

RECOMENDACIONES PARA EL USO CORRECTO DE LA INMUNOTERAPIA

- Prescripción por especialista alergia/inmunología
 - Identificar la relación entre el alérgeno y la manifestación clínica
- (sc) Administración por personal médico entrenado en el manejo de las reacciones adversas
- Mejor para los pacientes mono-sensibilizados o con pocas sensibilizaciones
- Comenzar lo antes posible para evitar polisensibilización y progresión de la enfermedad (prevención secundaria)

Seguimiento de la inmunoterapia

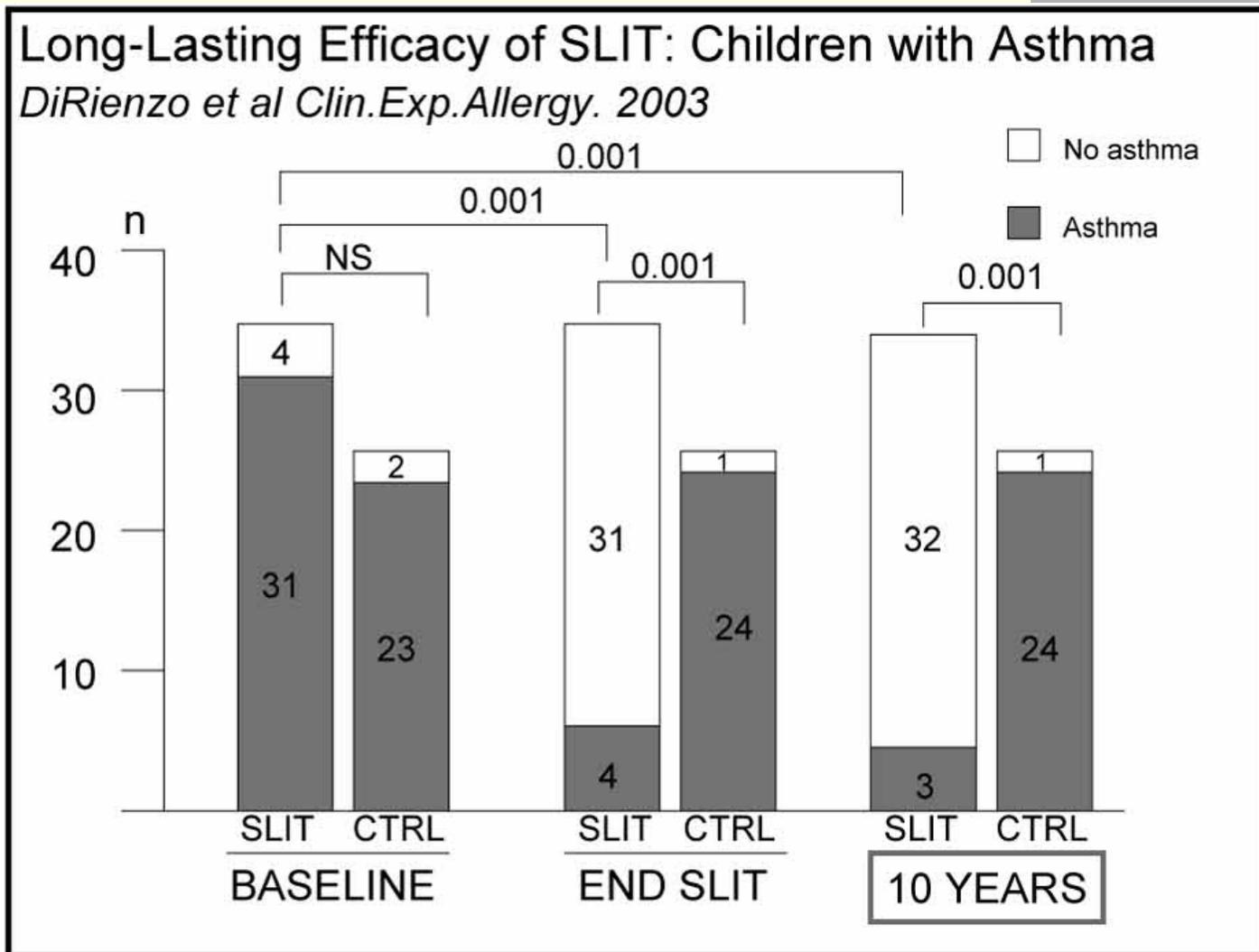
- Tiempo óptimo de tratamiento: 3-5 años
- Comprobación de la eficacia
 - Consultas de seguimiento
 - Criterio de mejoría del paciente
 - Reducción de la sensibilidad cutánea (prueba cutánea cuantitativa)
 - Es un predictor de la probabilidad de remisión a largo plazo.

Pauta para la vía sublingual

Administración vía sublingual

- Administrar en ayunas
- Gotas bajo la lengua
- Mantener por 1-2 min
- Tragar
- Esperar 30 min para ingerir alimentos
- Las posibles reacciones adversas (locales) aparecen generalmente antes de los 30 min.

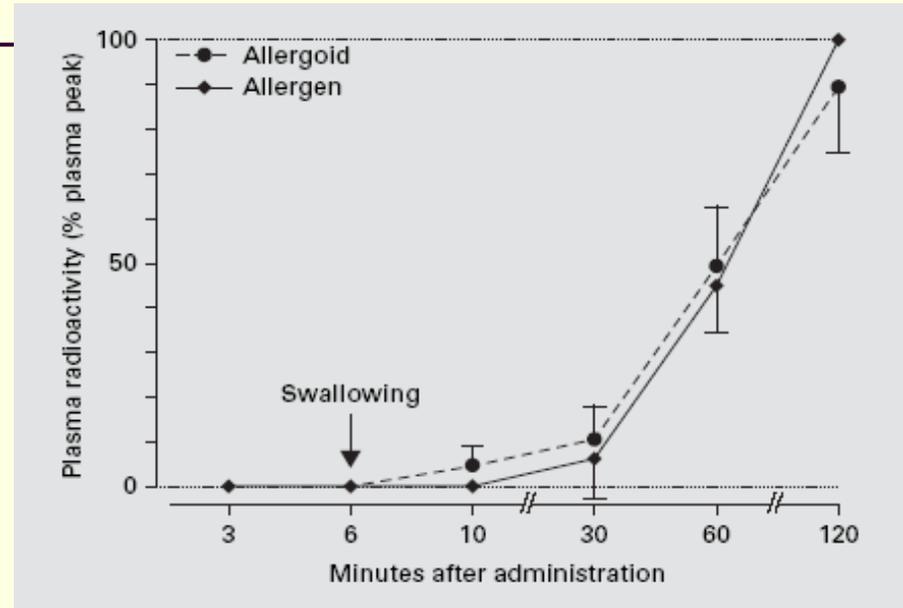
Duración del efecto de la IT sublingual



Absorción por la vía sublingual.

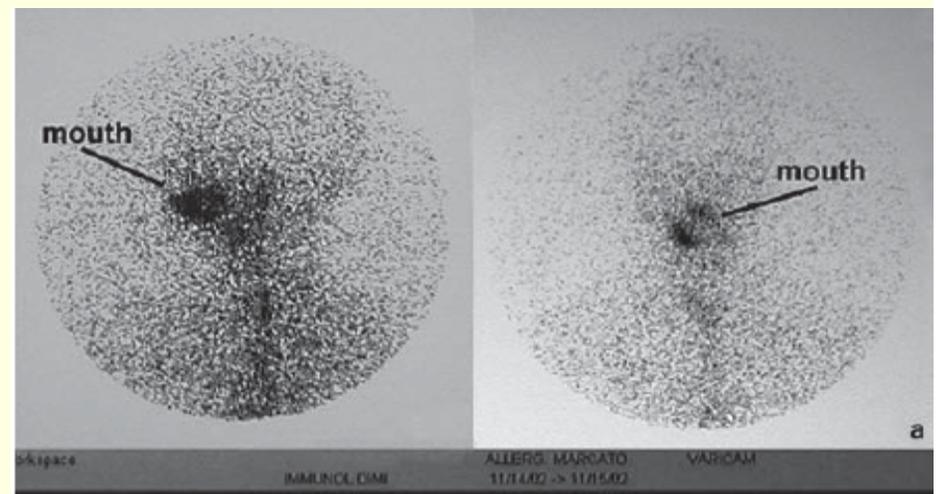
Estudios con alergenios radiomarcados

- ✓ Absorción lenta a través de la mucosa sublingual.
- ✓ 2 % del alergenio radiomarcado persistió en el sitio más de 20 horas, aun después del lavado bucal intenso.
- ✓ **Presentación antigénica al sistema inmunitario** (Cél. dendríticas interactúan con el alergenio por mayor tiempo)



Bagnasco M, et al. J Allergy Clin Immunol 1997; 100:122-129.

Roth-Walter et al. Allergy Clin Immunol Int - J World Allergy Org 2007; 19:21-26.



Vía sublingual

- Eficacia algo menor en comparación con la subcutánea
- Más consumo de vacuna
- **Mayor seguridad** (ausencia de reacciones sistémicas)
- Administración en el hogar por el propio paciente
- Mayor adherencia al tratamiento
- Administración sin dolor (importante para niños)

Esquema propuesto para Vía subcutánea en niños

Día	Dilución (UB/mL)	Volumen (gotas)	Dosis (UB)	Frecuencia
1	20	1	1	diaria
2		2	2	
3		3	3	
4		4	4	
5		6	6	
6		8	8	
7		10	10	
8	200	1	10	
9		2	20	
10		3	30	
11		4	40	
12		6	60	
13		8	80	
14		10	100	
15	2000	2	200	
16		4	400	
17		6	600	
18		10	1000	
19		14	1400	
20		16	1600	
21		20	2000	
Mantenimiento	2000	20	2000	bisemanal

Esquema (pauta) de tratamiento

Vía subcutánea (adultos)

Semana	Dilución (UB/mL)	Volumen (mL)	Dosis (UB/inyección)	Frecuencia
1	20	0.2	4	Semanal
2		0.5	10	
3		1	20	
4	200	0.2	40	
5		0.5	100	
6		1	200	
7	2 000	0.2	400	
8		0.4	800	
9		0.6	1 200	
10		0.8	1 600	
11	20 000	0.1	2 000	
12		0.2	4 000	
13		0.3	6 000	
Mantenimiento	20 000	0.3	6 000	Mensual

Vacunas alérgénicas

- La administración puede ser realizada por personal de enfermería o médico de familia en su consulta, de forma sistemática, con la supervisión del alergólogo
- El centro de administración debe estar preparado para tratar las reacciones adversas

Técnica inyección SC profunda en el brazo



Técnica inyección SC profunda en el brazo

1. Jeringuillas 1mL y agujas 25, 26 ó 27.
2. Revisión adecuada del producto a utilizar.
3. Inyectar en la parte posterior del tercio medio del brazo en la unión entre los musculos triceps y deltoides (mayor cantidad de tejido subcutáneo).
4. Desinfectar la piel con alcohol etílico al 70% (esterilización vs contaminación).
5. Pellizcar la piel y despegarla de los musculos (evita inyección IM o IV).
6. Aspirar con la jeringuilla para chequear que no retorne sangre.
7. Si hubiese sangre, desechar esa jeringuilla y volver a cargar.
8. Inyectar en un ángulo de 45°, presionando el émbolo lentamente para evitar formación de roncha o dolor excesivo.
9. Presionar ~ 1 min para garantizar que no escape el extracto alérgico lo que puede resultar en la aparición de una reacción local.

Precauciones

...El producto debe ser administrado bajo supervisión médica. El personal sanitario deberá leer atentamente los requisitos de administración antes de realizar la prueba cutánea o administrar la inyección.

El procedimiento de preparación y administración de las inyecciones debe evitar posibles incidentes relacionados con

- errores con los viales
- errores con las dosis
- inyecciones intravasculares accidentales
- mala evaluación de la condición del paciente

Precauciones

- En ambas indicaciones existe el riesgo de eventos adversos locales, focales y sistémicos:
- medios adecuados para contrarrestar reacciones sistémicas severas entre ellos:
 - antihistamínicos orales e inyectables.
 - adrenalina inyectable,
 - corticoesteroides inyectable
- Pacientes libre de síntomas en los 3 días previos
- Observación posterior a la administración: 30 minutos. 45 en casos severos o con antecedentes de reacciones.
- Presentarse a consulta de Alergia en caso de síntomas tardíos.

Contraindicaciones

- **Asma severa e inestable.**
- Pacientes donde el uso de adrenalina este contraindicado.
- Pacientes con Inmunodeficiencias severas.
- Desórdenes autoinmunes o con enfermedad tumoral.
- Pacientes sometidos a tratamiento con beta-bloqueadores
- Embarazo(relativa).

Duración del efecto

- Modificación de la memoria inmunológica
- Duración del efecto: 3-10 años

Long-Lasting Efficacy of Subcutaneous IT: Controlled Studies

Author	Allergen	Duration
Hedlin, 1995	Cat/dog	3 yrs
Ariano, 1999	Parietaria	4 yrs
Durham, 2000	Grass	5 yrs
Eng, 2002	Grass	3 yrs

PREVENCIÓN DE NUEVAS SENSIBILIZACIONES

IT: Prevention of New Sensitizations

New sensitizations after 3 years:

55% SIT group vs 100% control group.

Des Roches et al, JACI 1997

New sensitizations after 3 years:

25% SIT group vs 67% control group.

Pajno et al, Clin Exp Allergy 2001

New sensitizations after 4 years

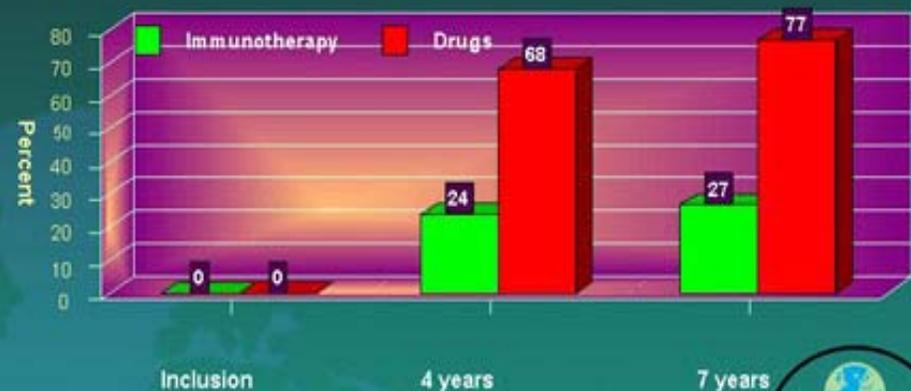
23% SIT group vs 68% control group.

Purello D'Ambrosio et al, Clin Exp Allergy 2001

Preventive aspects of immunotherapy

Development of new sensitizations

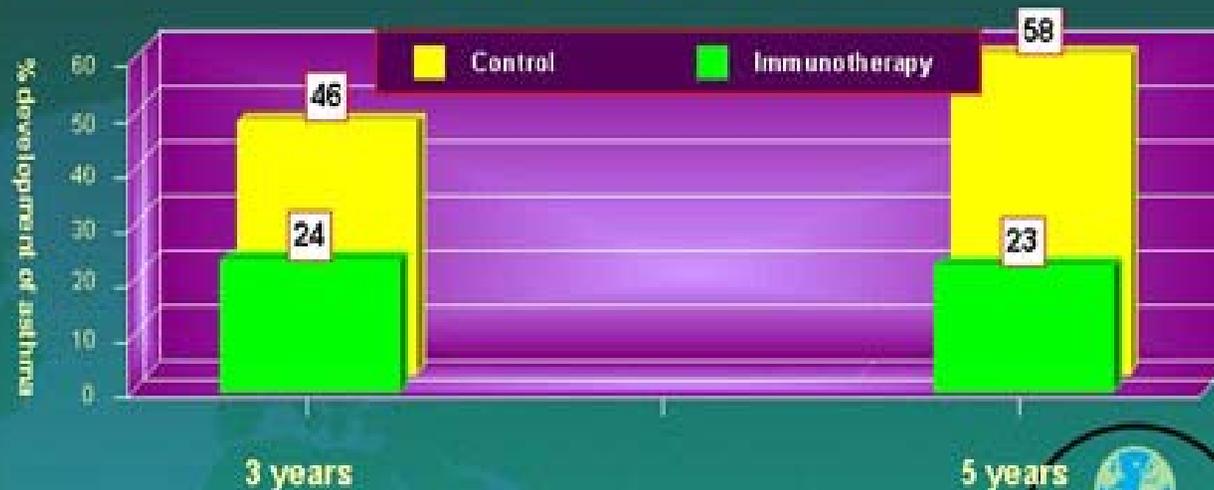
Purello-D'Ambrosio et al. Clin Exp Allergy 2001;31:1295



REDUCCIÓN DEL RIESGO DE DESARROLLAR ASMA EN PACIENTES RINÍTICOS

Preventive aspects of immunotherapy

PAT-study Development of asthma



Resumen de la evidencia de eficacia de la IT con alergenios respiratorios

Indicación	Experiencia internacional		E. Clínicos VALERGEN	
	SC	SL	SC	SL
Tto. del Asma ligera y moderada (alergenios de ácaros)	I-a	I-b	2 DBPC Adultos N=235	1 DBPC Adultos N=120
Tto. de la Rinitis/conjuntivitis	I-a	I-a		
Prevención de la progresión de la alergia respiratoria (de rinitis a asma)	I-a	I-b		
Prevención de nuevas sensibilizaciones	I-a	I-b		
<i>Tto. de Dermatitis atópica</i> (¿relevancia del alergenio?, se necesitan más estudios)	I-b	I-b		

I-a: Evidencia proveniente de meta-análisis de estudios aleatorizados y controlados
I-b: Evidencia proveniente de al menos 1 ensayo clínico aleatorizado y controlado
(Fuerza de la recomendación en ambos casos: A)

VALERGEN: Indicaciones para uso terapéutico

...Vacuna, para el tratamiento específico del asma provocada por la sensibilización a los alergenos de ácaros. Previene la agudización de la enfermedad, así como la sensibilización a nuevos alergenos, cuando es administrado en estadios tempranos de la misma. El objetivo ...es prevenir las consecuencias de la exposición del órgano sensibilizado al alergeno.

Indicaciones de la inmunoterapia.

- **Asma extrínseca (alérgica):**

Síntomas de asma después de la exposición natural a alérgenos y evidencia de IgE específica y una de las siguientes situaciones:

- A. Pobre respuesta a la farmacoterapia, la evicción del alérgeno y el costo de la medicación.
- B. Aparición de eventos adversos con el uso de la farmacoterapia.
- C. Reducir o eliminar la farmacoterapia a largo plazo.
- D. Coexistencia de rinitis y asma.
- E. Para prevenir nuevas sensibilizaciones.

Indicaciones de la inmunoterapia alérgeno-específica

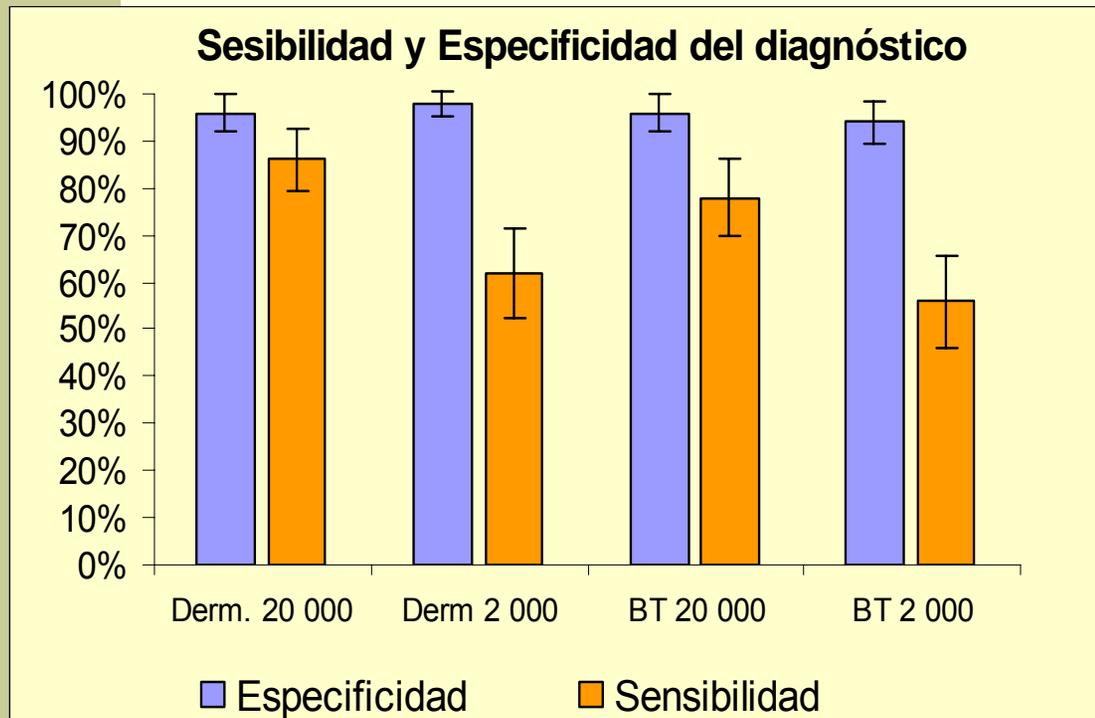
- **Rinitis/conjuntivitis:**

Síntomas de rinitis, conjuntivitis o ambas después de la exposición natural a alérgenos y evidencia de IgE específica y una de las siguientes situaciones:

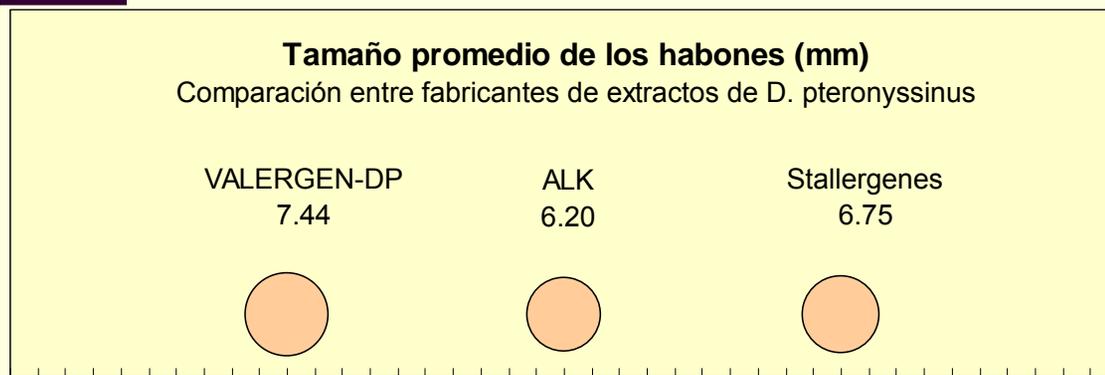
- A. Pobre respuesta a la farmacoterapia, la evicción del alérgeno o ambas.
- B. Aparición de eventos adversos con el uso de la farmacoterapia.
- C. Para reducir o eliminar la farmacoterapia y su costo a largo plazo.
- D. Coexistencia de rinitis y asma.
- E. Prevenir la aparición del asma y sensibilizaciones.

Cox et al J Allergy Clin Immunol 2007;120:S25-85.

Dosis óptima para la punción cutánea



- Dosis óptima: **20 000 UB/mL**
- Valores óptimos de Sensibilidad y Especificidad demostrados en ensayos clínicos



VALERGEN-DP:

- 99 % de coincidencia en el diagnóstico con los comerciales

Uso de lancetas hematológicas

Cuadro 2. Precisión (coeficiente de variación del diámetro del habón) de cada instrumento cutáneo investigado

	<i>ALK</i>	<i>H</i>
CV (%)	9.7	15.9
IC del 95%	± 1.5	± 2.5

Cuadro 3. Sensibilidad y especificidad obtenida para los aditamentos estudiados

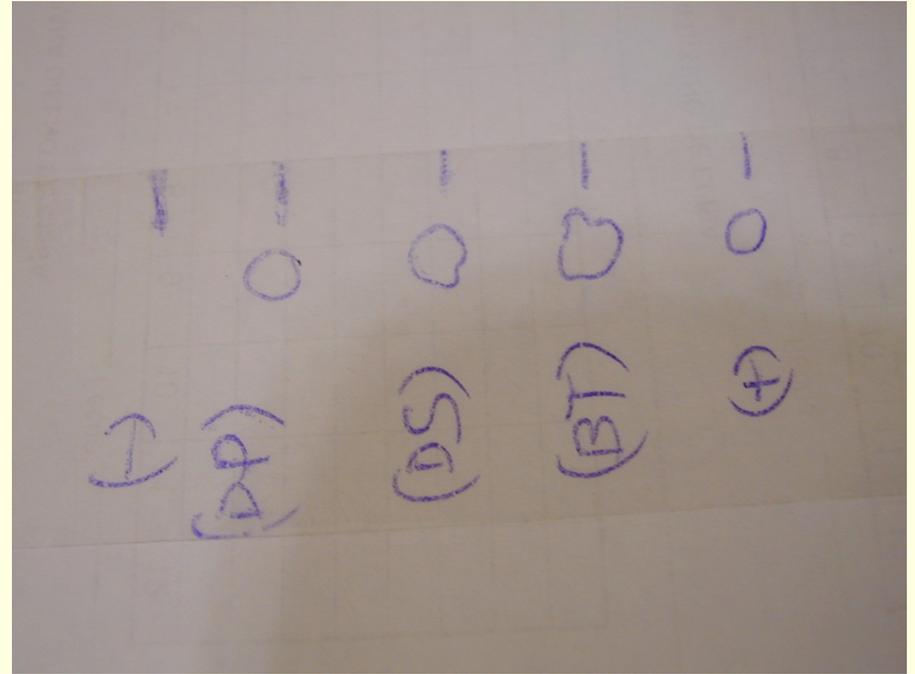
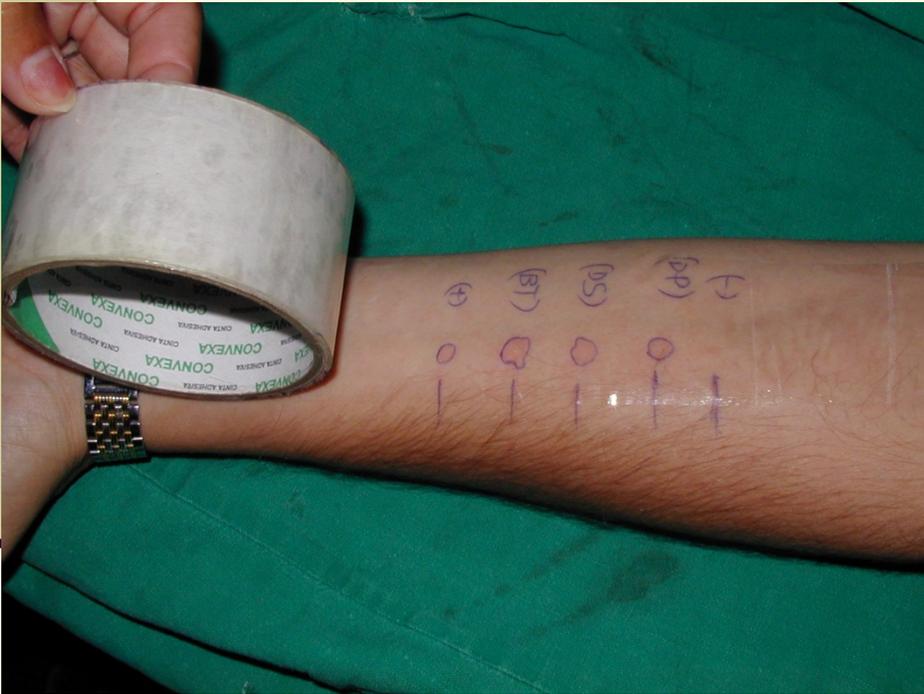
	<i>Sensibilidad</i> <i>n (%)</i>	<i>Especificidad</i> <i>n (%)</i>
ALK	300 (100)	60 (100)
H	289 (96)	52 (87)
p	0.03 (-)	0.006 (-)

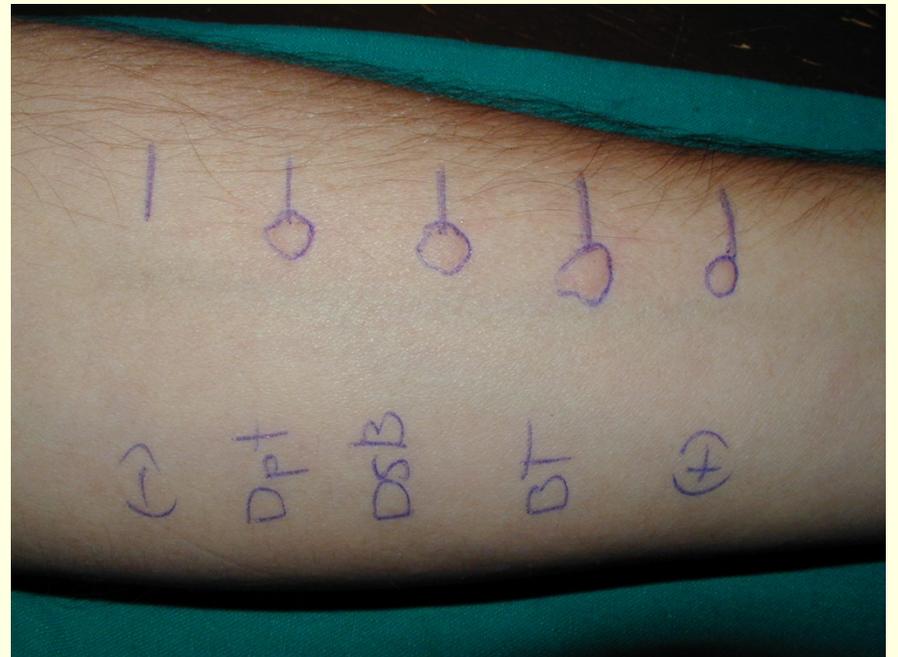
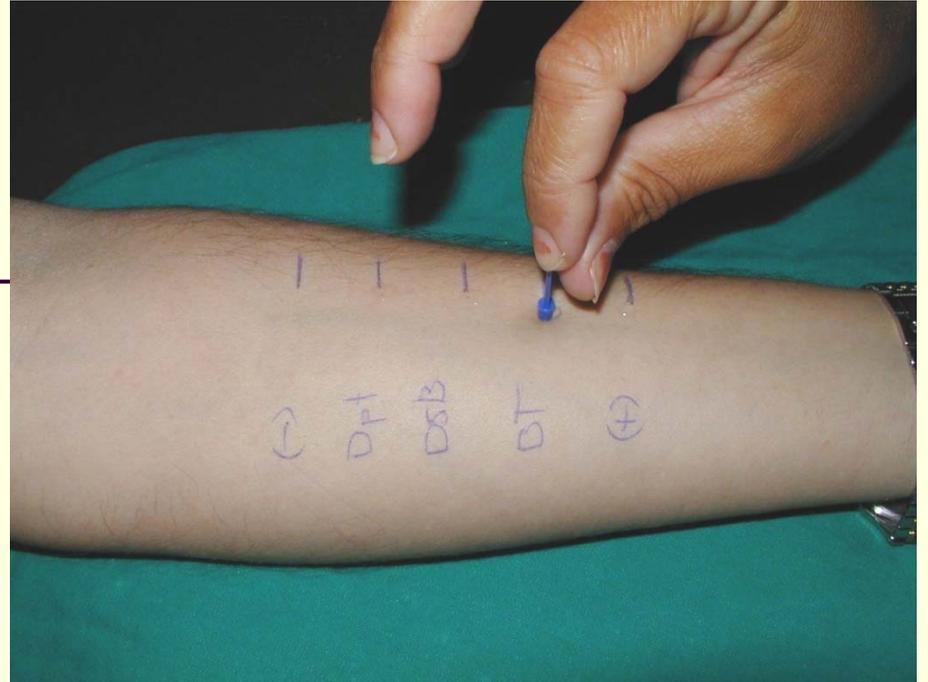
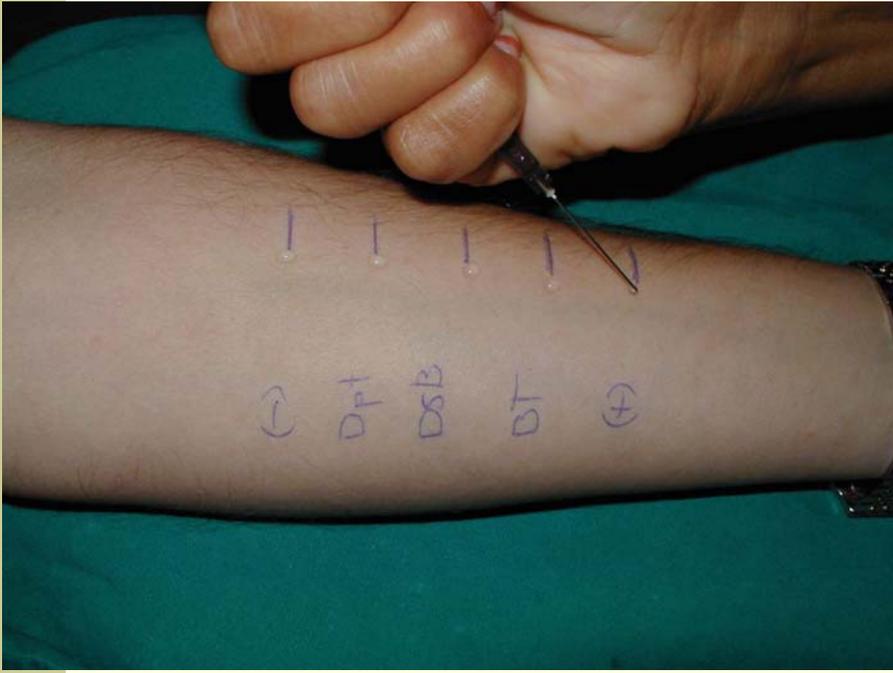
Criterios de validez y positividad de la prueba por punción cutánea

- Para considerar **válida** la prueba:
 - diferencia de los diámetros en cada brazo,
 - < 2 mm (para los habones entre 3 y 6 mm)
 - < 3 mm (para los habones > 6 mm).
 - Control positivo $d \geq 3$ mm
 - Control negativo: no presencia de habón

- La prueba se considera **positiva** para cada alérgeno si $d \geq 3$ mm

Record de la prueba cutánea (cuantitativa)





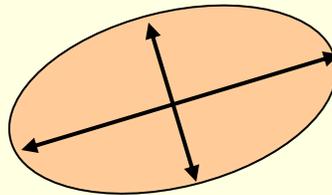
Punción cutánea cuantitativa

■ **Importancia de la valoración cuantitativa:**

- Severidad de la enfermedad (posibilidad de reacciones adversas, dosis de inicio de la IT)
- Seguimiento de la eficacia de la inmunoterapia

■ **Técnica:**

- Dibujar sobre la piel el contorno del habón con una pluma.
- Cubrir la piel con una cinta adhesiva transparente y retirarla a continuación. Así se transfiere el dibujo a la cinta, la cual se pega al Modelo de Registro de la prueba.
- Medir el diámetro mayor del habón (distancia máxima entre los bordes, d_1) y el diámetro ortogonal (distancia máxima perpendicular al diámetro mayor, d_2)



- Calcular el diámetro medio d_m del habón en cada brazo, según la expresión:

$$d_m = (d_1 + d_2) / 2$$

- Calcular la media de los diámetros del habón entre ambos brazos (d).

Técnica de la Prueba cutánea por punción

- Se realiza en la cara ventral del antebrazo, 5 cm por encima de la muñeca y 3 cm por debajo de la fosa antecubital,
- Desinfección con alcohol etílico al 70%.
- Puntos de aplicación con una separación de 2 a 3 cm.
- Se realiza en duplicado, una réplica en cada brazo.
- Se aplica una gota de cada alérgeno, control negativo (diluyente) y control positivo
- Se inserta la lanceta a través de la gota en un ángulo de 90°, manteniendo la presión estable sobre la lanceta durante 1s, a continuación se retira la lanceta y se seca la gota suavemente con un algodón.
- Se espera 15 minutos

VALERGEN: Indicación para uso diagnóstico

Prueba de punción cutánea, para el diagnóstico específico de la sensibilización alérgica, en pacientes mayores de 2 años, a ácaros de las especies:

- *Dermatophagoides pteronyssinus*
- *Dermatophagoides siboney*
- *Blomia tropicalis*

Punción cutánea:

mayor sencillez y seguridad para el paciente

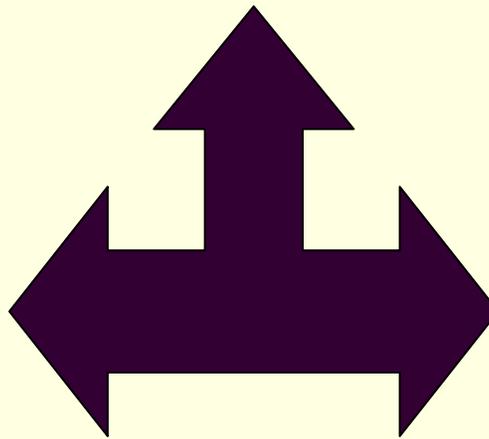
■ Prick test vs Intradérmica

	Prick	Intracutánea
Técnica sencilla	Sí	Sí
Rapidez	Sí	—
Molesta	No	Sí
Falsos positivos	Raro	Posible
Falsos negativos	Posible	Raro
Seguridad	Sí	±
Detecta IgE	Sí	Sí

Métodos "In vivo"

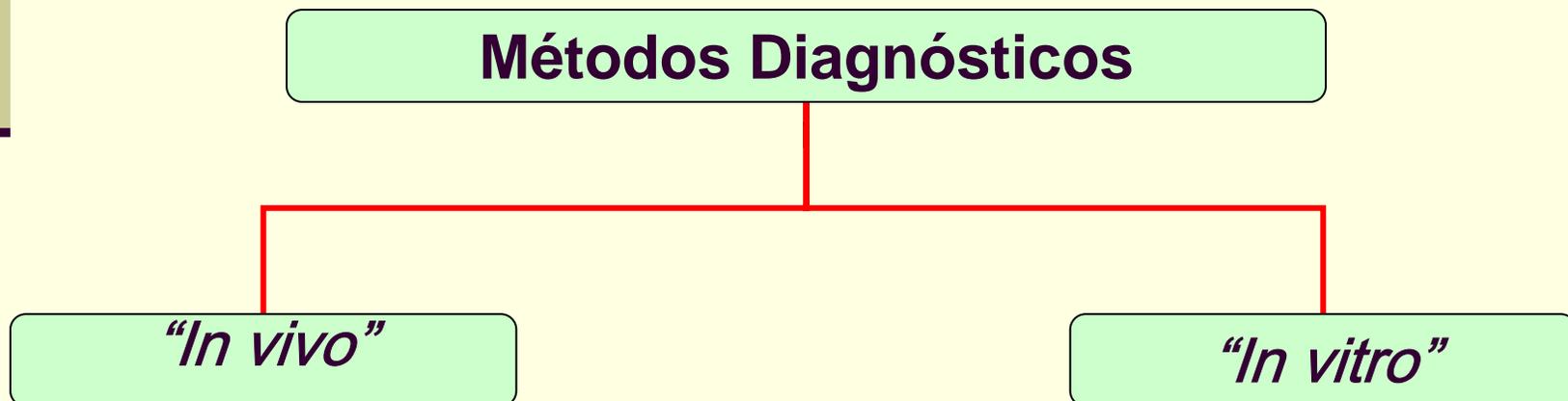
Pruebas cutáneas:
Escarificación
Prueba por punción
Intradérmica
Prueba P-K
Prueba de parche

Provocación:
Conjuntival
Nasal
Oral
Bronquial



Diagnóstico específico

- En la práctica clínica, el diagnóstico de la alergia está basado fundamentalmente en la historia clínica y es suplementado con las pruebas diagnósticas.
- Diagnóstico alérgico-específico: imprescindible para la indicación de la inmunoterapia



Indicaciones para el uso clínico de las Vacunas VALERGEN

- Diagnóstico específico por prueba cutánea

- **Inmunoterapia (vacunas)**
 - Indicaciones
 - Contraindicaciones
 - Precauciones
 - Esquema de tratamiento y dosis
 - adultos
 - niños
 - Vías subcutánea y sublingual