

Comportamiento del tratamiento con vacunas antialérgicas en pacientes alérgicos

Behavior of the treatment with antiallergic vaccines in allergic patients

Dra. María Morales Menéndez ^I; Dr. Raúl Fernández Pérez ^I; Dra. Mariela Morales Menéndez ^{II}; Lic. Marlene Pérez Fabelo ^I

I Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech. Camagüey, Cuba.

II Centro Provincial de Higiene y Epidemiología. Camagüey, Cuba.

RESUMEN

Fundamento: la Inmunoterapia ha sido motivo de controversia y discusión desde que se empezó a utilizar. Las inyecciones pueden desencadenar eventos adversos menores y las reacciones sistémicas son poco frecuentes.

Objetivo: evaluar el comportamiento del tratamiento con vacunas antialérgicas en el servicio de alergología del hospital universitario Manuel Ascunce Domenech.

Método: se realizó un estudio descriptivo en pacientes alérgicos que acudieron a la consulta de alergología del Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech. Constituyeron el universo los ciento cincuenta pacientes atendidos en este servicio en el período de estudio, la muestra se conformó por cien pacientes que hicieron cambio de vacunas. La información se almacenó en una base de datos confeccionada mediante el programa Excel del Office XP. El procesamiento de los datos incluyó el cálculo de medidas descriptivas para variables cualitativas como las frecuencias absolutas y porcentajes. El procesamiento de la información se realizó mediante el paquete estadístico SPSS versión 6.0.

Resultados: se reportaron reacciones adversas en un 17 % entre los diez y ocho a cuarenta y dos años. Las vacunas alérgicas que en su composición tenían extractos de

ácaros del Biocen estandarizados, fueron las que dieron reacciones. Las manifestaciones locales fueron roncha, eritema y exacerbación de la enfermedad.

Conclusiones: es mayoritario el uso de esquema convencional hasta ahora. En todas las reacciones adversas las vacunas utilizaron ácaros en su composición y no existió reacción sistémica fatal en el estudio.

DeSC: VACUNACIÓN; EPIDEMIOLOGÍA DESCRIPTIVA; INMUNOTERAPIA; DESENSIBILIZACIÓN INMUNOLÓGICA, ADULTO

ABSTRACT

Background: Immunotherapy has been reason of controversy and discussion since it began to use. Injections may trigger smaller adverse events and systemic reactions are not very frequent.

Objective: to evaluate the behavior of the treatment with antiallergic vaccines in the service of allergology of the university hospital Manuel Ascunce Domenech.

Method: a descriptive study in allergic patients attended at the consultation of allergology of the University Hospital Manuel Ascunce Domenech was carried out. The universe was constituted by one-hundred fifty patients assisted in this service in the period of study; the sample was conformed to one-hundred patients that made change of vaccines. The information was stored in a database made by means of the Excel program of the Office XP. Data processing included the calculation of descriptive measures for qualitative variables as the absolute frequencies and percentages. The information processing was carried out by means of the statistical package SPSS version 6.0.

Results: adverse reactions were reported in 17 % among the ten and eight to forty-two years. The allergenic vaccines that had mite extracts in its composition of the standardized Biocen, were the ones that gave reactions. Local manifestations were wheal, erythema and exacerbation of the disease.

Conclusions: it is majority the use of conventional outline up to now. All adverse reactions of vaccines used mites in its composition and fatal systemic reaction did not exist in the study.

DeSC: VACCINATION; EPIDEMIOLOGY DESCRIPTIVE; INMUNOTHERAPY; DESENSITIZATION INMUNOLOGIC, ADULT

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, diversas organizaciones y sociedades científicas internacionales hacen público diferentes informes sobre inmunoterapia. La OMS publica una normativa sobre inmunoterapia fruto de la reunión de expertos en inmunoterapia celebrada en Ginebra y publicado en 1998.¹

La inmunoterapia con alérgenos en las enfermedades alérgicas consiste en administrar cantidades gradualmente crecientes de un extracto alergénico a un paciente para mejorar la sintomatología causada por la exposición posterior al alérgeno causante. El momento del comienzo de la inmunoterapia es "cuanto antes"; para evitar el desarrollo y la cronicidad del proceso.

No se conocen por el momento los criterios de duración óptima de la inmunoterapia. Como recomendación general se plantea entre tres a cinco años, pero la decisión debe individualizarse en cada caso. En conclusión, se debe dar prioridad a un tratamiento etiológico, sin dejar de hacer uno preventivo o sintomático cuando sea preciso.¹

El objetivo que se persigue con la inmunoterapia debe ser controlador y particular:

Controlador: La inmunoterapia forma parte del tratamiento de la alergia como factor etiológico, pero se debe complementar con un control ambiental adecuado y con el tratamiento preventivo y sintomático adecuado.

Particular: Todas las medidas de control ambiental y de tratamientos preventivos y sintomáticos deben ser ajustadas a las necesidades del paciente en particular y en cada momento del proceso

A pesar de la existencia de numerosos trabajos científicos sobre el efecto beneficioso de la inmunoterapia subcutánea con alérgenos específicos en el tratamiento de las enfermedades alérgicas respiratorias producidas por aeroalérgenos y mediadas por IgE, la Inmunoterapia es motivo de controversia y discusión desde que se empezó a utilizar por Noon y Friedman en 1911, sus resultados no son aceptados fácilmente ya que la metodología y la valoración de los estudios son muy heterogéneos.^{2,3}

La inmunoterapia ofrece la oportunidad de modificar el curso de la enfermedad alérgica mediante la administración de alérgenos en dosis crecientes. La inmunoterapia por inyección incluye la inyección semanal de dosis graduales del extracto del alérgeno hasta que se alcanza una dosis de mantenimiento. Las inyecciones de mantenimiento se administran mensualmente por dos a tres años. El efecto de la inmunoterapia consiste en incrementar el número de linfocitos TH1 y disminuir los TH2, lo que se traduce en aumento de la subfracción de inmunoglobulina IgG4 y disminución de la IgE. Debe usarse un extracto

efectivo específico y debe haber flexibilidad en el esquema de las dosis. La inquietud sobre los efectos secundarios debe abordarse plenamente con los pacientes. Además parece prudente observar el tiempo suficiente para tratar cualquier reacción grave sistémica. Las inyecciones son eventos adversos menores e incómodos porque con frecuencia ocurre inflamación en el sitio de la inyección. Las reacciones sistémicas son poco frecuentes y la anafilaxia es rara, pero muy ocasionalmente se notifican muertes. Por estas razones, se busca la vía más segura para la administración de la inmunoterapia. ⁴

Los extractos alérgicos que se utilizan en inmunoterapia se comportan como mezclas complejas de alérgenos y moléculas no alérgicas con componentes de bajo peso molecular como sales o pigmentos; no obstante su seguridad depende en gran medida de su pureza. La inmunoterapia alérgica tiene como finalidad inducir tolerancia inmunológica a un alérgeno, mediante un incremento de la respuesta y generación de linfocitos regulatorios CD24 y CD25. ⁴⁻⁶

Los hongos pueden ser causantes de enfermedades alérgicas respiratorias, tanto de vías aéreas superiores como inferiores en personas sensibles. Los principales géneros de hongos causantes de alergia son: *Alternaria*, *Aspergillus*, *Cladosporium* y *Penicillium*. Actualmente se considera que los hongos son la tercera causa más frecuente de enfermedades alérgicas respiratorias, tras los ácaros y los pólenes. A pesar que dentro de los aeroalérgenos, los hongos son los que crean más dificultades para su estudio, lo que trae como resultado la falta de investigación y publicaciones en este campo. ⁴

Seguridad, una de las razones por las que la inmunoterapia se ha dejado de utilizar en algunos países como el Reino Unido o se ha restringido su uso en otros, es la posibilidad de la aparición de reacciones adversas graves, incluso mortales. ⁷⁻⁹

Los estudios de la inmunología desde Jenner, Pasteur, Von Pirquet, Noon, Freeman, Cooke a través de los años, llevan a lo que hoy se conoce como inmunoterapia, que inicialmente fueron estudios imperfectos y hoy no evolucionaron la con utilización de tecnología molecular, anticuerpos monoclonales y alérgenos recombinantes. ¹⁰

En Cuba, durante años utiliza en alergología extractos de alérgenos preparados en laboratorios, pero no se cuenta con publicaciones de los mismos, hoy nos decidimos a realizar este trabajo, mientras se realizan ensayos clínicos con los más novedosos extractos cubanos, sólo con la idea de que no pasen sin recordar los inicios del tratamiento alergológico en nuestro medio.

El objetivo de nuestra investigación es evaluar el comportamiento del tratamiento con vacunas antialérgicas en el departamento de alergología del hospital universitario Manuel Ascunce Domenech.

MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo con el objetivo de evaluar el comportamiento del tratamiento con vacunas antialérgicas en el servicio de alergología del hospital universitario Manuel Ascunce Domenech de la provincia de Camagüey. Constituyeron el universo de estudio los 150 pacientes atendidos en este laboratorio en el período seleccionado, la muestra se constituyó por 100 pacientes que sólo hicieron el cambio de vacunas y cumplieron con los criterios de inclusión.

Criterios de inclusión

- 1-Paciente atendido en este servicio alergológico.
- 2-Portador de enfermedad alergológica.
- 3-Edad comprendida entre 18 y 50 años.
- 4-Pacientes de ambos sexos.
- 5-Pacientes que expresaron el consentimiento de participar en el estudio.

Criterios de exclusión

- 1-Paciente de otro servicio de salud.
- 2-Paciente con diagnóstico de otras enfermedades no alergológicas.
- 3-Se realizó el cambio de vacunas por otra persona que no fue el paciente.

El universo de estudio lo constiuyó los 150 pacientes los que regularmente acudieron al servicio de Alergología. Constituyeron la muestra del estudio 100 pacientes alérgicos de los 150 que acudieron a la Consulta Externa del Servicio de Alergología y hacían cambio de vacunas desde el 14 de enero de 2009 al 10 de febrero de 2009, entre 18 y 50 años de edad, de ambos sexos, los cuales se seleccionaron por muestreo simple aleatorio.

El diagnóstico de enfermedad alergológica se estableció mediante criterios clínicos. Para fines del estudio, se encuestaron todos los pacientes que llegaron en ese periodo al departamento.

Se aplicó una encuesta diseñada para medir la situación de su tratamiento con vacunas según pauta utilizadas hasta ese momento. Para la obtención del dato primario se utilizó un cuestionario, el que permitió caracterizar los pacientes. El procesamiento de la información incluyó el cálculo de medidas de resumen para variables cualitativas (frecuencias absolutas y porcentajes).

El cuestionario constó de diez preguntas. Se interrogó sobre reacciones adversas y su reporte en la hoja de inmunoterapia. Se utilizaron extractos de ácaros del Biocen donde la

potencia se expresa en unidades biológicas (BU) 10 000BU/ml, el resto de los extractos estaban estandarizados en peso/ volumen y en UNP.

Las reacciones locales se consideraron referidas y constatadas en el sitio de la inyección y reacciones sistémicas, las que se manifestaron con signos y síntomas generalizados lejos del sitio de la inyección y antes de los 30min de transcurrido el tiempo de puesta, siempre subcutánea con antígenos de tratamiento y sin previa medicación

La información obtenida se almacenó en una base de datos confeccionada mediante el programa Excel del Office XP. El procesamiento de la información incluyó el cálculo de medidas descriptivas para variables cualitativas como las frecuencias absolutas y porcentajes.

El procesamiento de la información se realizó mediante el paquete estadístico SPSS versión 6.0 para Windows.

Vacunas en esquema convencional

Productos: en nuestro medio se estandariza en peso/volumen y UNP según la cantidad de producto utilizado así se utilizan hongos anemófilos, polvo, pólenes en esquema de dos veces por semana por vía subcutánea en un esquema de incremento de dosis con inyecciones desde 0.1 décimas hasta 0.9 décimas en cuatro diluciones y mantenimiento en 0.5 décimas semanal.

Vacunas en esquema modificado

Productos

BIOCEN cuenta con los siguientes extractos alergénicos estandarizados, registrados como vacunas terapéuticas para el tratamiento de asma leve o moderada:

1. VALERGEN-DP: ácaro Dermatophagoides pteronyssinus
2. VALERGEN-BT: ácaro Blomia tropicalis
3. VALERGEN-DS: ácaro Dermatophagoides siboney

Inmunoterapia

- 20 000 UB/mL
- 2000 UB/mL
- 200 UB/mL
- 20 UB/mL

Para uso terapéutico: las vacunas se suministrarán por vía subcutánea en un esquema de incremento de dosis, con inyecciones semanales durante las primeras 13 semanas y una fase de mantenimiento con inyecciones mensuales.

RESULTADOS

Se aplicaron un total de 100 cuestionarios. De los encuestados, el 73 % fueron aplicados a mujeres y 27 % a hombres. Estuvieron en régimen de esquema convencional 73 pacientes y 27 en régimen de esquema modificado. Sólo dos pacientes del estudio no tuvieron dentro de su fórmula de vacuna ácaros. De la totalidad de pacientes se reportaron reacciones adversas en 17 % de los pacientes. Estas reacciones fueron en edades comprendidas entre 18-42 años. En 30 días de cambios de vacunas se constató que 50 pacientes del sexo femenino utilizan esquema convencional y 23 pacientes esquema modificado, en caso del sexo masculino 23 utilizan esquema convencional y 4 esquema modificado. (Tabla 1)

Tabla 1. Esquema utilizado para inmunoterapia y su distribución según sexo y edad

Inmunoterapia	Sexo				Total	%
	Femenino	%	Masculino	%		
Convencional	50	68,5	23	85,2	73	73,0
Modificado	23	31,5	4	14,8	27	27,0
Total	73	100	27	100	100	100

En la inmunoterapia específica se utilizaron ácaros en su composición, 71 pacientes en esquema convencional y 27 en esquema modificado, siempre alérgenos intactos, dos pacientes tenían polen solamente en su indicación. (Tabla 2)

Tabla 2. Extractos que se emplearon para vacunas y esquemas

Extractos	Convencional	%	Modificado	%	Total	%
Hongos más ácaros	32	43,8	3	10,7	35	35
Polvo más ácaros	8	11			8	8
Ácaros	29	40	24	89,3	53	53
Polen más ácaros	2	2,6			2	2
Polen	2	2,6			2	2
Total	73	100	27	100	100	100

Al 10 % de los pacientes se le refirieron enfermedades alérgicas como asma, rinitis y conjuntivitis, con reacciones locales de ronchas y eritemas en el sitio de la inyección, el 7 % de estos pacientes utilizaron las vacunas en esquema convencional y el 3 % en esquema

modificado, válido recalcar que en todos estos esquemas se utilizaron ácaros en la composición de su vacuna. (Tabla 3)

Tabla 3. Comportamiento de las reacciones locales según enfermedad y esquema utilizado

Enfermedad	Convencional	%	Modificado	%	Total	%
Asma	3	42,8			3	30
Rinitis			1	33,4	1	10
Conjuntivitis	3	42,8	2	66,6	5	50
Asma más rinitis	1	14,4			1	10
Total	7	100	3	100	10	100

p=0.823755

El 7 % de los pacientes tuvieron reacciones sistémicas con exacerbación de su enfermedad alérgica, estas manifestaciones se consideraron de ligera a moderada, los síntomas se detectaron con el uso del esquema convencional en cinco pacientes y con el uso del esquema modificado a dos pacientes, todas las vacunas en su composición presentaron ácaros. (Tabla 4)

Tabla 4. Comportamiento de las reacciones sistémicas según enfermedad y esquema utilizado

Enfermedad	Convencional	%	Modificado	%	Total	%
Asma	3	60	1	50	4	57,1
Rinitis	2	40	1		2	28,6
Conjuntivitis	0		1	50	1	14,3
Total	5	100	2	100	7	100

p=0.688027

Todas las reacciones locales en los pacientes de estudio tienen en la composición de su vacuna ácaros, de ellas seis ocurrieron en un periodo de hasta cuatro semanas de tratamiento. Aquí llama la atención que las reacciones sistémicas con inmunoterapia inyectada tienen extractos de ácaros estandarizados y es de señalar que no hubo reacción sistémica fatal y todos remiten con tratamiento sintomático ambulatorio.

Las reacciones graves aparecen antes de los 30min, es por ello que la indicación de permanecer este tiempo bajo control médico tras la aplicación de inmunoterapia es de suma importancia. (Tabla 5)

Tabla 5. Reacciones adversas a vacunas con ácaros en su composición y su relación con el tiempo de tratamiento

Reacción adversa	Hasta cuatro semanas de tratamiento	%	Cinco semanas de tratamiento y más	%	Total	%
Local	6	60	4	57,1	10	58,8
Sistémica	4	40	3	42,9	7	41,2
Total	10	100	7	100	17	100

DISCUSIÓN

A nivel mundial se realizan estudios que utilizan en sus laboratorios alérgenos intactos y alérgenos tratados.^{11, 12}

La inmunoterapia específica con alérgenos demuestra efectividad en estudios realizados rigurosamente, controlados a doble ciego con placebo, tanto en niños como en adultos de cualquier edad y sexo.¹³

Múltiples ensayos corroboran la sensibilización cutánea y participación de la IgE en las enfermedades alérgicas, así como la actividad de los ácaros del polvo doméstico, por lo que su utilización en test cutáneos y vacunas en los pacientes afectos de enfermedades alérgicas está justificada.¹⁴⁻⁶

A través de los diferentes ensayos inmunobioquímicos, primero en la piel y luego como terapéutica, se han ido estandarizando los extractos y estableciendo los límites para la vacunación y mejoría de los pacientes, para marcar pautas que mejoren la calidad de vida del enfermo y disminuyan los riesgos que aunque no se describen reacciones significativas, existen reacciones locales que limitan el uso de las vacunas, donde las vías tradicionales (aunque poco publicadas) las más proclives a dar manifestaciones adversas.¹⁷⁻⁹

Otros estudios ponen en evidencia, cómo los pacientes alérgicos tratados con inmunoterapia presentan mejoría en su calidad de vida.^{1, 20}

Existen varios tipos de reacciones, tanto sistémicas como locales que pueden ocurrir con la inmunoterapia de alérgenos. Los pacientes con asma tienden a presentar reacciones bronquiales más graves que los no asmáticos. Las reacciones locales importantes no siempre predicen el inicio de una reacción sistémica mayor. Se calcula que mueren entre tres a cinco personas al año en Estados Unidos por causas relacionadas con la inmunoterapia. Los factores de riesgo para muerte en relación con inmunoterapia son el

asma mal controlada, el uso de beta-bloqueadores, errores en la dosificación, vacunas con altas dosis de alérgeno o pacientes hipersensibles al alérgeno. La mayoría de las reacciones sistémicas son leves y ocurren en los primeros 30min tras la inyección de la vacuna, por ello se recomienda al paciente que si recibe inmunoterapia lo haga en un centro donde exista un equipo de reanimación y un médico disponible debiendo permanecer el paciente en el centro durante al menos media hora. En cualquier caso, estas reacciones no son frecuentes. En una revisión de la clínica Mayo encontraron reacciones sistémicas en solo el 0,137 % de 79593 inyecciones en diez años y en ninguna hubo muerte.²

Ningún esquema terapéutico está exento de riesgo. Una revisión realizada en Estados Unidos plantea que el 2 % de reacciones sistémicas moderadas, sólo se considera el 0,1 % como anafilaxia en esquemas de tratamiento convencionales, lo que no es significativamente mayor en esquemas más rápidos.²¹

Aunque inicialmente empírico el efecto de la inmunoterapia, hoy se reconocen las ventajas al reducir la sensibilización y al disminuir la utilización de medicamentos, pues se observa modificado el curso de la enfermedad, siempre con una vacuna segura y con riesgos que no difieren de la farmacopea habitual.²²⁻⁴

La incidencia de estos riesgos publicados en un informe de la Academia Americana de Alergia e Inmunología (AAACI) refieren reacciones sistémicas 1,37 de cada 1000 inyecciones, y la mortalidad es de 0,6692 por millón de dosis administradas. La importancia o el riesgo comparado con otros tratamientos se pueden hacer con la inyección de antibióticos betalactámicos en los que el riesgo de mortalidad es de 0.4 a 7,5 por millón de dosis administradas, lo que depende de estudios. Con los contrastes de yodo de baja densidad de uso moderno el riesgo de mortalidad es de uno por cada 169.000 procedimientos.²⁴

Estudios en Noruega refieren poca utilización de las ventajas de la vacunación en tratamientos alergológicos a pesar de las escasas reacciones diagnosticadas con el uso de la misma en regímenes de tratamiento convencional.²⁵

La regulación celular con el uso de la vacuna es notable, pues los avances en inmunoterapia específica con métodos novedosos es una ventaja terapéutica para el paciente.^{26, 27}

Los factores de riesgo para la inmunoterapia deben ser analizados por el médico alergólogo y siempre de manera individual para así considerar un tratamiento que cumpla requisitos indispensables para cada paciente.

Por lo tanto, se puede decir que es evaluable el uso de vacunas en pacientes alérgicos. En Cuba se trabaja en clínica con extractos estandarizados y registrados con seguridad y

eficacia probada: *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides siboney* y *Blomia tropicalis*.²⁸

En nuestro trabajo todas las reacciones presentaron en las vacunas ácaros en su composición independiente de la pauta utilizada y tuvieron evolución y remisión rápida, lo que permitió la continuidad de la vacunación.

La vacunación es el único tratamiento capaz de modificar la historia natural de la enfermedad, por ejemplo, evita la instauración de asma en pacientes con rinitis, y previene el desarrollo de nuevas sensibilizaciones. Es también por estos motivos, y no únicamente por el alivio sintomático de la enfermedad, por lo que el tratamiento inmunoterápico debe valorarse en el paciente alérgico. La decisión de inicio de inmunoterapia se hará en base al análisis previo y particular de cada paciente.^{29, 30}

No existe un período de tiempo definido para mantener el tratamiento, aunque suele recomendarse como tiempo óptimo de tres a cinco años para asegurarse la obtención de los máximos beneficios. Una duración inferior a los tres años se asocia a un mayor índice de recaídas. Antes del primer año de tratamiento ya se pueden observar los efectos positivos de la inmunoterapia.

El abandono de la IT se estima entre el 10% y 34% y hasta un 50% de los pacientes no cumplen el tratamiento debido a sus efectos adversos o la adherencia al tratamiento independientemente de la enfermedad alérgica presente.²⁹⁻³¹

Las ventajas de la inmunoterapia como tratamiento específico ya son una realidad, por tanto nuestro trabajo debe ir encaminado a él, cuando ya se haya individualizado cada paciente.^{32, 33}

Es un hecho la necesidad de avanzar en el cambio de extractos manufacturados hacia extractos estandarizados de referencia, que modifiquen para mejor la calidad de los mismos y es un reto los nuevos esquemas con menos reacciones adversas y el intento de ensayos nuevos que hagan menos largos los periodos de tratamiento hasta ahora necesarios.³⁴⁻³⁶

CONCLUSIONES

Se efectuaron cambios de vacunas en el servicio de Alergología del Hospital Universitario para diferentes enfermedades de causas alergológicas con alérgenos procesados en el departamento y de producción nacional. Fue mayoritario el uso de esquema convencional.

La mayoría de los extractos utilizaron ácaros en su composición. Todas las reacciones adversas utilizaron vacuna con ácaros en su composición. No existió reacción adversa sistémica fatal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102(4):558-62.
2. Villa JR. Inmunoterapia en el asma. ¿Tiene algún papel?. *An Esp Pediatr* 2002;56(12):S12-6.
3. *Tango D*. La inmunoterapia oral con alérgenos ayuda a controlar el asma. *Health Day* [serie en Internet]. 2008 Mar [citado 17 Jul 2008]: [aprox. 7 p.] Disponible en: <http://www.diariosalud.net/content/view/7673/413/>
4. Lizaso MT, García BE, Gómez B, Zabalegui A, Rodríguez MJ, Tabar AI. Tratamiento de la alergia a hongos. *An Sis San Navarra* 2003;26(2):1. Disponible en: <http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol26/sup2/suple16.html>
5. Fernández JU. Allergen immunotherapy: a practice parameter second update. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(3):525-85.
6. Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, Yacobsen L, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:251-6.
7. Abramson M, Puy R, Winer J. Immunotherapy in asthma: an updated systematic review. *Allergy* 1999;54:1022-41.
8. Moreno C, Cuesta-Herranz J, Fernandez-Tavora L, Alvarez-Cuesta E. Immunotherapy safety: a prospective multi-centric monitoring study of biologically standardized therapeutic vaccines for allergic diseases. *Clin Exp Allergy* 2004;34(4):527-31.
9. Wilson DR, Torres LM, Durham SR. Inmunoterapia sublingual para la rinitis alérgica. *J Laryngol Otol* 2007;4:1. Disponible en: <http://www.cochrane.org/reviews/es/ab002893.html>
10. Kim DS, Drake-Lee AB. Allergen immunotherapy. *J Laryngol Otol* 2003;117(12):940-5.
11. Lund L, Henmar H, Würtzen PA, Lund G, Hjortskov N, Larsen JN. Comparison of allergenicity and immunogenic of an intact allergen vaccine and commercially available allergoid products for birch pollen immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2007;37(4):564-71.

12. O'Hehir RE, Sandrini A, Anderson GP, Rolland JM. Sublingual allergen immunotherapy: immunological mechanisms and prospects for refined vaccine preparation. *Curr Med Chem* 2007;14(21):2235-44.
13. Adkinson NF, Eggleston PA. A controlled trial of immunotherapy for asthma in allergic children. *N Eng J Med* 1997;336:433-8.
14. Batard T, Hrabina A, Bi XZ, Chabre H, Lemoine P, Couret MN. Production and proteomic characterization of pharmaceutical-grade dermatophagoides pteronyssinus and Dermatophagoides farinae extracts for allergy vaccines. *Int Arch Allergy Immunol* 2006;140(4):295-305.
15. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Is allergen specific immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Respir Care Med* 1995;151:969-74.
17. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen specific immunotherapy for asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1998;4:1. Disponible en: <http://www.cochrane.org/reviews/en/ab001186.html>
18. Slater JE. Characterization of allergen extracts. *Dev Biol J* 2005;122:145-52.
19. Casanovas M, Fernández CE, Alamar R, Basomba A. Comparative study of tolerance between unmodified and high doses of chemically modified allergen vaccines of dermatophagoides pteronyssinus. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 137(3):211-8.
20. Just J, Goudard E, Grimfeld A. Past and future of allergen immunotherapy. *Arch Pediatr* 2004; 2:S74-9.
21. Lasa E, Garrido S, Arroabarren E, Anda M, Ollo B, Tabar AI. Inmunoterapia local. *Anales* 2003; 26(2):2.
22. Smits WL, Giese JK, Letz KL, Inglefield JT, Schlie AR. Safety of rush immunotherapy using a modified schedule: a cumulative experience of 893 patients receiving multiple aeroallergens. *Allergy Asthma Proc* 2007;28(3):305-12.
23. Czarnecka OM, Silny W. Specific immunotherapy in atopic dermatitis. *Acta Dermatovenerol Croat* 2006;14(1):52-9.
24. Regione Veneto Study Group. Effect of specific immunotherapy added to pharmacologic treatment and allergen avoidance in asthmatic patients allergic to house dust mite. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(4):643-9.
25. Smith CS. Allergen immunotherapy practice parameter update. *J Ky Med Assoc.* 2004; 102(2):53-6.
26. Oymar K. Allergy vaccination in Norway. *Tidsskr Laegeforen* 2007; 127(8):1036-8.

27. Tonnel AB. Specific immunotherapy and therapeutic strategies in allergic diseases. What's new? Bull Acad Natl Med 2005;189(7):1475-87.
28. Cingi C, Aynaci S, Cakli H, Cingi E, Ozüdogru E. Efficacy of long-term sublingual-oral immunotherapy in allergic rhinitis. Acta Otorhinolaryngol Ital 2005;25(4):214-9.
29. Labrada A, Facenda E, Castro RL, Fernández B. State of the art in developing allergen vaccines in Cuba: prospects of novel adjuvanted vaccines. Vaccine 2006;24(2):36.
30. Gómez V, Flores S, Orea S, López T, Jiménez S. Inocuidad y eficacia de la inmunoterapia sublingual específica en pacientes con asma y alergia a dermatophagoides pteronyssinus. Rev Alerg Mex 2005;52(6):231-6.
31. Malling HJ. Is sublingual immunotherapy clinically effective?. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2002;(2):523-31.
32. Canonica GW, Passalacqua G. Noninjection routes for immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2003;(111):437-48.
33. Paniagua MJ, Bosque M, Asensio O, Larramona H, Marco MT. Inmunoterapia con un extracto de ácaros en niños menores de cinco años. Allergol Immunopathol 2002;30(1):20-4.
34. Valero A. Are environmental controls effective for house-dust-mite allergies?. Arch Bronconeumol 2004;(40):389-91.
35. Esch RE. Evaluation of allergen vaccine potency. Curr Allergy Asthma Rep 2006;6(5):402-6.
36. Cramer R. Allergy diagnosis, allergen repertoires, and their implications for allergen-specific immunotherapy. Immunol Allergy Clin North Am 2006;26(2):179-89.
37. Avila CL, Lerma Ortiz L. Reacciones adversas a la inmunoterapia en pacientes pediátricos. Rev Alergia México 2003;50(5):182-6.

Recibido: 8 de mayo de 2009

Aprobado: 20 de enero de 2010

Dra. María Morales Menéndez. Especialista de II Grado en Alergología. Profesor Auxiliar. Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech. Camagüey, Cuba. *E-mail:* mmmorales@finlay.cmw.sld.cu

