

Safety of subcutaneous immunotherapy with tyrosine-adsorbed house dust mite extracts in patients with allergic disease

Seguridad de la inmunoterapia subcutánea con extractos tirosinados de ácaros de polvo doméstico en pacientes con enfermedad alérgica

Mónica María Molina-Sáenz,¹ Ana María Villa-Arango,¹ Ricardo Cardona-Villa¹

Abstract

Background: In spite of allergen-specific immunotherapy (SIT) multiple benefits, its use is restricted in some countries owing to concerns about severe adverse reactions.

Objective: To evaluate systemic adverse reactions in patients with atopic dermatitis, allergic asthma, allergic rhinitis and allergic conjunctivitis who received subcutaneous immunotherapy with tyrosine-adsorbed *Dermatophagoides* and *Glycyphagoides* dust mites extracts.

Methods: Retrospective study of the 2010-2015-period that included 773 patients diagnosed with IgE-mediated diseases, where the safety of allergen-specific immunotherapy was described according to the World Organization of Allergy subcutaneous immunotherapy-induced systemic reactions classification system.

Results: 79.7 % of patients had rhinitis, 54.9 % asthma, 34.5 % conjunctivitis and 16.4 % atopic dermatitis. Out of 12,546 tyrosine-adsorbed extract doses, 45 systemic reactions were recorded: 12 were grade 1 (30 %), 27 grade 2 (67.5 %) and 1 was grade 3 (2.5 %); the reaction rate was 0.35 per 100 administered injections, for an incidence rate of 5.8 %. No fatal reactions occurred.

Conclusion: The frequency of systemic reactions with subcutaneous immunotherapy with *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Blomia tropicalis* tyrosine-adsorbed extracts was similar to that reported with other extracts.

Keywords: Dermatophagoides; Immunotherapy; Allergy; Respiratory disease

Este artículo debe citarse como: Molina-Sáenz MM, Villa-Arango AM, Cardona R. Seguridad de la inmunoterapia subcutánea con extractos tirosinados de ácaros de polvo doméstico en pacientes con enfermedad alérgica. Rev Alerg Mex. 2017;64(1):52-65

¹Universidad de Antioquia, IPS Universitaria, Servicio Alergología Clínica. Grupo de Alergología Clínica y Experimental. Medellín, Colombia

Correspondencia: Ricardo Cardona-Villa. rcv2016udea@gmail.com

Recibido: 2016-10-18

Aceptado: 2016-10-31



Resumen

Antecedentes: Pese a los múltiples beneficios de la inmunoterapia alérgeno-específica, en algunos países se restringe su uso por temor a las reacciones adversas severas.

Objetivo: Evaluar las reacciones sistémicas adversas en pacientes con dermatitis atópica, asma, rinitis y conjuntivitis alérgicas, que recibieron inmunoterapia subcutánea con extractos tirosinados para ácaros *Dermatophagoides* y *Glycyphagoides*.

Métodos: Estudio retrospectivo del periodo 2010-2015 en el que se incluyó a 773 pacientes con diagnóstico de enfermedades mediadas por IgE. Se describió la seguridad de la inmunoterapia alérgeno-específica conforme al sistema de clasificación de las reacciones sistémicas con inmunoterapias subcutánea de la Organización Mundial de Alergias.

Resultados: 79.7 % de los pacientes presentó rinitis, 54.9 % asma, 34.5 % conjuntivitis y 16.4 % dermatitis atópica. De 12 546 dosis subcutánea con extractos tirosinados se registraron 45 reacciones sistémicas: 12 grado 1 (30 %), 27 de grado 2 (67.5 %) y 1 grado 3 (2.5 %); la tasa de reacción fue de 0.35 por cada 100 inyecciones administradas, que representó una incidencia de 5.8 %. No se registraron reacciones fatales.

Conclusión: Con la inmunoterapia subcutánea con extractos tirosinados de *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Blomia tropicalis* se presentó una frecuencia de reacciones sistémicas similar a la informada con otros extractos.

Palabras clave: Dermatophagoides; Inmunoterapia; Alergia; Enfermedad respiratoria

Abreviaturas y siglas

ARIA, Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma

EAACI, European Academy of Allergy and Clinical Immunology

FEV1, volumen espiratorio forzado en 1 segundo

GINA, Global Initiative for Asthma

GML, modelo lineal generalizado

IgA, inmunoglobulina A

IgE, inmunoglobulina E

IgG4, inmunoglobulina G4

IL10, interleucina 10

ITE, inmunoterapia

OMS, Organización Mundial de la Salud

RI, rango intercuartílico

RR, riesgo relativo

TGF, factor de crecimiento transformante

TU, transducing units

Antecedentes

La alergia es una respuesta inmunitaria anómala, generalmente causada por una excesiva producción de inmunoglobulina E (IgE) como respuesta a antígenos ambientales o alérgenos.¹ Se estima que de 30 a 40 % de la población mundial padece una o más enfermedades alérgicas,² sin embargo, la comparabilidad de los estudios de prevalencia es baja debido a la aplicación de diversas metodologías para el diagnóstico y la definición de la enfermedad, lo que puede explicar las variaciones en los estimadores registrados.³

Algunos estudios informan aumento de la prevalencia de las enfermedades alérgicas en el mundo. Esta tendencia es mayor en los países en desarrollo como Colombia, donde en 2010 se registró un in-

cremento de la prevalencia de síntomas que alcanzó 12 % para el asma y 32 % para rinitis alérgica en comparación con las prevalencias de 1994: 10 y 23 %, respectivamente.^{4,5}

Yepes Núñez y colaboradores evaluaron por primera vez en Colombia los beneficios inducidos por la inmunoterapia subcutánea para ácaros de polvo en la calidad de vida de 76 pacientes con rinitis alérgica y asma, por medio de los cuestionarios Kidscreen-27 y SF-36: la inmunoterapia subcutánea fue bien tolerada e influyó positivamente en la calidad de vida de personas con rinitis alérgica y asma sensibilizadas a los ácaros de polvo.⁶ A pesar de lo anterior, en Colombia y América Latina el conocimiento respecto al impacto en la calidad de vida y

el bienestar socioeconómico de los individuos y de sus familias a causa de las enfermedades alérgicas es limitado.²

Tradicionalmente, los tratamientos para las enfermedades alérgicas se basan en la prescripción de medicamentos que tienen como objetivo el control de los procesos inflamatorios o fisiológicos involucrados en la respuesta de la alergia, que logran mejorar los síntomas, evitar recaídas y exacerbaciones y mejorar la calidad de vida de los pacientes.^{7,8} A pesar de esto, los fármacos de uso más frecuente como los antihistamínicos, corticosteroides e inhibidores de la calcineurina no han mostrado cambiar el curso clínico de la enfermedad.^{7,8} Durante las últimas décadas se han desarrollado nuevas opciones terapéuticas como la inmunoterapia (ITE), que consiste en cualquier tipo de tratamiento que actúe sobre el sistema inmunológico, por ejemplo, las vacunas antialérgicas o vacunas con extractos alérgicos.⁸

En la actualidad, la ITE subcutánea con alérgenos es la única que tiene como objetivo modular la respuesta inmune alérgica produciendo un cambio significativo en el curso clínico de la enfermedad.^{9,10,11,12} Al parecer, el impacto es mayor si la ITE se inicia en edades tempranas. Sánchez y colaboradores, en 64 pacientes con asma alérgica, compararon el efecto de la inmunoterapia en reducir el número de exacerbaciones y el requerimiento de esteroides y betaagonistas; encontraron un mayor impacto cuando la ITE se inició en pacientes menores de 14 años monosensibilizados.¹¹

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la ITE como un tratamiento con alérgenos que consiste en la administración oral o subcutánea a un sujeto alérgico, de cantidades gradualmente crecientes del extracto alérgico al cual se encuentra sensibilizado, con el objetivo de disminuir la sintomatología causada por la exposición al alérgeno implicado y la prevención de sensibilizaciones adicionales o el empeoramiento de la enfermedad subyacente.^{9,13} Actualmente se le atribuyen cambios en la respuesta inmune, tanto inmediatos como tardíos, y la acción sobre mecanismos humorales y celulares involucrados en la respuesta alérgica.¹⁴ Entre estos cambios se encuentran los siguientes:¹⁵

- *Modulación de la respuesta de anticuerpos alérgico-específicos:* Se presenta aumento inicial de la IgE sérica seguido de disminución gradual con

el paso de meses o años de tratamiento. Además, se produce aumento de la inmunoglobulina G4 (IgG4) y de la inmunoglobulina A (IgA) específica, que captan los alérgenos antes que entren en contacto con la IgE unida a células efectoras, impidiendo que basófilos y mastocitos se activen; igualmente dificultan la presentación a linfocitos T por parte de las células presentadoras de antígeno, al competir con ellas.^{15,16}

- *Disminución en el reclutamiento y activación de células proinflamatorias:* La ITE aumenta la producción de IL10 y de células T reguladoras que modulan de forma eficiente el umbral de activación de mastocitos y basófilos, disminuyendo la liberación de histamina mediada por IgE. La IL10 regula la función y la actividad de eosinófilos y suprime la producción de IL5 por parte de las células T.¹⁷
- *Cambios en el patrón de respuesta de las células T alérgico-específicas:* En los últimos años se han descrito nuevas células T diferentes a las T *helper*, que han sido denominadas células T reguladoras y tienen la capacidad de modificar a la baja la respuesta Th1 y Th2 por medio del factor de crecimiento transformante (TGF) y la producción de IL10.¹⁸ Parecen estar implicadas en la respuesta inmunológica de los pacientes que reciben inmunoterapia subcutánea, pero no en quienes reciben inmunoterapia sublingual.¹⁹

La ITE aplicada por vía subcutánea debe administrarse en dosis seriadas, crecientes y semanales, según una pauta preestablecida por el fabricante o por el alergólogo (fase de iniciación), hasta llegar a la dosis máxima, que se repite de forma mensual (fase de mantenimiento).²⁰ Los principales inconvenientes son la necesidad de asistir recurrentemente a un servicio especializado para la administración de la ITE y el mayor riesgo de reacciones adversas de tipo sistémico.²⁰

La ITE por vía sublingual es administrada en gotas, al principio en el consultorio y después se prescribe de forma domiciliaria diariamente.¹⁴ Esta modalidad ha mostrado un menor riesgo de reacciones sistémicas aun cuando su administración requiere entre 50 y 100 veces las concentraciones necesarias por vía subcutánea.¹⁹

Como consideración general, los mecanismos por los cuales actúa la ITE subcutánea y sublingual

son similares; sin embargo, al parecer, en la subcutánea la respuesta humoral es mayor que en la ruta sublingual, mientras que en esta última predomina la anergia celular. Las diferencias parecen estar relacionadas con el sitio de aplicación.^{21,22}

La eficacia de la ITE con extractos alérgicos (granos de polen, hongos, alérgenos de animales, ácaros, himenópteros y cucarachas) para la disminución de síntomas, recaídas, complicaciones y la mejoría de la calidad de vida se ha comprobado en ensayos clínicos controlados en pacientes con asma, conjuntivitis y rinitis alérgica,^{12,23} por lo tanto, esta modalidad terapéutica es reconocida y aprobada por varias organizaciones internacionales especialistas en la materia (OMS, Global Initiative for Asthma [GINA], Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma [ARIA], European Academy of Allergy and Clinical Immunology [EAACI], Tercer Consenso Internacional Pediátrico), que señalan su seguridad en niños y adultos.^{9,24,25,26,28,29}

A pesar de los múltiples beneficios de la ITE, la seguridad es uno de los temas que despierta mayor temor en cuanto a su implementación, debido a la posibilidad de reacciones severas o complicaciones mayores, entre las que puede mencionarse la anafilaxia como la de mayor riesgo.^{30,31} En la literatura mundial se informa una tasa de reacciones sistémicas por inyección de aproximadamente 0.2 % (0.026 a 0.37 %) en Estados Unidos y 0.01 a 0.3 % en Europa,^{30,31} así como cifras de incidencia de reacciones adversas mortales de 1 por cada 1.5 a 2.5 millones de dosis.³¹ Se han identificado algunos factores de riesgo para presentar dichas reacciones: tener asma no controlada, reacciones sistémicas previas, falta de supervisión médica durante la aplicación, uso simultáneo de medicamentos bloqueadores de los receptores betaadrenérgicos, embarazo, niveles de triptasa sérica basal elevada y enfermedades cardíacas o pulmonares.³²

Entre las reacciones adversas descritas para la ITE se encuentran principalmente las locales que dependen del tipo de extracto aplicado, la dosis administrada y otros factores no controlables como el tipo de piel del paciente.²² Las reacciones locales consisten en prurito, rubor, ardor, edema, calor local o nódulos en la zona de inyección. Entre las reacciones sistémicas están la urticaria, el angioedema, las crisis asmáticas y la anafilaxia, entre otras.⁹ Por esta razón, es importante reconocer los signos y síntomas de forma temprana, ade-

más de administrar la ITE en el lugar adecuado, con un diagnóstico acertado y a la dosis indicada.¹⁸

El objetivo de este estudio fue evaluar la frecuencia de las reacciones sistémicas adversas y su relación con la edad, el sexo, diagnóstico y tipo de extracto de ITE administrado, en una cohorte de pacientes con diagnóstico de dermatitis atópica, asma, rinitis y conjuntivitis alérgicas, que recibieron ITE subcutánea con extractos tirosinados de *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Blomia tropicalis*, extractos que adicionan L-tirosina como adyuvantes *depot* para prolongar la liberación de alérgeno.

Métodos

Se analizó una cohorte retrospectiva de pacientes atendidos entre 2007 y 2015 en el servicio de alergología clínica de una institución prestadora de servicios de salud de la Universidad de Antioquia IPS Universitaria, en Medellín, Colombia. El estudio fue aprobado por el comité de ética de esa institución y se cumplió con los criterios de la Declaración de Helsinki en su versión de 2013, así como con la normatividad colombiana vigente. Dado que el estudio comprendió la revisión de bases de datos secundarias, no se requirió de consentimiento informado de los usuarios.

Se eligió a pacientes con diagnóstico confirmado por médico alergólogo de al menos una de las siguientes condiciones: asma alérgica, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica o dermatitis atópica, y que como indicación recibieron tratamiento supervisado con ITE. Este consistía en la aplicación de la vacuna comercial Tyrovac™ (Tyrosin, Laboratorios Allergy Therapeutics, Subcutánea, Reino Unido) del extracto alérgico de ácaros de polvo doméstico.

La administración de la ITE se realizó con una dosis inicial de un frasco (260 TU/0.5 mL) dividido en dos fracciones, con intermedio de 30 minutos para la aplicación; en los individuos menores de 18 años la dosis fue de 0.2 mL y 0.2 mL y para mayores de esa edad, de 0.2 mL y 0.3 mL, repitiendo la dosis a los 8 días y continuando con dosis mensuales de mantenimiento de 0.4 mL y 0.5 mL, respectivamente. Ningún paciente debió recibir medicamentos (antihistamínicos o corticosteroides) previamente, con el fin de evitar reacciones adversas. Las inyecciones se administraron por vía subcutánea con jeringas de insulina, en la parte superior del brazo, intercalando los lados derecho e izquierdo en cada dosis.

Los pacientes con diagnóstico de asma fueron vigilados después de la aplicación durante al menos 60 minutos y los restantes con otras enfermedades alérgicas, durante 30 minutos. Si un paciente presentaba una reacción adversa sistémica inmediata era evaluado por el médico alergólogo a cargo, quien clasificaba la reacción según los criterios de clasi-

ficación de las reacciones sistémicas a la inmunoterapia de la OMS (Cuadro 1) e indicaba el manejo correspondiente. Se instruyó al paciente y a sus acompañantes para la identificación de reacciones adversas tardías, en cuyo caso debían asistir al servicio de urgencias e informar al servicio de alergología clínica.

Cuadro 1. Sistema de clasificación de las reacciones sistémicas con inmunoterapia subcutánea según la Organización Mundial de Alergias

Grados de la reacción				
1	2	3	4	5
Signos o síntomas de un sistema	Signos o síntomas de un sistema	Respiratorio inferior	Respiratorio superior o inferior	Muerte
<p>Cutáneo Sensación de prurito, urticaria, enrojecimiento o calor localizado o angioedema de más de 2 sitios (no laríngeo, de lengua ni úvula)</p> <p>o</p> <p>Respiratorio superior Rinitis (rinorrea, estornudos, prurito nasal u obstrucción nasal) o aclaramiento/prurito faríngeo o tos percibida de origen superior, no pulmonar, tráquea o laríngeo</p> <p>o</p> <p>Conjuntival Eritema conjuntival, prurito, epifora</p> <p>o bien</p> <p>Otros Náuseas, sabor metálico, cefalea</p>	<p>Respiratorio inferior Asma: tos, sibilancias, dificultad respiratoria (ejemplo, caída del PFE < 40 % o VEF1 que responde al broncodilatador)</p> <p>o</p> <p>Gastrointestinal Cólico, vómito, diarrea</p> <p>o bien</p> <p>Otros Cólicos uterinos</p>	<p>Asma (ejemplo, caída del PFE < 40 % o VEF1 que no responde a broncodilatador)</p> <p>o</p> <p>Respiratorio alto Edema de laríngeo, lengua o úvula, con o sin estridor</p>	<p>Falla respiratoria con o sin pérdida de la conciencia</p> <p>o</p> <p>Cardiovascular Hipotensión con o sin pérdida de la conciencia</p>	
Criterio médico	Adrenalina			

La puntuación incluye un sufixo que denota el tiempo y administración de adrenalina como consecuencia de la aparición de los síntomas o signos de la reacción sistémica: a) Menor a 5 minutos; b) Entre 5 y 10 minutos; c) Entre 10 y 20 minutos; d) Mayor a 20 minutos; z) No aplicación de adrenalina. JACI 2010;125(3):569-574

Para la recolección de la información se revisó la base de datos del servicio, donde se registran las principales características sociodemográficas (edad, sexo, ciudad de residencia), clínicas (diagnósticos de alergias, reacciones adversas experimentadas, manejos no farmacológicos de las reacciones adversas, tiempo de observación) y farmacológicas (dosis de la ITE, frecuencia de administración, tipo de extracto, medicamentos para el manejo de reacciones adversas) de los sujetos que reciben ITE en la institución. Se elaboró un formato estandarizado que fue aplicado por dos médicos residentes de alergología clínica. Posteriormente se realizó la tabulación en un programa automatizado (Excel™, Microsoft en su versión para Windows), verificando los posibles errores en la digitación, la información perdida y las inconsistencias.

Los datos fueron analizados con un programa estadístico (Stata MP™, StataCorp versión 13.1 para Windows). Se realizó análisis descriptivo de las variables sociodemográficas y clínicas de los participantes, con registro de mediana, rango intercuartílico (RI), media aritmética y desviación estándar.

Para determinar la seguridad de la intervención se calculó la proporción de incidencia de reacciones adversas sistémicas con su intervalo de confianza de 95 % (IC 95 %) y la razón de reacción-inyección. Se evaluó el criterio de normalidad con la prueba de Shapiro-Wilk y después se realizó un análisis exploratorio evaluando la asociación entre la edad y el riesgo de reacción adversa sistémica con la U de Mann-Whitney para la comparación de las sumas de rangos.

La asociación con el sexo, el diagnóstico, el tipo de extracto y haber recibido más de un extracto según el riesgo de reacciones adversas se evaluó con análisis bivariado mediante la obtención de χ^2 de in-

dependencia o la prueba exacta de Fisher, así como con el cálculo de la razón de proporciones de incidencia (riesgo relativo, RR) por medio de un modelo lineal generalizado de regresión de Poisson con varianza robusta para ajustar la RR y los IC 95 % por múltiples variables. Un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

Resultados

De una cohorte histórica del servicio de alergología se incluyeron 773 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. La edad mediana de los pacientes fue de 11 años (RI= 8); hubo una mayor proporción de mujeres. Se identificaron diferencias significativas entre la edad y el sexo: la edad fue menor en los hombres ($p < 0.0001$). El diagnóstico más frecuente fue rinitis alérgica, seguido de asma alérgica, conjuntivitis alérgica y dermatitis atópica (Cuadro 2).

Todos los pacientes fueron vacunados con ácaros de polvo doméstico, no se indicó vacunación para otra fuente distinta de alérgenos. Los extractos más usados fueron los dirigidos a la familia *Pyroglyphidae* y en menor frecuencia contra *Blomia tropicalis*. La forma más usual de tratamiento fue la combinación de dos extractos; menos de 6 % recibió uno o tres extractos (Cuadro 3). Fueron administradas 12 546 dosis de ITE, 11 773 (93.83 %) correspondientes a dosis de mantenimiento, con una mediana de dosis por paciente de 13 (RI = 15), mínimo una dosis y máximo 62.

Caracterización de las reacciones sistémicas
Se registraron 45 reacciones sistémicas, para una proporción de incidencia de 5.8 % (IC 95 %, 4.1-7.5) a la administración de la ITE subcutánea con

Cuadro 2. Características clínicas y demográficas de los pacientes

	n	%	IC 95 %
Total de pacientes	773	100	
Mujeres	395	51.1	47.6-54.6
Hombres	378	48.9	45.4-52.4
Diagnósticos			
Asma	425	54.9	51.5-58.5
Rinitis	616	79.7	76.8-82.5
Conjuntivitis	267	34.5	31.2-37.9
Dermatitis	127	16.4	13.8-19

Cuadro 3. Extractos alérgicos de las vacunas administradas a los pacientes

Extracto alérgico	n	%	IC 95 %
<i>Blomia tropicalis</i>	29	3.7	2.4-5.1
<i>Dermatophagoides farinae</i>	755	97.7	96.6-98.7
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	761	98.5	97.6-99.3
Un extracto	23	3	1.8-4.2
Dos extractos	728	94.2	92.5-95.8
Tres extractos	22	2.8	1.7-4

extractos tirosinados para ácaros del polvo doméstico, con una razón de reacción de 0.35 por cada 100 inyecciones administradas. Respecto a las alergias respiratorias, 24 pacientes tenían diagnóstico de asma alérgica (53.3 %), 37 de rinitis alérgica (82.2 %), 25 de conjuntivitis alérgica (55.6 %) y 7 de dermatitis atópica (15.6 %).

En 5 pacientes no fue posible clasificar el grado de severidad, por no contar con la caracterización de las mismas en las bases de datos secundarias; de los pacientes restantes, 12 (30 %) presentaron una reacción sistémica grado 1, 27 (67.5 %) grado 2 y 1 (2.5 %) grado 3; ninguno manifestó reacciones de mayor grado de severidad. El principal sistema comprometido fue el respiratorio, seguido por la piel, sistema ocular y sistema nervioso; en ningún caso hubo compromiso del sistema cardiovascular.

El tiempo transcurrido entre la aplicación de la dosis y la presentación de la reacción sistémica fue menor a una hora en 37 pacientes y en 3 fue tardía (Cuadro 4).

Relación de aspectos demográficos y clínicos según la reacción adversa sistémica

Al evaluar la asociación entre los diagnósticos de los pacientes y el riesgo de presentar reacción adversa, se encontró que tener conjuntivitis alérgica incremento 1.85 veces más el riesgo de presentar una reacción adversa, lo que no se presentó con otros diagnósticos. No se encontró un mayor riesgo de reacción sistémica de acuerdo con otras características sociodemográficas o clínicas (Cuadro 5).

Caracterización del manejo de las reacciones sistémicas

De los 40 pacientes que contaban con descripción de las reacciones sistémicas en bases de datos secundarias, la adrenalina fue administrada en 32 (80 %).

Una segunda dosis de adrenalina fue necesaria en 2 pacientes, debido a no respuesta a la primera dosis. Los 8 pacientes que no recibieron adrenalina presentaron una reacción sistémica grado 1. Los otros tratamientos recibidos fueron la administración de oxígeno por cánula nasal (50 %), salbutamol (47.5 %) y antihistamínicos (40 %). El tiempo de observación para todos los pacientes fue superior a una hora (Cuadro 6).

Discusión

Estudios clínicos han señalado la eficacia y bajo riesgo de reacciones adversas tras la aplicación de la ITE subcutánea.^{33,34} Pese a ello, esta alternativa terapéutica no ha alcanzado el amplio uso que se esperaría debido a las restricciones generadas por el temor a los efectos secundarios.³⁵

La seguridad de la inmunoterapia con extractos modificados ha sido demostrada en diversos estudios.^{33,34} Hernández y colaboradores evaluaron la seguridad de la ITE después de tres años en un programa de clúster, con 1837 dosis administradas a 77 pacientes con edades entre los 2 y 5 años, entre quienes se encontró solo una reacción sistémica, que equivalió a una razón de reacción de 0.1 por cada 100 inyecciones.³⁶

En el presente estudio se reportaron 12 546 dosis utilizando el esquema rush en 773 pacientes entre los 2 y 70 años de edad con enfermedad alérgica que recibieron ITE subcutánea con extractos tirosinados de ácaros del polvo doméstico; 1540 dosis correspondieron a pacientes \leq 5 años, con una razón de reacción de 0.32 por cada 100 inyecciones.

La proporción de incidencia fue de 5.8 % y la razón de reacción fue de 0.35 por cada 100 inyecciones administradas. Casanovas y colaboradores utilizaron extractos modificados con la participación de 1068 pacientes con diagnóstico de rinoconjuntivitis

Cuadro 4. Caracterización de los pacientes con reacciones sistémicas (n = 45)

		n	%	IC 95 %
Sexo	Femenino	27	60	45.1-74.9
	Masculino	18	40	25.1-54.9
Diagnósticos	Asma	24	53.3	38.2-68.5
	Rinitis	37	82.2	70.6-93.8
	Conjuntivitis	25	55.6	40.5-70.7
	Dermatitis	7	15.6	4.5-26.6
Extractos	<i>Blomia tropicalis</i>	5	11.1	1.6-20.7
	<i>Dermatophagoides farinae</i>	43	95.6	84.9-99.5
	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	43	95.6	84.9-99.5
	Un extracto	2	4.4	0.5-15.2
	Dos extractos	40	88.9	75.9-96.3
	Tres extractos	3	6.7	1.4-18.3
Grado de la reacción	1	12	30.0	15.2-44.8
	2	27	67.5	52.3-82.7
	3	1	2.5	0.06-13.2
Sistema comprometido en la reacción	Respiratorio superior	36	90.0	80.3-99.7
	Respiratorio inferior	32	80.0	67.0-93.0
	Cutáneo	11	27.5	13.0-42.0
	Ocular	9	22.5	9.0-36.0
	Nervioso central	4	10.0	0.2-19.7
Tiempo entre aplicación de dosis y reacción	< 30 minutos	16	40	24.1-55.9
	30-60 minutos	21	52.5	36.3-68.7
	> 60 minutos	3	7.5	1.6-20.4

o asma sensibilizados a ácaros del polvo doméstico o granos de polen; encontraron 5 reacciones sistémicas inmediatas y 3 tardías después de la aplicación de 2136 inyecciones (0.66 % por paciente y 0.4 % por inyección).³⁷ Estos resultados muestran una reacción por inyección similar a la identificada en el presente estudio, donde se incluyeron pacientes sensibilizados únicamente a ácaros del polvo doméstico y de un solo centro de referencia.

Algunos estudios han evidenciado resultados similares: Sager y colaboradores administraron extractos de alérgenos polimerizados despigmentados a 175 pacientes, para un total de 2261 inyecciones, con una razón de 0.6 reacciones por cada 100 inyecciones;³⁸ Moreno y colaboradores evaluaron 488 pacientes tratados con extractos de alérgenos

estandarizados biológicamente para enfermedades alérgicas respiratorias, 433 pacientes completaron el estudio, para un total de 17 526 inyecciones y 50 reacciones sistémicas (0.3 reacciones por cada 100 inyecciones, 30 de grado 2 y 20 de grado 3).³⁵ Los estudios de Moreno y Sager muestran una razón de reacciones que varió de 0.3 a 0.6 por cada 100 inyecciones,^{35,38} datos similares a los obtenidos en el estudio que reportamos, donde la razón fue de 0.35 por cada 100 inyecciones. Sin embargo, la proporción de reacciones grado 2 en el presente estudio fue de 67.5 %, similar a la identificada por Moreno (60 %) y diferente en las reacciones grado 3, donde fue de 2.5 y 40 %, respectivamente.³⁵

Es importante resaltar que la administración de adrenalina fue el tratamiento de elección en las re-

Cuadro 5. Distribución de aspectos demográficos y clínicos según reacción sistémica

		Con reacción		Sin reacción		RR	RR	p cruda	p ajustada*
		n	%	n	%	(IC 95 %)	ajustado* (IC 95 %)		
Sexo	Femenino	27	60	368	50.5	1.43	1.68	0.218	0.072
	Masculino	18	40	360	49.5	(0.80-2.56)	(0.95-2.96)		
Asma	Sí	24	53.3	401	55.1	0.93	1.03	0.819	0.921
	No	21	46.7	327	44.9	(0.53-1.65)	(0.60-1.75)		
Rinitis	Sí	37	82.2	579	79.5	1.19	0.96	0.663	0.918
	No	8	17.8	149	20.5	(0.56-2.48)	(0.45-2.06)		
Conjuntivitis	Sí	25	55.6	242	33.2	2.37	2.85	0.002	< 0.001
	No	20	44.4	486	66.8	(1.34-4.18)	(1.60-5.07)		
Dermatitis atópica	Sí	7	15.6	120	16.5	0.94	0.93	0.870	0.841
	No	38	84.4	608	83.5	(0.43-2.05)	(0.44-1.94)		
Blomia tropicalis	Sí	5	11.1	24	3.3	3.21	1.89	0.022**	0.079
	No	40	88.9	704	96.7	(1.37-7.52)	(0.93-3.85)		
Extracto	1	43	95.6	707	97.1	0.66	1.47	0.639**	0.478
	> 1	2	4.4	21	2.9	(0.17-2.56)	(0.51-4.26)		

* Ajustada por edad, sexo, asma, rinitis, conjuntivitis, dermatitis, extracto de *Blomia tropicalis*, cantidad de extractos, dosis de reacción

** Prueba exacta de Fisher

acciones sistémicas grados 2 y 3. En las reacciones grado 1, fue recibida por 33 % de los pacientes; el uso de adrenalina en estos casos se deja a criterio del médico. Los datos se pueden asociar con un equipo médico adecuadamente capacitado para dar una respuesta oportuna.³⁹

En un estudio prospectivo y multicéntrico que evaluó la seguridad de la inmunoterapia subcutánea con extractos de ácaros de polvo doméstico (*Dermaphagoides pteronyssinus* o *farinae*) en 261 pacientes con enfermedad alérgica,⁴⁰ con las que se registraron 110 reacciones de las 2290 dosis administradas, de ellas solo 12 fueron sistémicas (0.5 %).⁴⁰

En otro análisis, retrospectivo observacional, efectuado en el mismo centro de referencia donde se llevó a cabo la investigación que se informa, se evaluó la presencia de reacciones adversas en pacientes que recibían inmunoterapia ultra rash con extractos polimerizados despigmentados para ácaros de polvo doméstico. Solo 8 pacientes presentaron reacciones sistémicas, que equivalieron a 0.1 % reacciones por inyección y a 1.3 % de los pacientes,⁴¹ proporciones inferiores a las del actual estudio (5,8 %). Teniendo

en cuenta que las características demográficas y la selección de los pacientes pudo ser similar, se podría considerar que la composición de los extractos desempeña un papel importante en esta diferencia. Así lo demuestran Cardona y colaboradores al evaluar la seguridad y la eficacia de la inmunoterapia contra ácaros del polvo doméstico en 292 pacientes que recibían extractos con l-tirosina;⁴² Encontraron 40 reacciones sistémicas entre 3760 aplicaciones (1.06 % reacción por aplicación y 11.64 % por paciente),⁴² proporciones superiores a las de nuestra investigación.

En la década de 1980, en una revisión se encontró una incidencia de 30 % de reacciones sistémicas en pacientes que recibieron ITE subcutánea para el asma,⁴³ pero en los últimos 20 años, la prevalencia de las reacciones sistémicas se ha informado de 0.25 a 4 %.^{44,45,46,47}

El asma se ha descrito como un factor de riesgo crítico en el desarrollo de reacciones sistémicas.^{48,49,50} Por esta razón, la ITE no debe administrarse a pacientes con asma inestable o con disminución de 70 % del volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV1) del valor predicho. Este parámetro estuvo

Cuadro 6. Manejo de las reacciones sistémicas (n = 40)

	n	(%)	IC 95 %
Manejo			
Adrenalina	32	80.0	67.0-93.0
Tiempo de administración de adrenalina (minutos)			
< 5	22	68.7	52.0-84.0
5-10	7	21.9	8.3-36.4
10-20	1	3.1	0.0-10.0
> 20	2	6.2	0.0-16.1
Medidas aplicadas			
Antihistamínicos	16	40.0	25.0-55.0
Agonistas beta 2	19	47.5	31.3-63.7
Oxígeno	20	50.0	35.0-65.0
Hospitalización	1	2.5	0.0-7.5
Tiempo de observación (horas)			
<1	0	0	0
1-2	1	2.5	0.0-7.5
2-3	7	17.5	5.2-29.8
3-4	15	37.5	21.8-53.2
> 4	17	42.5	26.5-58.5

controlado en el presente estudio y se comprobó previamente a la administración de la ITE; al evaluar el asma en relación con la presencia de la reacción sistémica no se hallaron diferencias estadísticamente significativas, por lo tanto, no se presentó asociación entre el asma y la reacción sistémica. Sin embargo, como un hallazgo exploratorio se halló una posible relación con la conjuntivitis alérgica, la cual fue ajustada por aspectos clínicos y demográficos (edad, sexo, asma, rinitis, conjuntivitis, dermatitis, extracto de *Blomia tropicalis*, cantidad de extractos y dosis de reacción), pero es necesario realizar otras investigaciones analíticas y experimentales para demostrar esta posible relación.

Una visión general de los datos de seguridad de la ITE muestra el bajo riesgo de reacciones sistémicas; cuando se presentan son de gravedad leve o moderada y con buena respuesta si se siguen las recomendaciones de la OMS o de la EAACI.^{51,52,53} Entre esas recomendaciones se encuentran revisar que el tratamiento de la reacción sea el adecuado, que las dosis sean correctas, que se disponga de equipos

para tratamiento de emergencia y que se registre la existencia de contraindicaciones como asma inestable, tratamiento con betabloqueadores, exacerbaciones de los síntomas alérgicos, etcétera, antes de la administración de la ITE.³⁵ Las futuras directrices o recomendaciones deben limitar al máximo las reacciones adversas. En la literatura mundial se han reportado víctimas mortales de la ITE de forma excepcional, pero al realizar el análisis se han confirmado errores en los aspectos mencionados.^{54,55,56} En nuestra investigación no se identificaron eventos fatales.

Los resultados permiten reconocer que la ITE es una modalidad segura en los pacientes alérgicos debidamente seleccionados, sin embargo, el hecho de que algunos presentaran reacciones adversas sistémicas durante la fase de mantenimiento, hace evidente que las causas tal vez no estén completamente descritas y que el conocimiento acerca de los factores que contribuyen a los efectos secundarios no es suficiente.⁵⁷

Dada la naturaleza de la cohorte histórica abordada en esta investigación, se identificaron algunas limitaciones como el posible subregistro de las reac-

ciones adversas. Las fortalezas fueron el número representativo de inyecciones, la cuidadosa selección de los pacientes y el uso de escalas, tanto objetivas como subjetivas, dirigidas por personal médico para la evaluación de los síntomas.

Conforme los resultados reportados en la literatura mundial^{51,52,53} y los encontrados en el presente estudio, se puede concluir que la administración de

la ITE subcutánea con extractos tirosinados *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Blomia tropicalis* es segura en diferentes alergias mediadas por IgE, y que para limitar al máximo las reacciones sistémicas graves se requiere que la indicación y aplicación sea realizadas conforme a las características de cada paciente y llevada a cabo por personal experto.

Referencias

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Introduction to immune system. En: Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, editores. Cellular and molecular immunology. Séptima edición. Saunders; 2012.
2. Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, Lockey RF. Libro blanco sobre alergia de la WAO. USA: WAO; 2011.
3. ISSAC, The International Study of Asthma and Allergies in Childhood [sitio web]. Disponible en: <http://isaac.auckland.ac.nz/>
4. Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC phases one and three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006;368(9537):733-743.
5. Dennis R, Caraballo L, García E, Rojas MX, Rondón MA, Pérez A, Aristiabal G. Prevalence of asthma and other allergic conditions in Colombia 2009-2010: A cross-sectional study. *BMC Pulm Med*. 2012;12:17. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2466-12-17>
6. Yepes-Núñez JJ, Gómez C, Espinoza Y, Cardona R. Impacto de la inmunoterapia subcutánea con *Dermatophagoides farinae* y *Dermatophagoides pteronyssinus* sobre la calidad de vida de pacientes con rinitis y asma alérgica. *Biomedica*. 2014;34(2):282-290. DOI: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v34i2.1744>
7. Calderón MA, Casale TB, Togias A, Bousquet J, Durham SR, Demoly P. Allergen-specific immunotherapy for respiratory allergies: From meta-analysis to registration and beyond. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(1):30-38. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2010.08.024>
8. Zubeldia JM, Baeza ML, Jáuregui I, Senent C. Libro de las enfermedades alérgicas. España; Fundación BBVA/SEAI Fundación; 2012.
9. Bousquet J, Lockey R, Mailing HJ, editores. Inmunoterapia con alérgenos. Vacunas terapéuticas para las enfermedades alérgicas. Documento de opinión de la OMS. WHO: Madrid, España; 2000.
10. Demoly P, Calderón MA. Dosing and efficacy in specific immunotherapy. *Allergy*. 2011;66 Suppl 95:38-40. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02631.x>
11. Sánchez J, Restrepo M, Díez S, Cardona R. Comparación del efecto clínico de la inmunoterapia en pacientes con asma alérgica según la edad y el patrón de sensibilización. *Alerg Asma Inmunol Pediatr*. 2014;23(1):6-14. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/alergia/al-2014/al141b.pdf>
12. Álvarez-Cuesta E, Aragonese-Gilsanz E, Martín-García C, Berges-Gimeno P, González-Mancebo E, Cuesta-Herranz J. Immunotherapy with depigmented glutaraldehyde-polymerized extracts: Changes in quality of life. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(5):572-578. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2005.02245.
13. Novak N, Bieber T, Hoffmann M, Folster-Holst R, Homey B, Werfel T, et al. Efficacy and safety of subcutaneous allergen-specific immunotherapy with depigmented polymerized mite extract in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(4):925-931. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2012.08.004>
14. Senna G, Calderon M, Makatsori M, Ridolo E, Passalacqua G. An evidence-based appraisal of the surrogate markers of efficacy of allergen immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011;11(4):375-380. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/ACI.0b013e328348a7cd>

15. Moingeon P, Batard T, Fadel R, Frati F, Sieber J, Van Overtvelt L. Immune mechanisms of allergen-specific sublingual immunotherapy. *Allergy*. 2006;61(2):151-165. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2006.01002.x
16. Akdis CA, Barlan IB, Bahceciler N, Akdis M. Immunological mechanisms of sublingual immunotherapy. *Allergy*. 2006;61 Suppl 81:11-14. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2006.01159.x
17. Burks AW, Calderon MA, Casale T, Cox L, Demoly P, Jutel M, Nelson H, Akdis CA. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTAL consensus report. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(5):1288-1296. e3. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2013.01.049>
18. Nelson HS. Immunotherapy for inhalant allergens. En: Adkison F Jr JR, Bochner BS, Burks AW, editores. *Middleton's allergy: Principles and practice*. Séptima edición. Canadá: Elsevier; 1657-1677.
19. López-Piedrahita E, Sánchez-Caraballo JM, Ramírez-Girado RH, Cardona-Villa R. Efectividad de la inmunoterapia con alérgenos en pacientes con queratoconjuntivitis vernal. *Rev Alerg Mex*. 2013;60(1):11-16.
20. Jutel M, Jaeger L, Suck R, Meyer H, Fiebig H, Cromwell O. Allergen-specific immunotherapy with recombinant grass pollen allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(3):608-613. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2005.06.004>
21. Nouri-Aria KT, Wachholz PA, Francis JN, Jacobson MR, Walker SM, Wilcock LK, et al. Grass pollen immunotherapy induces mucosal and peripheral IL-10 responses and blocking IgG activity. *J Immunol*. 2004;172(5):3252-3259. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.172.5.3252>
22. Díez-Zuluaga LS, Cardona-Villa R, Restrepo-Colorado MN, Sánchez-Caraballo JM. Inmunoterapia con alérgenos, ¿cuándo y por qué? *IATREIA*. 2015;28(1):55-65. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=180533008007>
23. Gozde Kanmaz H, Harmanci K, Razi C, Kose G, Cengizlier MR. Specific immunotherapy improves asthma related quality of life in childhood. *Allergol Immunopathol*. 2011;39(2):68-72. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aller.2010.04.005>
24. Alvaro M, Sancha J, Larramona H, Lucas JM, Mesa M, Tabar AI, et al. Allergen-specific immunotherapy: Update on immunological mechanisms. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2013;41(4):265-272. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aller.2012.07.018>
25. Guardia-Martínez P, Moreno-Aguilar C, Tabar-Purroy AI, editores. *Inmunoterapia con alérgenos en el tratamiento de las enfermedades alérgicas*. España: Comité de Inmunoterapia, Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica; 2010. Disponible en: <http://www.seaic.org/wp-content/plugins/download-monitor/download.php?id=Inmunoterapia-con-Alérgenos-SEaic2010.pdf>
26. Frew AJ, Powell RJ, Corrigan CJ, Durham SR; UK Immunotherapy Study Group. Efficacy and safety of specific immunotherapy with SQ allergen extract in treatment-resistant seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(2):319-325. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2005.11.014>
27. Corrigan CJ, Kettner J, Doemer , Cromwell O, Narkus A; Study Group. Efficacy and safety of preseasonal-specific immunotherapy with an aluminium-adsorbed six-grass pollen allergoid. *Allergy*. 2005;60(6):801-807. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2005.00790.x>
28. Wheeler AW, Moran DM, Robins BE, Driscoll A. L-tyrosine as an immunological adjuvant. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1982;69(2):113-119.
29. Ferrer M, Burches E, Peláez A, Muñoz A, Hernández D, Basomba A, et al. Double-blind placebo controlled study of immunotherapy with *Parietaria judaica*: Clinical efficacy and tolerance. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2005;15(4):283-292.
30. Cox L, Larenas-Linnemann D, Lockey RF, Passalacqua G. Speaking the same language: The World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(3):569-574. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2009.10.060>
31. Rank MA, Bernstein DI. Improving the safety of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(2):131-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2013.09.01>
32. Ojeda-Fernández P. Manejo práctico de la inmunoterapia (I). En: Peláez-Hernández, editor. *Tratado de alergología clínica*. España: Ergón; 2007. p. 364-378.

33. Ameal A, Vega-Chicote JM, Fernández S, Miranda A, Carmona MJ, Rondón MC, et al. Double-blind and placebo-controlled study to assess efficacy and safety of a modified allergen extract of *Dermatophagoides pteronyssinus* in allergic asthma. *Allergy*. 2005;60(9):1178-1183.
34. Branco Ferreira M, Spínola Santos A, Pereira Santos MC, Palma Carlos ML, Pereira Barbosa MA, Palma Carlos AG. Efficacy and safety of specific immunotherapy with a modified mite extract. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2005;33(2):80-85. DOI: <http://dx.doi.org/10.1157/13072918>
35. Moreno C, Cuesta-Herranz J, Fernandez-Tavora L, Alvarez-Cuesta E; Immunotherapy Committee, Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. Immunotherapy safety: A prospective multi-centric monitoring study of biologically standardized therapeutic vaccines for allergic diseases. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(4):527-531.
36. Hernández N, Ibero M, Ridaó M, Artigas R, Viñas M, Castillo MJ. Safety of specific immunotherapy using a depigmented and polymerized extract of *Dermatophagoides pteronyssinus* in children under five years of age. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2011;39(5):267-270. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aller.2010.09.002>
37. Casanovas M, Martín R, Jiménez C, Caballero R, Fernández-Caldas E. Safety of an ultra-rush immunotherapy build-up schedule with therapeutic vaccines containing depigmented and polymerized allergen extracts. *Int Arch Allergy Immunol*. 2006;139(2):153-158.
38. Sager A, Renner BG. Safety aspects and course of allergen specific immunotherapy with a depigmented, polymerized allergen extract. *Allergol J*. 2004;13:386-391.
39. Wong PH, Adams KE, Carlson GS, Quinn JM. Experience with epinephrine delivery in immunotherapy associated systemic reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;116(2):166-168. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2015.11.009>
40. Gamboa P, González G, Jauregui I, Jorró G, Molero I, Esevenri JL, et al. A prospective and multicenter safety-monitoring study of a short up-dosing schedule of immunotherapy with a mass-units-standardized extract of mites. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2004;32(1):13-17. Disponible en: <http://www.elsevier.es/en-revista-allergologia-et-immunopathologia-105-articulo-a-prospective-multicenter-safety-monitoring-study-13057764>
41. Cardona R, Lopez E, Beltrán J, Sánchez J. Safety of immunotherapy in patients with rhinitis, asthma or atopic dermatitis using an ultra-rush buildup. A retrospective study. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2014;42(2):90-95. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aller.2012.07.005>
42. Cardona Villa R, Chinchilla Mejía CF, Ramírez Giraldo RH, Olivares Gomez MM, Calvo V, Maspero JF. Poster 2010: A study assessing the safety and efficacy of subcutaneous immunotherapy with a dust mite vaccine with the adjuvant l-tyrosine in a highly sensitized population in a Latin American city. *World Allergy Organ J*. 2014; 7(Suppl 1):P22. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1939-4551-7-S1-P22>
43. [No authors listed]. CSM update. Desensitising vaccines. *Br Med J*. 1986;293(5552):948. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1341725/pdf/bmjcred00256-0048.pdf>
44. Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I, et al. Allergen immunotherapy: A practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(1 Suppl):S1.S55. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2010.09.034>
45. Greenberg MA, Kaufman CR, Gonzalez GE, Rosenblatt CD, Smith LJ, Summers RJ. Late and immediate systemic-allergic reactions to inhalant allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 1986;77(6):865-870. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0091-6749\(86\)90385-4](http://dx.doi.org/10.1016/0091-6749(86)90385-4)
46. Matloff SM, Bailit IW, Parks P, Madden N, Greineder DK. Systemic reactions to immunotherapy. *Allergy Proc*. 1993;14(5):347-350. DOI: <https://doi.org/10.2500/108854193778774001>
47. Hepner MJ, Ownby DR, Anderson JA, Rowe MS, Sears-Ewald D, Brown EB. Risk of systemic reactions in patients taking beta-blocker drugs receiving allergen immunotherapy injections. *J Allergy Clin Immunol*. 1990;86(3 Pt 1):407-11.
48. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. WHO position paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy*. 1998;44 Suppl 1:2-42.

49. Tabar A, García B, Rodríguez A, Olaguibel JM, Muro MD, Quirce S. A prospective safety monitoring study of immunotherapy with biologically standardized extracts. *Allergy*. 1993;48(6):450-453. DOI: DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.1993.tb00743.x>
50. Hejjaoui A, Ferrando D, Dhivert H, Michel FB, Bousquet J. Systemic reactions occurring during immunotherapy with standardized pollen extracts. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89(5):925-933. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0091-6749\(92\)90214-M](http://dx.doi.org/10.1016/0091-6749(92)90214-M)
51. Theodoropoulos DS, Lockey RF. Allergen immunotherapy: guidelines, update and recommendations of the World Health Organization. *Allergy Asthma Proc*. 2000;218(3):159-166.
52. Lockey R, Nicoara-Kasti G, Theodoropoulos D, Bukantz S. Systemic reactions and fatalities associated with allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001;87(1 Suppl. 1):47-55.
53. Malling HJ, Weeke B. Position paper: Immunotherapy. *Allergy*. 1993;48 Suppl 14:9-35. DOI: DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.1993.tb04754.x>
54. Lockey RF, Benedict LM, Turkeltaub PC, Bukantz SC. Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST). *J Allergy Clin Immunol*. 1987;79(4):660-677.
55. Reid MJ, Lockey RF, Turkeltaub PC, Platts-Mills TA. Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy 1985-1989. *J Allergy Clin Immunol*. 1993;92(1 Pt 1):6-15.
56. Hepner MJ, Ownby DR, Anderson JA, Rowe MS, Sears-Ewald D, Brown EB. Risk of systemic reactions in patients taking betablocker drugs receiving allergen immunotherapy injections. *J Allergy Clin Immunol*. 1990;86(3 Pt 1):407-411.
57. Malling HJ. Minimising the risks of allergen-specific injection immunotherapy. *Drug Saf*. 2000;238(4):323-332.