamiento, lavado, métodos de barrera, filtración del aire, ionizadores, y métodos químicos como los acaricidas para disminuir los niveles de alérgenos en los hogares de las personas sensibles a los ácaros del polvo doméstico, al parecer no tienen efectos beneficiosos en las personas con asma.(28)

En el tratamiento de las enfermedades alérgicas, especialmente asma y rinitis, la eficacia del tratamiento farmacológico es incuestionable, pero no es de carácter curativo, se limita a la profilaxis, el control sintomático temporal o la modificación del proceso inflamatorio. El tratamiento farmacológico no incide sobre la historia natural de la enfermedad que es uno de los rasgos sobresalientes de la inmunoterapia específica y al igual que esta no está exento de efectos colaterales importantes. (29)

La inmunoterapia (IT) o "vacunas de alergia", es la administración repetida y controlada de alérgenos específicos en pacientes con enfermedades mediadas por Inmunoglobulina E, para disminuir la gravedad de la enfermedad cuando se produce una exposición natural a estos alérgenos. (9)

Leonard Noon y John Freeman en 1911, fueron los primeros en aplicar la inmunoterapia o “desensibilización” con extractos de polen de *Phleum pratense* a individuos con “fiebre de heno” (30).

El estudio de los mecanismos de acción de la inmunoterapia específica ha avanzado considerablemente. Los primeros estudios que evidenciaron cambios inmunológicos causados por la inmunoterapia mostraron un discreto aumento al comienzo del tratamiento de la inmunoglobulina E (IgE) total y específica, seguido de una disminución a valores menores de los encontrados pretratamiento. Esta reducción de la IgE acompañada de un aumento de la inmunoglobulina G (IgG), las cuales fueron

denominadas "anticuerpos bloqueantes", porque se pensaba que su función era impedir la interacción de la IgE con los mastocitos y basófilos, inhibiendo así la degranulación de estos. Hoy en día se ha confirmado el aumento de la concentración de la IgG, y se ha demostrado que es específicamente de la subclase IgG4.(31,32)

La función de la IgG4 inducida por la inmunoterapia, se manifiesta en primer lugar, en el bloqueo de la IgE fijada a la célula cebada con el alérgeno al inicio de la reacción alérgica, inhibiendo el reconocimiento del alérgeno IgE facilitado por parte de la célula dendrítica y un tercer mecanismo probable es la co-fijación al alérgeno de Ig G junto con la IgE, causando la co-estimulación simultánea de receptores para ambas inmunoglobulinas, FcεRII y FcεRI respectivamente, en la superficie de la célula cebada, además se ha visto un aumento de la afinidad de la IgG por el alérgeno, volviéndolas más eficaces para fijarlos.(31)

Se pensaba que la inmunoterapia causaba una corrección del desequilibrio que existe en el sujeto atópico en la respuesta de las subclases de linfocitos T helper (Th), produciendo una desviación de los Th2 hacia Th1, basado en el aumento de las citocinas Th1 como las interleuquinas (IL) IL-2, IL-12, INF-γ y en la reducción de las citocinas Th2 como la IL-4, IL- 13, IL-5. Hoy se sabe que la inmunoterapia si aumenta el balance Th1/Th2 a favor de los Th1. Sin embargo no es una desviación de Th2 hacia Th1, porque esto aumentaría el riesgo de patologías autoinmunes, sino la acción de los linfocitos T reguladores, que reprimen los Th2 más que los Th1, los que son también productores de INF-γ. (31 - 33)

En la actualidad el papel fundamental en el mecanismo de acción de la inmunoterapia se atribuye a la inducción de una respuesta de células T reguladoras (Tr1), productoras de IL10 o TGF-β, las cuales ejercen un papel antagonista de la respuesta inflamatoria Th-2, reduciendo las citoquinas pro-alérgicas: IL-4, IL-5 e IL-13. La IL10 además es inhibitoria de la respuesta alérgica a diferentes niveles, porque: estimula al linfocito B al cambio de IgE a IgG4, inhibe la actividad de la célula cebada dependiendo del alérgeno, suprime la activación y reduce la sobrevivencia del eosinófilo. Este papel de la

IL-10 se ve reforzado por haberse sugerido su utilización terapéutica para reducir la inflamación alérgica. (32)

Los primeros estudios doble ciego y controlados con placebo sobre inmunoterapia subcutánea con ácaros en niños con asma alérgica, se realizaron en 1978, demostrándose mejoría sintomática clínica asociada con reducción de la respuesta tardía inducida por el alérgeno. (33)

Numerosos estudios comparativos, con inmunoterapia específica *versus* placebo o tratamiento farmacológico, demuestran la eficacia de este tratamiento. La inmunoterapia específica puede alterar el curso natural de la enfermedad alérgica, previene la sensibilización a nuevos alérgenos, al menos en pacientes monosensibilizados y el desarrollo de asma en pacientes con rinitis alérgica. Por todo ello, la utilidad de la inmunoterapia adquiere especial relevancia durante la edad pediátrica. No obstante el uso de esta forma de tratamiento en niños merece una serie de consideraciones especiales. (34,35)

Abramson y colaboradores llevaron a cabo en 1999 un metaanálisis sobre eficacia de este tratamiento en 62 estudios aleatorios de inmunoterapia en asma, escritos en lengua inglesa entre 1954 y 1998. Los extractos utilizados fueron en 28 estudios de ácaros, en 15 de pólenes, en 9 de epitelios, en 2 *Cladosporium*, en 3 polvo doméstico y en 5 múltiples alérgenos. De los trabajos valorados incluían niños y adolescentes 37 (60 %) y 13 eran únicamente de pacientes con edades entre 4 y 18 años. Se observó una mejoría clínica con disminución de la medicación requerida en la mayoría de los estudios. La eficacia de la inmunoterapia mostraba resultados más homogéneos con mayor significación en este grupo de edad. La mayoría de los estudios recogen la disminución de los síntomas de asma y de la medicación requerida para su control. (36)

Tradicionalmente, la vía subcutánea se considera el patrón en cuanto a evidencias de eficacia, no obstante, estudios clínicos recientes, han demostrado una eficacia clínica comparable empleando la inmunoterapia sublingual (ITSL), con un riesgo de reacciones adversas sistémicas mucho menor, por lo que la vía sublingual se recomienda

particularmente, para pacientes con mayor riesgo de reacciones adversas severas con la ITSC. (37)

Durante sus primeros 70 años de vida, la inmunoterapia subcutánea se aplicó sin el conocimiento de los mecanismos de acción con que contamos en la actualidad, ni alérgenos perfectamente estandarizados, lo que propició reacciones adversas severas y que en algunos países, como Inglaterra, no se practicaran pruebas cutáneas ni inmunoterapia subcutánea. (33)

En 1986, el Comité Británico sobre Seguridad del Medicamento comunicó 26 muertes asociadas con inmunoterapia desde 1957, la mayoría en asmáticos inestables y en la fase de incremento de dosis. Al siguiente año, la Academia Americana de Alergia, Asma e Inmunología (AAAAI) también publicó un análisis sobre la seguridad de la inmunoterapia, que incluía 46 muertes desde 1945 hasta 1984. Seis de estas muertes se asociaron con pruebas cutáneas, y 24 con inmunoterapia. 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. (38,39)

Los factores de riesgo de reacción mortal descritos en esos estudios incluían sujetos con asma con brote agudo o exacerbación estacional, pacientes con grados más altos de sensibilidad, y pacientes tratados con betabloqueantes. Otros factores que se asociaron con muertes en ambas publicaciones incluyen cambios a un nuevo vial de vacuna no estandarizada, error en la dosificación o un ajuste de dosis inapropiado, no esperar después de la inyección en las consultas e inyecciones en el propio domicilio. (38 -40)

Un informe posterior citó 17 casos mortales asociados con inmunoterapia entre los años 1985 y 1989. El 65% de estos pacientes recibían tratamiento de iniciación. Es importante señalar que en el Reino Unido, hasta 1986, el manejo de práctico de la inmunoterapia era realizado mayoritariamente por médicos generales, mientras que en Estados Unidos, la prescripción, aplicación, y seguimiento de la inmunoterapia se

realizaba mayoritariamente en unidades de inmunoterapia, dirigidas y supervisada por alergólogos. (38)

Al igual que otros tratamientos en medicina, la inmunoterapia específica no está exenta de riesgos y si no se utiliza adecuadamente puede exacerbar los síntomas y signos de la enfermedad hasta llegar a provocar en algunos casos una reacción anafiláctica con consecuencias catastróficas para el paciente. Por esta razón tanto la OMS como la WAO (Organización Mundial de Alergia por sus siglas en inglés) establecen que la inmunoterapia con alérgenos debe ser indicada y supervisada por alergólogos. (41)

Han sido reportados, en circunstancias raras en extremo, la aparición de reacciones adversas, con una frecuencia que oscila entre 5 y 35 % de los pacientes en la mayoría de los estudios. (2, 38)

El principal problema del tratamiento con inyecciones de alérgenos es la posibilidad de reacciones secundarias. Estas se pueden clasificar en: reacciones locales que incluye eritema, prurito y habones en el sitio de inyección, reacciones focales que ocurren a distancia del sitio de inyección, órgano de choque como rinitis, conjuntivitis, asma, urticaria, angioedema y reacciones sistémicas como el shock anafiláctico, que pueden poner en riesgo la vida del paciente si no se atiende adecuadamente. Generalmente comienzan de forma inmediata de 20 a 30 minutos después de la inyección o tardía después de 30 minutos y pueden persistir hasta el día siguiente. (9)

Los efectos secundarios, reacciones locales y sistémicas, y reacciones fatales son afortunadamente cada vez más infrecuentes. Los extractos de alérgenos son cada vez más específicos, se están desarrollando nuevas pautas de inicio con menos efectos secundarios (pautas cluster) y se conoce más sobre los hechos que favorecen dichas reacciones. (40,42)

Las reacciones adversas asociados al uso de la inmunoterapia también han sido clasificados según su severidad en:(43)

1. Ligera: Reacción local en el sitio de inyección consistente de nódulo subcutáneo < 8 cm, habón < 5 cm, eritema < 10 cm y/o prurito. Reacciones sistémicas Grado I (urticaria localizada, rinitis o asma con una disminución del VEF1 < 20% de su valor basal) que aparezcan lentamente después de los 30 min de la administración, que el paciente tolere y que no requiera medicación.
2. Moderada: Reacción local (nódulo subcutáneo > 8 cm, habón > 5 cm, eritema > 10 cm y/o prurito en el sitio de la inyección. Reacción sistémica Grado II moderada (urticaria generalizada, rinitis o asma con una disminución del VEF1 < 40% de su valor basal) de aparición lenta después de 15 min de administrada la vacuna, que requiera medicación para que los síntomas desaparezcan.
3. Grave: Reacción sistémica Grado III caracterizado por angioedema, urticaria generalizada y/o asma con una disminución del VEF1 > 40% de su valor basal) de aparición rápida antes de 15 min después de administrada la vacuna, que no ceda rápidamente con la medicación indicada o reacción sistémica Grado IV que aparezca inmediatamente después de la administración, consistente en Shock anafiláctico, fundamentalmente broncoespasmo y colapso cardiovascular.
4. Fatal: Desenlace fatal de un Shock anafiláctico o un ataque de asma severo.

Las reacciones sistémicas inmediatas según la EAACI se clasifican en: (9)

1. No reacción.
2. Síntomas inespecíficos (reacciones no mediadas por IgE) como cefalea, artralgias, malestar.
3. Síntomas alérgicos leves: Rinitis y asma leves con buena respuesta a antihistamínicos y betamiméticos inhalados.
4. Reacciones sistémicas sin riesgo vital: Urticaria, angioedema y asma que responden adecuadamente al tratamiento habitual.
5. Shock anafiláctico: Aparición inmediata de prurito y eritema generalizado, hipotensión severa, colapso cardiovascular que requieren tratamiento intensivo.

Las reacciones adversas sistémicas se clasificaron según la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica (9):

- Tipo 0: Síntomas inespecíficos como cefalea, malestar general, cansancio, artralgia u otros.

- Tipo I: Caracterizada por: rinitis, asma ligera y urticaria localizada.
- Tipo II: Reacción adversa de aparición lenta después de 15 minutos caracterizada por asma moderada, y urticaria.
- Tipo III: Reacción adversa de aparición rápida antes de 15 minutos caracterizada por asma severa, angioedema y urticaria generalizada.
- Tipo IV: Reacción adversa de aparición inmediata (Shock anafiláctico).

DISEÑO METODOLÓGICO

Se realizó un estudio observacional descriptivo de carácter prospectivo y corte transversal en el Departamento de Alergología del Hospital General Provincial “Roberto Rodríguez Fernández”, de Morón en el período comprendido entre enero del 2009 y diciembre del 2010, con el objetivo de determinar la seguridad de la inmunoterapia subcutánea con extractos alérgicos VALERGEN-DP, VALERGEN-DS y VALERGEN-BT, en pacientes pediátricos con diagnóstico de rinitis alérgica, asma bronquial o ambas.

El universo de la investigación estuvo constituido por los 76 pacientes que acudieron a la consulta de alergología y la muestra quedó conformada por los 60 niños que cumplieron con los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico confirmado de rinitis alérgica, asma bronquial intermitente, persistente leve o moderada, o ambas.
- Pacientes de ambos sexos, mayores de 5 años y menores de 18 años.
- Pacientes con indicación médica de inmunoterapia monosensibilizados o polisensibilizados a *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides siboney* o *Blomia tropicalis*.
- Consentimiento de la madre o tutor para la participación del niño en la investigación.
- Pacientes que no habían recibido tratamiento con inmunoestimulante los 3 meses previos.

Criterios de exclusión:

- Pacientes cuyas edades no estaban comprendidas en el rango del estudio.
- Pacientes cuyos padres ó tutores no dieron su consentimiento para participar en la investigación.
- Pacientes que no desearon participar en la investigación o que durante esta desearon abandonarla.

- Pacientes que presentaron contraindicación al uso de inmunoterapia.

La recolección de la información se realizó a través de un formulario confeccionado por la autora, según los objetivos de la investigación (ver anexo 1) y mediante fuentes oficiales como la historia clínica alergológica.

La sensibilidad cutánea a los ácaros se determinó por prueba cutánea inmediata mediante técnica de prick- test. Todas las pruebas fueron realizadas por la enfermera del departamento, previamente entrenada. Se utilizaron extractos alergénicos VALERGEN-DP, VALERGEN-DS y VALERGEN-BT a una concentración de 20 000 UB/ml, como control negativo la solución diluyente y como control positivo el clorhidrato de histamina a 10 mg/ml y se consideró como positivo el habón mayor de 3 mm de diámetro.

Según la sensibilidad determinada en las pruebas cutáneas inmediatas, se administró inmunoterapia con los extractos alergénicos: VALERGEN-DP, VALERGEN-DS y VALERGEN-BT, por vía subcutánea en la región posterior del brazo, empleando jeringuillas de 1ml y agujas 26 mm, con un esquema de incremento de dosis semanal, durante las primeras nueve semanas y una fase de mantenimiento con inyecciones mensuales durante un año, como se describe en la siguiente tabla:

Semanas	Dilución (UB/ml)	Volumen (ml)	Dosis (UB/inyección)	Frecuencia
1	20	0,1	2	Semanal
2		0,2	4	
3		0,4	8	
4	200	0,1	20	
5		0,2	40	
6		0,4	80	
7	2000	0,1	200	
8		0,2	400	
9		0,4	800	
Mantenimiento	2000	0,4	800	Mensual

Las inyecciones fueron administradas por la enfermera, bajo supervisión médica y previo entrenamiento, en el departamento de alergología. Se observaron los pacientes durante los primeros 30 minutos, según las recomendaciones de la OMS y la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica (EAACI). (9) En los casos necesarios se realizó tratamiento según tipo de reacción adversa, además se orientó a los padres o tutores para la identificación de reacciones tardías y la conducta a seguir. La información de las reacciones ocurridas se recogió en un modelo de registro de reacciones (ver anexo 2).

Definición de las variables:

- Grupo de edad.
- Sexo.
- Sensibilidad a los ácaros
- Diagnóstico del paciente.
- Fase de la pauta en que se presentó la reacción adversa.
- Localización de la reacción adversa.
- Tiempo de aparición de la reacción adversa.
- Severidad de la reacción adversa.
- Tipo de reacción adversa sistémica.

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Tipo de variable	Medición	Descripción
Grupo de edades	Cualitativa nominal politómica	<ol style="list-style-type: none"> 1. 5 -9 años 2. 10-14 años 3. 15-18 años 	Según la edad
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	<p>Masculino</p> <p>Femenino</p>	Según sexo biológico.
Sensibilidad a los ácaros	Cualitativa nominal politómica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dermatophagoides pteronyssinus (DP) 2. Dermatophagoides siboney (DS) 3. Blomia tropicalis(BT) 	Según la sensibilidad cutánea.
Diagnóstico del paciente	Cualitativa nominal politómica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Rinitis alérgica 2. Asma bronquial 3. Rinitis alérgica y asma bronquial 	Según el diagnóstico clínico.
Fase de la pauta	Cualitativa ordinal	<p>Fase incremento</p> <p>Fase de mantenimiento</p>	Según el momento en que se presentó.
Localización de la reacción adversa	Cualitativa nominal dicotómica	<p>Reacción local: la que se produjo en la zona de la inyección.</p> <p>Reacción sistémica: los signos y/o síntomas que ocurrieron en un lugar diferente a la zona de inyección.</p>	Según clasificación de reacción adversa (9)
Tiempo de aparición	Cuantitativa continua	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Inmediatas: aquellas que ocurrieron durante los 	Según la clasificación de

		<p>primeros 30 minutos posteriores a la inyección.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tardías: las reacciones que ocurrieron después de transcurridos 30 minutos y hasta 48 horas posteriores a la inyección 	reacciones adversas (9)
Tipo de reacción adversa sistémica	Cualitativa nominal politómica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tipo 0: Los síntomas inespecíficos como cefalea, malestar general, cansancio, artralgia u otros. ▪ Tipo I: Reacciones caracterizadas por rinitis, asma ligera y urticaria localizada. ▪ Tipo II: Reacción adversa de aparición lenta, después de 15 minutos caracterizada por asma moderada, y urticaria. ▪ Tipo III: Reacción adversa de aparición rápida antes de 15 minutos caracterizado por asma severa, angioedema y urticaria generalizada. ▪ Tipo IV: Reacción adversa de aparición inmediata (Shock anafiláctico). 	Según clasificación de EAACI (9)

Severidad	Cualitativa ordinal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leve: Reacción local, que consistía en nódulo subcutáneo < 8 cm, habón < 5 cm, eritema < 10 cm o prurito, o reacción sistémica Grado I ▪ Moderada: Reacción local, que consistía en nódulo subcutáneo > 8cm, habón > 5 cm, eritema > 10 cm o prurito en el sitio de la inyección; o reacción sistémica Grado II ▪ Grave: Reacción sistémica Grado III o Grado IV que aparezca inmediatamente después de la administración (Shock anafiláctico) ▪ Fatal: Contribuye directa o indirectamente a la muerte del paciente. Desenlace fatal de un Shock anafiláctico o un ataque de asma severo. 	Según las características de la reacción.
-----------	---------------------	---	---

Dando cumplimiento a los principios éticos básicos, se les informó a todos los participantes, a sus padres o tutores, sobre los objetivos y características de la investigación y se les solicitó su consentimiento informado (ver anexo 3).

El análisis estadístico se realizó mediante la creación de una base de datos los cuales fueron procesados en una computadora PENTIUM IV con ambiente Windows XP. Como medida de resumen de la información se utilizaron medidas de frecuencia

absoluta y relativa como la proporción y el porcentaje. Los datos fueron presentados en tablas y gráficos. Se confeccionó un informe final con los requisitos exigidos por el departamento de postgrado de la Universidad de Ciencias Médicas de Ciego de Ávila.

Control semántico:

Reacción adversa: es la respuesta a un fármaco, que es nociva e involuntaria y que ocurre a dosis normalmente usadas en el hombre para la profilaxis, diagnóstico de enfermedades o para la modificación biológica.

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Tabla 1: Distribución de los pacientes según grupo de edades y sexo en el Hospital General Provincial “Roberto Rodríguez Fernández”, de enero del 2009 a diciembre del 2010.

Grupo de edades	Femenino		Masculino		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
5 – 9	10	16.7	14	23.4	24	40
10 –14	6	9.9	12	20.0	18	30
15 -18	7	11.7	11	18.3	18	30
Total	23	38.3	37	61.7	60	100

Fuente: Formulario

De los 60 pacientes que participaron en el estudio, el 61.7 % pertenecieron al sexo masculino, correspondiéndose estos resultados con la literatura donde se describe una mayor prevalencia de las enfermedades alérgicas en el sexo masculino en la edad escolar, aunque estas diferencias tienden a desaparecer en la adolescencia. (2,3)

Resultados similares 58,5% fueron reportados en un estudio en Camagüey por Rodríguez Santos en niños asmáticos. (44)

Soto Martínez, en Costa Rica, también describe un predominio del asma en el sexo masculino en la niñez. (45)

Ávila Castañón y colaboradores en un estudio retrospectivo observaron que el 76.5% eran varones, cifra más alta que la nuestra y que difiere del resto de las investigaciones consultadas (46)

Echechipía en una investigación realizada en el Hospital Virgen del Camino de Pamplona encontró que de los pacientes incluidos, el 60% eran varones. (47)

La causa del aumento de la prevalencia en el sexo masculino, no está demostrada, y tal vez guarde relación con el hallazgo de que al comienzo de la vida los niños tienen vías aéreas menores para un determinado tamaño pulmonar que las niñas, además de que los niños presentan mayor incidencia de infecciones respiratorias que las niñas. (48)

Tabla 2: Distribución de los pacientes según diagnóstico y frecuencia de las reacciones adversas.

Diagnóstico	Con reacción adversa		Sin reacción adversa		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Rinitis alérgica	2	3.3	12	20	14	23.3
Asma bronquial	4	6.7	10	16.6	14	23.3
Rinitis alérgica y asma bronquial	8	13.4	24	40	32	53.4
Total	14	23.4	46	76.6	60	100

Se presentaron 14 reacciones adversas para un 23.4 %, cifra que se corresponde con lo reportado por otros autores. (38)

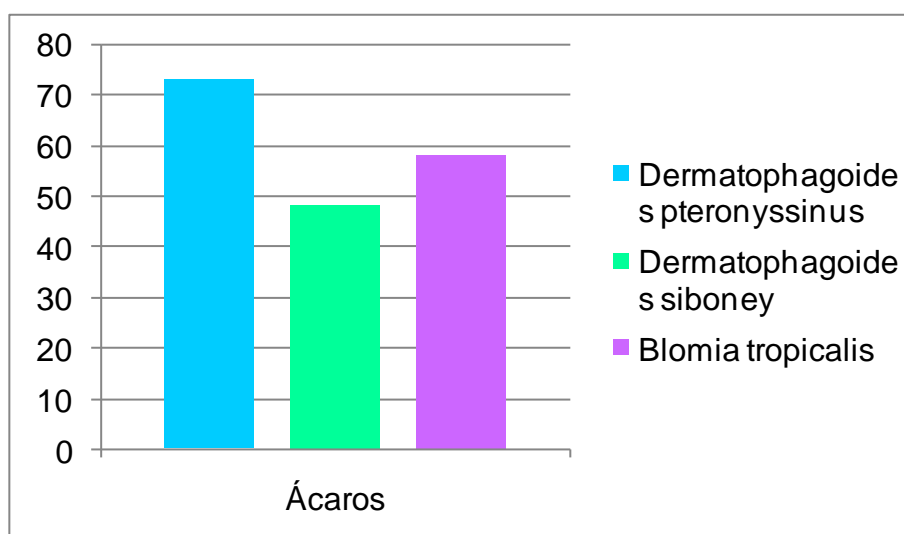
Se observó mayor número de reacciones adversas, 8 para un 57,1% en el grupo de pacientes que presentaba asma bronquial y rinitis alérgica.

El asma ha sido descrita como un factor de riesgo significativo para la aparición de reacciones adversas cuando no está adecuadamente controlada y los valores del volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1) son menores del 70 % de los valores esperados. Además, en los pacientes con asma, cuando se presentan las reacciones, los síntomas bronquiales son más severos que en los no asmáticos. (9)

En la bibliografía consultada no se encontraron estudios nacionales sobre los factores de riesgo relacionados con las reacciones adversas a la inmunoterapia en pacientes pediátricos.

A pesar de ser considerada el asma como un factor de riesgo de las reacciones adversas, Moreno y colaboradores no encontraron mayor frecuencia de las reacciones en el grupo de pacientes asmáticos estudiados que representaba el 87%. (39)

Gráfico 1: Distribución de los pacientes según sensibilidad a los ácaros en el Hospital General Provincial “Roberto Rodríguez Fernández”, de enero del 2009 a diciembre del 2010.



Fuente: Formulario

Al valorar la prevalencia de la sensibilidad a las especies de ácaros estudiadas, se observó un predominio de reacciones positivas a *Dermatophagoides pteronyssinus* (73,3 %), y *Blomia tropicalis* (58,3 %) encontrando en menor medida sensibilidad a *Dermatophagoides siboney* (48,3). Estos resultados se corresponden con los obtenidos en otros estudios realizados en diferentes zonas del país.

En Camagüey y Cienfuegos también se registra una elevada significación estadística de la sensibilidad al grupo de ácaros *Dermatophagoides*, con predominio de *Dermatophagoides pteronyssinus*, según Rodríguez y Pérez respectivamente. (49,50)

Castro Almarales y colaboradores, en un estudio realizado en la Ciudad de la Habana, encontraron que de los pacientes menores de 15 años de edad, (76.9%) mostraron sensibilización cutánea para *D. pteronyssinus*, 76 (48.7%) para *D. siboney* y 86 (55.1%) para *B. tropicalis*. (51). En otros dos trabajos de este autor en niños alérgicos en La Habana, la reactividad cutánea fue positiva para *D. pteronyssinus* en 70 y 71.8%; para *D. siboney* en 68 y 59.3% y para *B. tropicalis* en 32 y 43.7%.(52, 53)

Águila de la Coba, en un estudio realizado en la Habana en el Hospital Pediátrico Docente del Cerro, encontró un 93.9% de pacientes sensibilizados al *D. pteronissinus* y un 75.7% a *Blomia tropicalis*. (54)

En un estudio realizado en Cuba, Ferrándiz y colaboradores encontraron mayor prevalencia de sensibilización a *Dermatophagoides siboney* (88%), y *Blomia tropicalis* (85%), y menores positividad para las otras especies.(55)

La mayor sensibilización a *D. pteronyssinus*, coincide también con los reportes internacionales que atribuyen a este ácaro un papel preponderante como agente sensibilizante, de particular importancia en la primera infancia. (56,57)

Tabla 3: Distribución de los pacientes según grupo de edad y tiempo de aparición de las reacciones adversas.

Grupo de edades	Reacción adversa inmediata		Reacción adversa tardía	
	Nº	%	Nº	%
5 –9	8	57.2	2	14.2
10 –14	2	14.3	-	-
14 –18	2	14.3	-	-
Total	12	85.8	2	14.2

Fuente: Formulario

Del total de reacciones adversas presentadas, 12 se produjeron de forma inmediata para un 85.8%. Según el Comité Nacional de Alergia de la Sociedad Argentina de Pediatría, la mayoría de las reacciones adversas en la inmunoterapia subcutánea ocurren en los primeros 30 minutos después de la aplicación de la dosis. (10)

Christopher M. Webber et al, también encontró un mayor número de reacciones inmediatas, con respecto a las tardías. (58)

Tabla 4: Distribución de los pacientes según localización de reacción adversa, fase de la pauta y dosis.

Fase de la pauta	Dosis (UB)	Reacción adversa local		Reacción adversa sistémica	
		Nº	%	Nº	%
Incremento	2	–	–	–	–
	4	–	–	–	–
	8	1	7.1	1	7.1
	20	2	14.4	–	–
	40	–	–	–	–
	80	2	14.4	–	–
	200	5	35.7	1	7.1
	400	1	7.1	–	–
	800	1	7.1	–	–
Mantenimiento	800	–	–	–	–
Total		12	85.8	2	14.2

Fuente: Formulario

Del total de las reacciones adversas predominaron las locales, con un 85.8 % mientras, que las sistémicas se presentaron en dos pacientes, para un 14.2 %. Todas se relacionaron con la administración de las dosis más elevadas. Los resultados de la autora, coinciden con los descritos en la literatura que refiere que las reacciones adversas se producen con mayor frecuencia en las fases de incremento de las dosis.

(48)

Christopher M. Webber y colaboradores reportan un mayor número de reacciones en la etapa de incremento (67 de 8,610 [0.8%]) que en la etapa de mantenimiento (15 de 4,285 [0.4%]) (OR, 2.23; CI 95%, 1.27-3.91; P < .004). (58)

En México, Rodríguez y colaboradores reportaron 25 reacciones sistémicas (0.03%) en 20 de 1149 pacientes (1.74%) a quienes se les administraron 65,397 dosis de inmunoterapia alérgica específica supervisada, sin registrar reacciones fatales. (59)

Olaguibel y colaboradores observaron que, durante la fase de incremento de dosis, aumentó la frecuencia de reacciones sistémicas, del 4,8% a un 26,4%, tras la administración del tercer vial de un extracto depot de *Dermatophagoides pteronyssinus* (0,4-3,2 µg/Dp1) al cuarto vial (4-16 µg/Dp1). (60)

Tabla 5: Distribución de los pacientes según reacción adversa sistémica.

Grados	Reacción adversa sistémica	
	Nº	%
Grado 0	–	–
Grado I	2	100
Grado II	–	–
Grado III	–	–
Grado IV	–	–
Total	2	100

Fuente: Formulario

Todas las reacciones sistémicas de acuerdo a la clasificación de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI) fueron grado I, y se trataron sin complicaciones, esto afirma las ventajas de la administración controlada de la inmunoterapia por los alergólogos. Cuesta, citado por Ellis, informa que el riesgo de presentar reacciones sistémicas, si se administran las dosis en un unidad de inmunoterapia es fácilmente controlable en edades pediátricas. (48)

En un ensayo clínico a doble ciegas, controlado con placebo con vacunas VALERGEN en pacientes adultos, realizado en la Habana por la doctora Mercedes Ronquillo se reportaron 15 reacciones adversas sistémicas grado 0 y ninguna reacción sistémica grado I-IV. (61)

Tabla 6: Distribución de los pacientes según severidad de las reacciones adversas.

Severidad	Reacción adversa local		Reacción adversa sistémica	
	Nº	%	Nº	%
Leve	8	66.7	2	100
Moderada	4	33.3	-	-
Grave	-	-	-	-
Fatal	-	-	-	-
Total	12	100	2	100

Fuente: Formulario

Según la severidad de las reacciones predominaron las reacciones adversas leves. Aunque los resultados obtenidos no son comparables con otros estudios por la utilización de extractos y pautas diferentes, el presente estudio demuestra una vez más que la inmunoterapia alérgeno específica cuando se administra siguiendo las recomendaciones de la OMS, presenta riesgos mínimos de reacciones graves o fatales.

CONCLUSIONES

Se demostró una buena tolerancia y seguridad de la inmunoterapia con extractos alérgicos VALERGEN con la pauta utilizada en pacientes pediátricos con rinitis alérgica, asma bronquial o ambas.

Las reacciones adversas presentadas no fueron altamente significativas. Las reacciones adversas locales y las inmediatas fueron las más frecuentes. Todas las reacciones ocurrieron durante la fase de incremento de las dosis y la mayoría se relacionaron con las dosis más elevadas de extractos.

RECOMENDACIONES

Basado en los resultados del estudio se recomienda el uso de la inmunoterapia subcutánea con extractos alérgicos VALERGEN, con la pauta utilizada, en pacientes pediátricos con rinitis alérgica, asma bronquial o ambas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hernando V, García-Marcos L, Mallol J. Epidemiología de las enfermedades alérgicas. En: Méndez JI, Huerta JG, Bellanti JA, Ovilla R. Alergia. Enfermedad Multisistémica. Fundamentos básicos y clínicos. México: Editora Médica Panamericana; 2008.p. 7-17.
2. Negrín JA. Asma Bronquial. Aspectos básicos para un tratamiento integral según la etapa clínica. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2004.
3. Negro AJ, Messenger J, Caranava E, Ortiz JL. Epidemiología de la Rinitis Alérgica. En: Negro JM. Rinitis Alérgica Mecanismos y tratamiento. Barcelona: Mataró, 2004.p.25-30.
4. Baer H, Anderson MC, Turkeltaub PC. Extractos alérgicos. En: Middleton E, Charles E, Elliot T, Adkinson N, Yonginger J. Alergia principios y práctica: Barcelona: Editorial Salvat; 1992. p.868-903.
5. Ulloa C, Sánchez A, Abdo A, Castro RL, Yrarragorri C. Respuesta cutánea inmediata con diversas diluciones de Dermatophagoides siboney. Rev Alergia, Asma e Inmunol Ped 2000; 9(5): 154-7.
6. Carrillo Aranguren G, Oyoqui Flores J, Báez Loyola C. Inmunoterapia en el niño con enfermedades alérgicas. Consenso del Comité de Inmunoterapia del Colegio Mexicano de Alergia, Asma e Inmunología Pediátrica (COMAAIPE) [Internet] 15 de noviembre de 2007 [citado 10 de marzo de 2011]; [aprox. 4p]. Disponible en: <http://geosalud.com/alergias/inmunoterapia2.htm>
7. García-Marcos L, Castillo JA, De Benito J, Escribano A, Fernández M, García S, et al. Consenso sobre tratamiento del asma en pediatría. An Pediatr (Barc). 2007; 67(3):253-73.
8. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Gçtz M, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. Allergy 2008;63: 5–34.
9. Bousquet J, Lockey RF, Malling HJ. WHO Position Paper Allergen immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic diseases. J Allergy Clin Immunol 1998; 102 (4 Pt 1): 558-62.

10. Saranz RJ, Lozano A, Cáceres ME, Arnolt RG, Máspero JF, Bozzola C, et al. Allergen immunotherapy for prevention and treatment of respiratory allergy in childhood. Arch Argent Ped 2010; 108(3):258-65.
11. Paniagua MJ, Bosque M, Asensio O, Larramona H, Marco MT. Inmunoterapia con un extracto de ácaros en niños menores de cinco años. Allergol et Immunopathol 2002; 30(1):20-4.
12. Martín Bozzola C. Inmunoterapia de las enfermedades alérgicas en Pediatría. Arch Alerg Inmunol Clin 2004; 35(1): 5-10.
13. Vacunas terapéuticas. [Internet]. 15 de noviembre de 2007 [citado 10 de marzo de 2011]; [aprox. 1 pantalla]. Disponible en: <http://www.biocen.cu/producto/indicemc/lmcp1.htm>.
14. Morales M, Fernández R, Morales M, Pérez M. Comportamiento del tratamiento con vacunas antialérgicas en pacientes alérgicos. AMC [revista en la Internet]. 2010 Jun [citado 2011 Mayo 09]; 14(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102502552010000300003&lng=es.
15. Cerino JR, Carballo CM, Ortiz AI. Epidemiología de asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica. Alergia e inmunología pediátrica. [Internet] [citado 20 de diciembre de 2008]; [aprox. 4p]. Disponible en: <http://www.imbiomed.com.mx/Alergia/Alv4n6/espanol/Wal56-2.html>.
16. Alergias. DOYMA. [Internet] [citado 20 de diciembre de 2008]; [aprox. 4p]. Disponible en: <http://www.doyma.es/pdf/4/4v25nSupl.1a13084978pdf001.pdf>.
17. Álvarez MJ, Olaguíbel JM, Lasa E, Arroabarren E, Gómez A, Gómez B. De la rinitis al asma: ¿una o dos enfermedades?; 2009 [citado 20 de diciembre de 2008]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revalmex/ram-2009/ram092a.html/>.
18. Pozo V, Cortegano I, Rojo M, Cárdbaba B, Gallardo S, Civantos E, et al. Terapia génica en el asma. Alergol Inmunol Clin 2001; 16 (Extraordinario Núm. 1): 24-28.
19. Martín E, Pascual M. Nuevos hallazgos que explican el aumento de las enfermedades alérgicas. Alergol Inmunol Clin 2002; 17 (Extraordinario Núm. 2): 104-110.

20. Rojas A. Factores de riesgo para el desarrollo de asma y otras enfermedades alérgicas. *Alerg, Asma e Inmunol Ped* 2002; 11(2):67-75.
21. Strass MD, Arduzzo RF, Crisci CD. Prevalencia de sensibilidad a aeroalergenos en pacientes con rinitis y/o asma en el sur de Misiones y noreste de Corrientes, Argentina. *Arch Alerg e Inmunol Clin*. [Internet] [citado 20 de diciembre de 2008]; [aprox. 6p.]. Disponible en: http://www.archivos.alergia.org.ar/22002/33_2_47.pdf.
22. Labrada A. Desarrollo a ciclo completo de las primeras vacunas estandarizadas de alérgenos de ácaros para la inmunoterapia del asma en Cuba. Centro Nacional de Biopreparados. Instituto Superior de Ciencias Médicas de la Habana. (Tesis presentada en opción al grado científico de Doctor en Ciencias de la salud). La Habana, Cuba. 2008.
23. Baena-Cagnani CE, Lockett RF, Passalacqua G, Canonica GW. Inmunoterapia en América Latina. Del pasado al futuro. *Rev Alerg Mex* 2008; 55(1):33-7.
24. Pagán JA, Toledo RF, Martínez J, García FJ, Ferrer A, Martos MD, et al. Alérgenos. En: Negro JM. *Rinitis Alérgica Mecanismos y tratamiento*. Barcelona: Mataró, 2004.p.175-215.
25. Solomon WR, Mathews KP. Aerobiología y alérgenos inhalables. En: Middleton E, Charles E, Elliot T, Adkinson N, Yongirger J. *Alergia Principios y Práctica*. Barcelona: Salvat; 1992.p.295-351.
26. Cantillo JF, Puerta L. Nuevos esquemas de inmunoterapia específicas con alérgenos. *Rev Biomédica* 2010;30 (3).
27. Ferreiro M. Tratamiento de la rinitis alérgica (I). Medidas de control ambiental. En: Negro JM. *Rinitis Alérgica Mecanismos y tratamiento*. Barcelona: Mataró, 2004.p.175-215.
28. Gotzsche PC, Johansen HK, Schmidt LM, Burr ML. Medidas de control de los ácaros del polvo doméstico para el asma. [Internet] 15 de noviembre de 2006 [citado 10 de marzo de 2010]; [aprox. 5p.]. Disponible en: <http://www.update-software.com>.
29. Funes E, Negro JM, Miralles JC, Sarrió F. Tratamiento de la rinitis alérgica (III). Tratamiento farmacológico profiláctico. En: Negro JM. *Rinitis Alérgica Mecanismos y tratamiento*. Barcelona: Mataró, 2004.p.175-215.
30. Norman PS. Immunotherapy: past and present. *J Allerg Clin Immunol* 1998;102:1-10.

31. Larenas D, Pereira C, Rodríguez N. Mecanismos de inmunoterapia. En: Méndez JI, Huerta JG, Bellanti JA, Ovilla R. Alergia. Enfermedad Multisistémica. Fundamentos básicos y clínicos. México: Editora Médica Panamericana; 2008.p. 409-14.
32. Till SJ, Francis JN, Nouri-Aria K, Durham SR. Mechanisms of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(6) 43-6.
33. Pérez J. Inmunoterapia subcutánea alérgeno-específica en pacientes con asma y rinitis alérgica. Siglo XXI. *Rev Alerg Mex* 2009;56(2):27-29.
34. Inal A, Altintas DU, Yilmaz M, Karakoc GB, Kendirli SG, Sertdemir YJ. Prevention of new sensitizations by specific immunotherapy in children with rhinitis and/or asthma monosensitized to house dust mite. *Investig Allergol Clin Immunol* 2007; 17(2): 85-9.
35. Cevit O, Kendirli SG, Yilmaz M, Altintas DU, Karakoc GB. Specific Allergen Immunotherapy: Effect on immunologic markers and clinical parameters in asthmatic children. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007; 17 (5): 286-91.
36. Martín MF. Eficacia de la inmunoterapia en el tratamiento del asma. *Allergol et Immunopathol* 2004;32(3):133-41.
37. Bot C, Moed H, Berger MY, Röder E, Groot H, Jongste JC, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of sublingual immunotherapy in children with house dust mite allergy in primary care: study design and recruitment. [Internet] 15 de noviembre de 2007 [citado 18 de enero de 2011]; [aprox. 8p.]. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2296/9/59>.
38. Frew AJ. Immunotherapy of allergic disease. *J Allerg Clin Immunol* 2003; 111(2):S712-8.
39. Moreno C, Cuesta-Herranz J, Fernández-Tavora L, Álvarez-Cuesta E. Immunotherapy safety: a prospective multi-centric monitoring study of biologically standardized therapeutic vaccines for allergic diseases. *Clin Exp Allergy* 2004; 34 (4): 527-531.
40. Nelson HS. Efficacy and safety of allergen immunotherapy in children. *Ann Allerg Asthm Immunol*. 2006; 96(Suppl 1):S2-S5.
41. Ortega JA. Inmunoterapia subcutánea. En: Méndez JI, Huerta JG, Bellanti JA, Ovilla R. Alergia. Enfermedad Multisistémica. Fundamentos básicos y clínicos. México: Editora Médica Panamericana; 2008.p.405-9.

42. Estivalis M, Morales M, Gracia M, Tortajada M, Taberner R. Inmunoterapia depot con pauta agrupada (cluster). *Allergol Immunopathol* 2002; 30:177-8.
43. Valsecia, M. La Farmacovigilancia y mecanismos de reacciones adversas a medicamentos. [Internet] 15 de noviembre de 2005 [citado 18 de enero de 2011]; [aprox. 6p.]. Disponible en: <http://www.unne.edu.ar/catedras/farmacologia>.
44. Rodríguez O, Labrada A. Ensayo clínico diagnóstico en niños con extratos alérgicos de *Blomia tropicalis*. *Allergol Immunopathol* 2000; 28(4):225-8.
45. Soto Martínez M, Soto Quiros M. Epidemiología del asma en Costa Rica. *Rev. méd. Hosp. Nac. Niños (Costa Rica)*. [Internet]. 2004 [Citado 15 marzo 2007]; 39(1): [Aprox. 5p.]. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S101785462004000100005&lng=es&nrm=iso. ISSN 1017-8546.
46. Ávila M, Lerma L, Velázquez Y, Del Río BE, Sierra JJ. Reacciones adversas a la inmunoterapia en pacientes pediátricos. *Rev Alerg Mex* 2003; 50(5): 182-186.
47. Echechipía S, García BE, Aldunate MT, Gómez B, Lasa E, Tabar AI. Inmunoterapia con pautas agrupadas. *Anales Sis San Navarra* [revista en la Internet]. [citado 2011 Mayo 10]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S113766272003000400015&lng=es. doi: 10.4321/S1137-66272003000400015.
48. Ellis EF. Asma en la infancia. En: Middleton E, Charles E, Elliot T, Adkinson N, Yongirger J, editores. *Alergia Principios y Práctica*. 2da ed. Barcelona: Salvat; 1992.p.965-83.
49. Pérez PM, García DA, Sabina DA, Vega GM, Macías CV. Sensibilización a diferentes tipos de ácaros en pacientes adultos. *Rev Cub Med* 2002; 41(2):32-5.
50. Rodríguez O, Celio R. Prueba de Prick test con *Dermatophagoides pteronyssinus* en alergia respiratoria. *Alerg, Asma Inmunol Ped* 2009;18(3):86-9.
51. Castro RL, Álvarez M, Ronquillo M, Rodríguez JS. Sensibilización a tres especies de ácaros en pacientes alérgicos de la zona costera de la ciudad de La Habana. *Rev Alerg Mex* 2009; 56(2):31-5.
52. Castro RL, González LM, Labrada RA. Sensibilización a *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides siboney* y *Blomia tropicalis* en niños de tres consultorios. *Rev Cub Med Gen Integr* 2005; 21:3-4.

53. González M, Castro RL, Labrada A. Prevalencia de la sensibilización a tres ácaros domésticos en la población infantil alérgica de un consultorio médico. *Rev Cub Med Gen Integr* 2005; 21:1-2.
54. Águila R, García RG, Torre F, Fernández-Caldás E, Martínez A. Sensibilización a diferentes ácaros en niños asmáticos atendidos en el Hospital Pediátrico Docente del Cerro. *Rev Cub Med* 2002. Sep-Dic; 11(3): 83-7.
55. Ferrándiz R, Casas R, Dreborg S. Sensitization to dermatophagoides siboney, *Blomia tropicalis*, and other domestic mites in asthmatic patients. *Allergy* 1996; 51:501-5.
56. Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Malka S. Inhalant allergens clinically significant in Latin America. *Allerg Clin Immunol* 2004;16:28-32.
57. Strass MD, Arduoso L, Crisci CD. Prevalencia de sensibilidad a aeroalergenos en pacientes con rinitis y/o asma en el sur de Misiones y noreste de Corrientes, Argentina. *Arch de Alerg e Inmunol Clin* 2002; 33(2):47-52.
58. Webber CM. Evaluación de la seguridad de los ajustes de dosis de la inmunoterapia subcutánea. *Allerg Asthm Immunol* 2010;105: 369-75.
59. Rodríguez N, Ambriz MJ. Inocuidad de la inmunoterapia y pruebas cutáneas con alergenos en niños menores de cinco años de edad. *Rev Alergia Mex* 2006; 53(2):47-51.
60. Vidal C, Fernández-Távora L, Moreno C, Guardia P. Inmunoterapia cluster con extracto depot de *Dermatophagoides pteronyssinus*: estudio prospectivo de tolerancia. *Rev. Esp. Alergol Inmunol Clín* 1997;12(6):351-55.
61. Ronquillo M, Castro RL, Álvarez M, Rodríguez JS, García Gómez I, Irraragori, et al. Primeros ensayos clínicos a doble ciegas, controlados con placebo con las vacunas antialérgicas VALERGEN-DP, VALERGEN-DS y VALERGEN-BT en asmáticos en Cuba. [Internet] marzo de 2009 [citado 20 de diciembre de 2011]; [aprox. 7p.]. Disponible en:
files.sld.cu/boletincnscs/files/2009/03/dra-mercedes-resumenok.pdf

ANEXO # 1

FORMULARIO

DATOS GENERALES

Nombre: _____

Edad: _____ años Sexo: Masculino ___ Femenino ___ H.C. _____

Dirección: _____

ANTECEDENTES GENERALES

Antecedentes Patológicos personales: _____

Antecedentes personales de enfermedades alérgicas:

Rinitis alérgica. Si ___ No ___

Asma bronquial. Si ___ No ___

Rinitis alérgica y asma bronquial. Si ___ No ___

Tratamientos con inmunoterapia en los últimos 2 años. Si ___ No ___

Resultado de prueba cutánea inmediata a ácaros por técnica de prick test:

- Dermatophagoides pteronysinus _____
- Dermatophagoides siboney _____
- Blomia tropicalis _____
- Control positivo _____
- Control negativo _____

Confeccionada por: _____

Fecha _____

Firma: _____

ANEXO # 2

REGISTRO DE REACCIONES ADVERSAS.

Nombre del paciente: _____

Fecha: _____ Extracto alérgico: _____

Dosis administrada: _____ Dilución empleada: _____ UB/mL

Clasificación:

I. Según su localización.

Local: _____ Sistémica: _____

II. Según tiempo de aparición de las reacciones adversas.

- Inmediatas (aquellos que ocurrieron en los primeros 30 minutos posteriores a la inyección) _____
- Tardíos (los que ocurrieron después de los 30 minutos hasta las 48 horas posteriores a la inyección) _____

III. Según el tipo de reacción adversa sistémica. Marcar con una x y subrayar el que corresponda.

- Tipo 0: Síntomas inespecíficos como: cefalea, malestar general, cansancio, artralgia u otros _____
- Tipo I: Reacción adversa caracterizada por: rinitis, asma ligera y urticaria localizada _____
- Tipo II: Reacción adversa de aparición lenta después de 15 minutos caracterizado por asma moderada, y urticaria _____
- Tipo III: Reacción adversa de aparición rápida antes de 15 minutos caracterizado por asma severa, angioedema y urticaria generalizada _____
- Tipo IV: Reacción adversa de aparición inmediata (Shock anafiláctico) _____

IV. Según la fase de la pauta en que se presentó el evento adverso.

- Fase incremento _____
- Fase de mantenimiento _____

V. Según la severidad de la reacción:

- Leve _____

Reacción local en el sitio de inyección consistente de nódulo subcutáneo < 8 cm, habón < 5 cm, eritema < 10 cm y/o prurito.

Reacciones sistémicas Grado I

- Moderado: _____

Reacción local (nódulo subcutáneo > 8 cm, habón > 5 cm, eritema > 10 cm y/o prurito en el sitio de la inyección; o reacción sistémica Grado II moderada

- Grave: _____

Reacción sistémica Grado III o Grado IV.

- Fatal: Contribuye directa o indirectamente a la muerte del paciente. Desenlace fatal de un Shock anafiláctico o un ataque de asma severo.

VI. Observaciones:

Confeccionado por: _____

Firma: _____

ANEXO # 3

CONSENTIMIENTO INFORMADO

INFORMACIÓN

La inmunoterapia ha sido reconocida a nivel internacional como un tratamiento efectivo y seguro de las enfermedades alérgicas, nuestro estudio pretende determinar la seguridad de la inmunoterapia subcutánea con extractos alérgicos VALERGEN-DP, VALERGEN-DS y VALERGEN-BT, fabricados en nuestro país.

Las inyecciones serán administradas en el departamento de Alergología de nuestro hospital bajo supervisión médica, con una frecuencia semanal durante 9 semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento mensual por un periodo de 3 a 5 años. Después de cada inyección, deberá permanecer en la consulta bajo observación durante 30 minutos. Todos los síntomas que aparezcan durante las 48 horas posteriores deberán ser reportados de inmediato.

Usted deberá comprender que la decisión de participar en este estudio es absolutamente voluntaria. El abandono del tratamiento antes de su conclusión lo excluirá del mismo. No obstante, continuaremos prestándole atención médica. Acepte cuando haya leído y comprendido esta información. Sino está satisfecho con la información recibida, puede hacer las preguntas que crea conveniente.

Si está de acuerdo en participar en el estudio pudiendo no obstante, revocarlo en cualquier momento, firme el presente documento como constancia de la información recibida y de su consentimiento.

Nombre del Paciente _____

Nombre del representante del representante legal (madre, padre ó tutor)

Firma _____