

ESTADO ACTUAL DE LA INMUNOTERAPIA CON ALERGENOS (HIPOSENSIBILIZACION). MEMORANDUM DE UNA REUNION CONJUNTA OMS/UISI¹

Inmunoterapia con alergenos (o hiposensibilización) es el término que denomina la práctica, iniciada por Noon en 1911, de administrar gradualmente cantidades crecientes de un extracto alergénico a un sujeto clínicamente sensible para mejorar los síntomas asociados a exposiciones posteriores al alergeno causal (1). Este procedimiento se ha utilizado ampliamente durante los últimos 75 años para tratar trastornos alérgicos del tipo de la hipersensibilidad inmediata, que en la actualidad se sabe que son mediados principalmente por anticuerpos IgE específicos para el alergeno. Aunque no se emplea en otras formas de reacciones inmunológicas adversas, hoy en día hay buenas razones para creer que ese procedimiento puede ser eficaz, si bien es preciso conocer más a fondo las circunstancias favorables para lograr la inmunoterapia sin incurrir en los riesgos de la anafilaxis.

La mayoría de los pacientes que han recibido esta forma de tratamiento han padecido rinoconjuntivitis o asma, o han presentado reacciones intensas a picaduras de insectos. Aunque se reconocen los síntomas alérgicos causados por alimentos, la inmunoterapia aún no está indicada en los trastornos relacionados con la alimentación. En ocasiones, las reacciones adversas a los medicamentos son tratadas con métodos similares para conseguir una tolerancia clínica a corto plazo, pero los mecanismos subyacentes difieren.

En los últimos años, la disponibilidad de medicamentos potentes para el manejo de estas situaciones ha modificado el uso de la inmunoterapia. Han surgido dudas sobre su eficacia y no se sabe con certeza cuáles son los regímenes terapéuticos más apropiados. En algunos pacientes, los síntomas empeoran a pesar de la inmunoterapia y se han notificado reacciones adversas, incluso defunciones. La administración de la inmunoterapia tanto por especialistas como por no especialistas es relativamente fácil y la mayoría de los pacientes la toleran bien. Sin embargo, no es dable esperar buenos resultados si los pacientes y los regímenes de tratamiento se seleccionan de forma inadecuada; la mayoría de los casos mortales relacionados con esta terapia han estado en manos de personas relativamente inexpertas. Esto no solo ha preocupado al público sino que ha motivado la elaboración de informes por organismos cuasigubernamentales que imponen restricciones a esta práctica (2). Los informes recientes de la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica (3, 4) y algunas revisiones llevadas a cabo por distinguidos alergólogos (5, 6) han contribuido a mantener una actitud equilibrada desde el punto de vista científico en las discusiones sobre el tema.

¹ Se publica en el *Bulletin of The World Health Organization* Vol. 67, No. 3, 1989, con el título "Current status of allergen immunotherapy (hyposensitisation): Memorandum from a WHO/UIIS Meeting". ©World Health Organization, 1989. Basado en el informe de la reunión conjunta OMS/UIIS, celebrada en Ginebra del 25 al 28 de octubre de 1988. La lista de participantes aparece en la página 543.

Mecanismos básicos de acción de la inmunoterapia

Se han observado cambios de índole diversa en el sistema inmunitario de los pacientes que reciben inmunoterapia con alérgenos, pero todavía no ha sido posible determinar el mecanismo preciso que alivia los síntomas en cada individuo. Se han propuesto varias posibilidades no mutuamente excluyentes; entre ellas, la alteración de la regulación de la síntesis de la IgE, la producción de anticuerpos "bloqueadores" de otros isotipos y una reactividad disminuida de los mecanismos efectores.

Regulación de la IgE. Al igual que otras respuestas inmunitarias, la producción de la IgE está regulada por interacciones complejas entre las células presentadoras de antígenos, las células T auxiliares (T_a) y las T supresoras (T_s) (7, 8). Es posible que en los sujetos atópicos haya alguna alteración de uno a más de estos mecanismos reguladores y, como consecuencia, una tendencia a elaborar respuestas inadecuadas mediadas por la IgE frente a varios alérgenos ambientales (9, 10).

La inmunoterapia ocasiona una reducción inmediata de la producción estacional de anticuerpos IgE provocada por la exposición ambiental y una disminución paulatina de la concentración de IgE específica durante varios años (11). Se ha sugerido que la supresión de la síntesis de IgE durante la inmunoterapia con alérgenos puede ser el resultado de una estimulación selectiva de células T_s. Se han encontrado células T_s isotipo así como antígeno-específicas en pacientes tratados con inmunoterapia con alérgenos pero no en los testigos (12, 13). Sin embargo, la relevancia clínica de estas observaciones es incierta porque el beneficio de la inmunoterapia no se correlaciona exactamente con las disminuciones de la concentración de IgE específica en casos individuales. Además, los ensayos con células supresoras son difíciles de interpretar, ya que los estudios en el hombre se realizan en su mayor parte con sangre periférica y a causa de otras limitaciones técnicas. Los experimentos realizados en animales sugieren que la supresión local de la síntesis de la IgE en el órgano diana y en los tejidos linfoides de drenaje quizá sea más importante (14).

Anticuerpos "bloqueadores". La inmunoterapia induce la producción de anticuerpos de la clase IgG o IgA o ambos y estos pueden correlacionarse bastante bien (aunque no absolutamente) con la respuesta clínica (15, 16), especialmente cuando el alérgeno se disemina a través de la corriente sanguínea (por ej., venenos de *Hymenoptera*). Cuando menos, la presencia de estos anticuerpos indica que una preparación determinada de alérgeno es inmunógena en la dosis, vía de administración y forma empleada. Las recientes observaciones de que la administración conjunta de suero hiperinmune pasivo y alérgeno puede inhibir el desarrollo de reacciones adversas durante la inmunoterapia proporcionan pruebas convincentes de que los anticuerpos IgG pueden prevenir los síntomas, al menos a corto plazo (17, 18). En la inmunoterapia prolongada se produce un cambio de la síntesis de IgG₁ a la de IgG₄ (19, 20); actualmente se está evaluando el efecto bloqueador de este último isotipo. En algunos pacientes no existe una correlación completa entre las concentraciones de IgG específica para el alérgeno y la respuesta clínica, y se ha sugerido que en este caso la respuesta IgG puede estar dirigida a un epitopo o antígeno distinto que la respuesta IgE (21).

Se presume que los anticuerpos “bloqueadores” se combinan con el alérgeno en la superficie de la mucosa (22) aunque esto no ha sido demostrado definitivamente. Entre otros posibles mecanismos, cabe mencionar la regulación anti-idiotípica o anti-isotípica (23), o la regulación restrictiva que los complejos antígeno-anticuerpo ejercen sobre las células B productoras de IgE mediante la unión cruzada de los receptores del fragmento Fc y de la inmunoglobulina de membrana (24); como consecuencia, se reduce la producción de IgE por las células.

Regulación restrictiva de las células efectoras. La inmunoterapia parece ser específica para el alérgeno utilizado (25) y en muchos pacientes está asociada con una reducción específica de la reactividad a las pruebas cutáneas (26). Además, se ha demostrado que durante la inmunoterapia se produce una reducción de las fases precoz y tardía de la respuesta provocada por el alérgeno (27, 28). La inhibición de la fase precoz puede ser explicada por una regulación restrictiva de las células cebadas específicas del alérgeno (29). La fase de inhibición tardía puede responder a una disminución de las células inflamatorias que infiltran el tejido y a una menor proliferación y producción de linfoquinas en respuesta al alérgeno (30), lo cual puede dar razón de la reducción de la hiperreactividad inespecífica. Además, se ha observado un descenso inespecífico de la liberación de histamina por los basófilos sanguíneos (31).

Hipersensibilidad medicamentosa mediada por IgE. En situaciones de urgencia en las que es esencial administrar un medicamento, como la penicilina o la insulina, al que el paciente es alérgico, la inmunoterapia permite incrementos rápidos hasta alcanzar dosis completas. No se ha comprobado que ello induzca cambios inmunitarios a corto plazo, pero el método es capaz de producir una tolerancia clínica que se pierde al cesar el tratamiento. Es probable que el mecanismo implique una inhibición por el hapteno (32).

Estudios con alérgenos específicos

Durante los años años transcurridos desde la introducción del método, la evaluación clínica de la eficacia de la inmunoterapia ha sido obstaculizada por: 1) la ausencia de preparaciones estandarizadas de alérgenos; 2) definición imprecisa del grado de eficacia deseada; 3) la percepción variable de los síntomas por los pacientes; 4) diferencias entre la exposición natural y supuesta al alérgeno y, 5) la coexistencia de otras alergias y activadores inespecíficos en pacientes en los que se está evaluando la inmunoterapia para un solo alérgeno (5). Sin embargo, estudios bien diseñados muestran que la inmunoterapia específica es eficaz contra reacciones anafilácticas mediadas por la IgE, las rinoconjuntivitis y el asma. Los alérgenos específicos adecuadamente estudiados comprenden venenos por picaduras de insectos, pólenes, ácaros del polvo doméstico, caspa de animales y algunos hongos.

Los pacientes que han padecido reacciones alérgicas generalizadas o anafilaxis manifiesta tras la picadura de un insecto del orden de los *Hymenoptera* pueden ser totalmente protegidos por la inmunoterapia con dosis del veneno del insecto, mientras que las inyecciones de extractos del cuerpo entero del insecto no ofrecen más protección que las inyecciones de placebo. La protección contra una sola picadura efectuada en el laboratorio suele ser completa y se acompaña de una elevación de los anticuerpos IgG dirigidos contra los componentes del veneno (33).

La eficacia en la rinoconjuntivitis y el asma inducidas por el polen se ha comprobado en estudios de casos y testigos sobre las alergias a la hierba (34), ambrosía (35), abedul (36), enebro (37) y *Parietaria* (38). Las técnicas de evaluación incluyen no solo la notificación de los síntomas sino también pruebas objetivas tales como pruebas cutáneas, pruebas de provocación nasal, bronquial y conjuntival, y la correlación de la respuesta inmunitaria con las pruebas *in vitro*.

Aunque durante años se han empleado extractos de polvo doméstico en el tratamiento de la sensibilidad a esta sustancia (39), el conocimiento actual indica que deberían ser substituidos por extractos de los alérgenos encontrados regularmente en las muestras de polvo; por ej., de ácaros y caspa de animales. Los extractos de ácaros del polvo doméstico parecen ser un material eficaz en zonas donde estos parásitos constituyen el principal alérgeno del polvo. Varios ensayos a doble ciegas han demostrado la eficacia del control de los síntomas, atenuación de la respuesta al alérgeno en las pruebas de provocación nasal y bronquial, aumento de los anticuerpos IgG específicos y disminución de los anticuerpos IgE (40, 41).

La inmunización con extracto de pellejo de gato reduce la respuesta a las pruebas de provocación bronquial con un extracto en aerosol (42) o de los síntomas oculares y pulmonares motivados por la exposición a gatos vivos (43), pero todavía no se ha demostrado que mejore significativamente el estado clínico del asma. La alergia a los perros ha sido menos estudiada.

Estudios sobre la sensibilidad a los hongos *Alternaria* y *Cladosporium* (44, 45) indican que, en los pacientes de rinitis y asma tratados adecuadamente con extractos estandarizados, la intensidad de las respuestas a las pruebas de provocación nasal, ocular y bronquial ha disminuido; algunos estudios mostraron una mejoría clínica. Sin embargo, como la mayoría de los pacientes sensibles a los hongos son alérgicos a muchas especies y los extractos comerciales deben ser caracterizados y estandarizados, su aplicabilidad clínica es limitada.

El concepto de alergia mediada por IgE al hongo *Candida albicans* es controvertido y faltan pruebas para demostrar la eficacia y seguridad de la inmunoterapia con extractos de *Candida* (46).

En estudios de casos y testigos sobre el tratamiento del asma (5, 6), las vacunas bacterianas han mostrado repetidamente su ineficacia y no deben ser utilizadas para la inmunoterapia específica con alérgenos.

Los catálogos de extractos de alérgenos disponibles de distribuidores comerciales suelen contener listas de cientos de otros materiales inhalables

que los médicos generales pueden utilizar para pruebas diagnósticas e inmunoterapia. Si bien pueden ser útiles para fines diagnósticos, su uso en inmunoterapia se basa en la observación clínica de casos sin testigos que no permite verificar la respuesta inmunitaria. Cada médico debe decidir por sí mismo hasta qué punto la información confiable derivada del estudio de un pequeño número de alérgenos puede ser extrapolada a un número limitado de otros alérgenos no tan bien caracterizados pero de interés clínico.

Estandarización de los extractos

Los extractos de alérgenos son derivados de materiales biológicos y consisten en mezclas heterogéneas de múltiples determinantes antigénicos específicos y materiales inertes. Además, las respuestas mediadas por la IgE a los determinantes alérgicos varían de un paciente a otro.

Aunque en la rotulación de los extractos su potencia suele designarse en términos de peso/volumen (peso en seco del material inicial/volumen del líquido de extracción) o en unidades de nitrógeno proteico (1UNP = 0,00001 mg de nitrógeno proteico) (47), en inmunoterapia ninguna de las dos unidades se relaciona necesariamente con la actividad alérgica o con la actividad inmunizante (48, 49). Esas unidades pueden relacionarse más adecuadamente con la actividad biológica mediante varios métodos *in vitro* e *in vivo*. Las pruebas cutáneas son utilizadas para comparar extractos desconocidos con los materiales estandarizados. Dos técnicas específicas han alcanzado cierta aceptación, el pinchazo equivalente a la histamina (PEH), sistema empleado en los países nórdicos (50), y la unidad de alergia (UA), utilizada en los Estados Unidos de América (51). *In vitro*, la prueba RAST (de radioalergosorbencia) se utiliza ampliamente para valorar la potencia alérgica global de lotes de extractos (52). Estas pruebas requieren alguna caracterización adicional de la composición de los extractos; por ej., mediante las técnicas de ajuste isoeléctrico derivadas de la inmunoelectroforesis o de la inmunoelectrotransferencia.

Otras técnicas inmunológicas miden directamente los componentes alérgicos específicos empleando anticuerpos monoclonales o policlonales monoespecíficos (5). Por ejemplo, en los Estados Unidos el contenido del alérgeno principal de la ambrosía y de la caspa de gato se expresan en unidades de masa en las etiquetas de estos extractos.

El Subcomité de Estandarización de los Alérgenos de la UI SI ha elaborado extractos estándar de polen de ambrosía (53), polen de la hierba "rabo de zorro" (*Phleum pratense*) (54), *Dermatophagoides pteronyssinus* (55), polen de abedul (56), caspa de perro (57) y polen de grama (*Cynolon dactylon*) (58), y ha preparado grandes cantidades de ampollas de vidrio selladas a las que les ha asignado arbitrariamente unidades internacionales (UI). La actividad biológica de estos materiales y su contenido de alérgenos específicos han sido verificados ampliamente mediante métodos inmunológicos, y los cinco primeros han sido aceptados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como preparaciones estándar internacionales (PEI). Actualmente se están preparando otras PEI.

En el futuro, la estandarización en unidades universalmente aceptables basada en medidas objetivas de la actividad biológica comparadas con una norma establecida debería sustituir a la estandarización basada en peso/volumen o contenido de nitrógeno proteico. De este modo, los médicos generales y los investigadores podrán indicar de forma más precisa la sensibilidad de sus pacientes o las dosis utilizadas en inmunoterapia, incluso la dosis óptima. Sin embargo, la variabilidad de las mediciones biológicas basadas en diferentes grupos de pacientes se reflejará inevitablemente en los extractos estandarizados en distintos momentos y lugares. Por esta razón, los médicos deben ser precavidos al cambiar los extractos usados para el tratamiento de sus pacientes por otros de distinta manufactura, aunque la información en ambas etiquetas sea similar.

Selección de los pacientes: indicaciones y contraindicaciones

La inmunoterapia con alérgenos solo es eficaz para las enfermedades alérgicas mediadas por la IgE. No está indicada para el tratamiento de pacientes con bronquitis crónica, enfisema, rinitis y asma no mediadas por IgE, ni tampoco para enfermedades dermatológicas, gastrointestinales, reumáticas o neurológicas. Para obtener resultados seguros y eficaces es esencial aplicar criterios estrictos a la selección de los pacientes para este tipo de tratamiento. La selección debería ser realizada por clínicos expertos en alergología. Hay una serie de factores que deben tenerse en cuenta en relación con cada paciente pero, en primer lugar, es fundamental determinar que se trata de un trastorno mediado por la IgE (4).

La única indicación absoluta de la inmunoterapia hace referencia a los pacientes que han padecido reacciones anafilácticas intensas mediadas por IgE a las picaduras con veneno de *Hymenoptera* y que corren el riesgo de otras exposiciones posteriores. En cuanto a los pacientes con asma, rino-faringitis o ambas, merece considerarse la inmunoterapia en vista de los siguientes factores: 1) comprobación definitiva de enfermedad mediada por la IgE con alérgenos como factor desencadenante principal; 2) fracaso en la evitación del alérgeno; 3) tratamiento farmacológico ineficaz o que produce efectos colaterales excesivos; 4) disponibilidad de extractos alérgicos adecuados; 5) espectro limitado de sensibilidades alérgicas; 6) conformidad del paciente, y 7) ausencia de otras contraindicaciones generales (4, 6).

No se debe excluir la posibilidad de tratar con inmunoterapia a los pacientes con exacerbación grave de asma, pero este tipo de tratamiento se debe evitar en pacientes con asma crónica grave cuyo volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁) sea constantemente inferior a 70% del valor estimado a pesar de un tratamiento adecuado con medicamentos (4).

Diagnóstico. Considerada aisladamente, ninguna prueba por sí sola proporciona suficiente información diagnóstica. Las enfermedades mediadas por la IgE pueden ser diagnosticadas en la mayoría de los casos, correlacionando la historia clínica, las pruebas cutáneas y la detección *in vitro* de los anticuerpos IgE específicos. En algunos casos puede ser más difícil y requerir pruebas de provocación del órgano directamente afectado (4, 6).

Tratamiento con fármacos. Los beneficios, efectos colaterales, costo y duración del tratamiento sintomático deben ser contejados con los de la inmunoterapia. Con la aplicación exclusiva de la inmunoterapia se consiguen distintos grados de alivio sintomático, pero no siempre una remisión completa. Los pacientes que reciben inmunoterapia no deben abandonar el tratamiento con fármacos sin consultar a su médico.

Edad. Aunque la remisión se produce con mayor frecuencia en niños que en adultos, la inmunoterapia no es bien tolerada por los niños pequeños y rara vez está indicada en los menores de cinco años (4).

Conformidad. La conformidad del paciente es esencial, dada la importancia que tiene su adhesión al régimen y la prevención de efectos adversos. Por lo tanto, es necesario explicarle cuidadosamente la naturaleza del tratamiento, sus posibles efectos colaterales y alentarle a llevar un registro de síntomas que ayude a evaluar la respuesta (4).

Sensibilidades múltiples. En general, los pacientes con sensibilidades múltiples no relacionadas, por ej., a los pólenes, ácaros del polvo, caspa de animales y hongos, presentan enfermedades más graves o más complejas y su respuesta a esta forma de tratamiento es menos satisfactoria.

Otras contraindicaciones generales. Estas incluyen:

- Enfermedades del sistema inmunitario u otras enfermedades orgánicas relacionadas.
- Estados que dificultan el tratamiento de las reacciones adversas, como las coronariopatías o la enfermedad hipertensiva, o pacientes bajo tratamiento con bloqueadores betadrenérgicos.
- Pacientes que presentan reacciones graves repetidamente durante el tratamiento.
- El embarazo, a no ser que la paciente ya estuviera bajo tratamiento antes del inicio del embarazo. Aun así, en casos de anafilaxis causada por veneno de insectos, la inmunoterapia puede ser iniciada con cautela.

Procedimientos recomendados

Se incluyen como guía las recomendaciones siguientes, basadas en la experiencia acumulada por alergólogos durante años (4, 6).

Tipos de extractos. Los alérgenos pueden ser administrados en forma de extractos acuosos, de depósito (alérgenos unidos a sales de aluminio o calcio, o a tirosina) o modificados.

Extractos alérgicos acuosos. Se absorben rápidamente desde el lugar de la inyección y los efectos colaterales, si aparecen, son inmediatos (entre 2 y 30 minutos después de la inyección). En muchos estudios realizados para validar la eficacia de la inmunoterapia se han utilizado extractos acuosos. Sin embargo, estos extractos pueden ser menos estables que otros.

Extractos alérgicos de depósito. Son empleados ampliamente; se absorben lentamente desde el lugar de la inyección y los efectos colaterales, si se presentan, suelen ser más leves. La anafilaxis, si ocurre, aparece tan rápidamente como con los extractos acuosos.

Extractos alérgicos modificados. Se usan para reducir la alergenidad y los efectos colaterales al mismo tiempo que se conserva la inmunogenicidad. Varios estudios indican que no todos los extractos modificados son eficaces.

Alergenos. Se dispone de un elevado número de extractos alérgicos, algunos de los cuales están bien estandarizados biológicamente (59). La combinación de diferentes alérgenos en una mezcla puede dificultar la consecución de una dosis de sostén adecuada de cada constituyente y ser menos eficaz.

Almacenamiento. Los extractos se deben almacenar en un refrigerador (entre 2 y 4 °C) y retirarse solo durante el mínimo tiempo necesario. Las diluciones preparadas para almacenaje deberían constituirse con un estabilizador proteico adecuado. Todos los extractos no acuosos deben agitarse antes de su utilización.

Modo de administración. Las inyecciones solo deberán administrarse bajo supervisión médica. La administración subcutánea es la más utilizada, la mejor documentada y generalmente recomendada. Se deben evitar del todo las inyecciones intravenosas.

Se han utilizado experimentalmente las vías de administración oral, nasal, sublingual y bronquial, pero los datos referentes a su uso clínico todavía no son concluyentes y no se recomiendan para empleo habitual.

Momento oportuno para la inmunoterapia. La inmunoterapia de los alérgenos estacionales no debería iniciarse durante la estación del alérgeno (polen), dado que esta práctica aumenta el riesgo de que se produzcan efectos colaterales. Por el contrario, debe procurarse haber alcanzado la dosis de sostén antes de la llegada de la estación. Tanto el tratamiento perenne como el preestacional son eficaces.

Dosificación

Dosis habitual. Las inyecciones suelen administrarse una o dos veces por semana hasta alcanzar la dosis de sostén. La tolerancia a la dosis varía de un paciente a otro y, por consiguiente, las directrices que a menudo proporciona el fabricante deberán ser consideradas tan solo como sugerencias. En tanto que las dosis de sostén elevadas aumentan la eficacia, las dosis de los extractos más potentes pueden estar limitadas por sus efectos colaterales. Tanto los métodos basados en la valoración de la reacción a las pruebas cutáneas como las dosis de sostén muy bajas han demostrado ser ineficaces.

Dosis modificadas. Existen dos métodos de dosificación que permiten alcanzar rápida y eficazmente la dosis de sostén a expensas de aumentar ligeramente el riesgo de anafilaxis. Se emplean en pacientes que necesitan máxima protección o que pueden requerir un tratamiento breve por razones socioeconómicas. En ambos tipos de tratamiento solo se pueden utilizar los extractos acuosos.

La inmunoterapia de ataque. Consiste en la administración de dosis cada vez mayores a intervalos de 30 a 60 minutos durante un corto período de tiempo, que puede ser de medio día o de varios días, dependiendo de la sensibilidad del paciente.

La inmunoterapia seriada. Consiste en la administración de dosis cada vez mayores del alérgeno en varias inyecciones, que se aplican cada 30 o 60 minutos, en series separadas por varios días.

La inmunoterapia en los niños. Las indicaciones son las mismas que en los adultos pero en los niños de 5 a 12 años de edad puede ser necesario administrar dosis menores.

Cambio del lote de alérgenos. Cuando se cambia a un nuevo lote de extractos no estandarizados, se recomienda reducir la dosis. Esto puede ser innecesario con el material estandarizado biológicamente.

Supervisión. El paciente debe permanecer bajo supervisión médica directa durante un mínimo de 30 minutos después de cada inyección.

Duración de la inmunoterapia. La inmunoterapia es un tratamiento a largo plazo. Sin embargo, no debe continuarse sin reevaluar periódicamente la respuesta del paciente. Se desconoce su duración óptima. Generalmente, se recomienda un período de 3 a 5 años por lo menos. Como norma general, los síntomas deben haber desaparecido o haberse reducido de forma sustancial de 1 a 2 años antes de suspender el tratamiento.

Fracasos del tratamiento. El tratamiento puede fracasar a causa de un diagnóstico incorrecto, de la dosificación incorrecta del alérgeno o por la aparición o agravación de otras alergias. Además, cierta proporción de pacientes no responden a la inmunoterapia.

Reacciones adversas

Las reacciones locales a la inyección de extractos de alérgenos abarcan la aparición inmediata de ronchas y eritema en el lugar de la inyección y de hinchazón más difusa que persiste durante varias horas o, en los casos graves, durante uno o más días. Además, pueden manifestarse reacciones sistémicas tales como anafilaxis y exacerbaciones de asma que ponen en peligro la vida del paciente.

Aparte de estas reacciones provocadas por inyecciones, existen informes no documentados de empeoramiento persistente de la situación original y, en casos excepcionales, del desarrollo de enfermedades del colágeno (60). Sin embargo, no existen pruebas de una relación causal.

Incidencia. Las reacciones locales de cierta intensidad son casi inevitables y no constituyen una contraindicación para continuar el tratamiento. La prevalencia de reacciones sistémicas más graves ha sido analizada en el Reino Unido donde la frecuencia, tanto de reacciones mortales como de las no mortales, ha variado desde 1 en 63 con los extractos potentes hasta 1 en 28 000 tratamientos con otros extractos (2). Es posible que estas cifras estén subestimadas ya que muchas veces las reacciones adversas no se notifican; sin embargo, los pacientes con asma parecen ser especialmente susceptibles. La prevalencia de reacciones graves parece haber aumentado sustancialmente con el empleo creciente de extractos más potentes.

Entre 1957 y 1986 el Comité sobre Inocuidad de los Medicamentos del Reino Unido (CIM) notificó 26 defunciones por anafilaxis debida a extractos alérgicos. Cuando Lockey y sus colegas investigaron los aspectos de inocuidad en los Estados Unidos, encontraron que durante un período de 42 años habían ocurrido 46 defunciones (61).

Precauciones y prevención (62). Es preciso prestar una atención meticulosa a los procedimientos seguidos, pues una proporción importante de las muertes es resultado de errores en la dosificación y en el horario de administración. Se recomienda observar las siguientes precauciones:

- Supervisión médica directa de la administración del alérgeno.
- Adiestramiento adecuado del personal, que debe ser capaz de efectuar el masaje cardíaco externo y la respiración boca a boca.
- Período adecuado de observación después de cada inyección, con el objeto de reconocer tempranamente las reacciones locales y sistémicas, y proveer tratamiento inmediato.
- Provisiones fácilmente asequibles de epinefrina (adrenalina), oxígeno y soluciones intravenosas.
- En el caso de los asmáticos, se debe efectuar una evaluación clínica y, cuando sea posible, lecturas de la velocidad máxima instantánea del flujo aéreo espirado (o equivalentes) antes de cada inyección y repetirlas antes de que el paciente abandone el consultorio.

En todo el mundo se sigue la pauta de esperar durante un período de 30 minutos después de cada inyección, pues no existen pruebas convincentes de que una espera más prolongada pueda alterar la tasa de letalidad. Este período de observación debe prolongarse si, al ser interrogado, el paciente admite haber presentado los síntomas de una reacción generalizada, aunque haya sido leve.

Los intentos de anticipar las reacciones en los grupos de alto riesgo han tenido un éxito limitado. A veces se utilizan antihistamínicos con fines profilácticos. Aunque es más probable que las reacciones adversas se presenten al emplear concentraciones altas del extracto (6), también pueden presentarse con dosis bajas. En los casos con un alto grado de sensibilidad, indicado por la historia clínica o por las pruebas cutáneas intensamente positivas, es común utilizar dosis iniciales bajas. Una exacerbación reciente de asma o rinitis o una infección intercurrente son indicaciones de que se debe posponer o reducir la siguiente dosis.

Cuando después de una inyección se presenta un episodio de asma, rinitis, urticaria, hipotensión o angioedema, la siguiente dosis se deberá reducir a un tercio (6); también es recomendable reducir la dosis en caso de presentarse reacciones locales graves. Sin embargo, esta estrategia no puede ofrecer una protección completa. De 26 pacientes con reacciones letales notificadas al CIM del Reino Unido, solo seis tenían antecedentes de reacciones adversas a inyecciones previas (2).

Tratamiento. La mayor parte de las reacciones locales no requieren un tratamiento específico. Las más graves, que pueden prolongarse durante varios días, pueden ser tratadas con antihistamínicos o corticoides.

Las reacciones sistémicas, incluidas broncoespasmo, hipotensión, angioedema y urticaria, se tratan de primera instancia con 0,5 ml al 1:1 000 de epinefrina por vía subcutánea o intramuscular. Si se va a calcular la dosis, como ocurre con los niños, se pueden administrar 0,01 ml/kg y, si fuera necesario, repetir la dosis. El lugar de administración de la epinefrina no es crucial. La administración de oxígeno también es útil. La hipotensión se trata con vasopresores, con soluciones intravenosas y, a pesar de su acción lenta, con corticoides.

Las reacciones asmáticas se tratan con los medios habituales utilizando broncodilatadores inyectables o en aerosol (agonistas betadrenérgicos), oxígeno, aminofilina por vía intravenosa administrada lentamente y corticoides. El estridor debido a edema laríngeo puede requerir la administración de epinefrina parenteral o con inhalador, oxígeno, intubación y, raramente, traqueostomía.

Perspectivas y estudios sobre la inmunoterapia de las enfermedades alérgicas

Mejoras en los procedimientos actuales. Se pueden esperar mejoras en la estandarización de los alérgenos, en el uso de adyuvantes y en el empleo de preparados de depósito como medios para regular la disponibilidad y presentación de los alérgenos. Estas pueden contribuir no solo a mejorar la eficacia sino también a disminuir los efectos colaterales. Además, se podrá también monitorizar de forma más eficiente la posibilidad de aparición de reacciones adversas midiendo la concentración de anticuerpos IgG específicos durante los primeros meses de la inmunoterapia.

Nuevos enfoques en la modulación de las respuestas mediadas por la IgE. En animales de laboratorio, los alérgenos desnaturalizados por métodos químicos o unidos a residuos "tolerógenos" han sido más eficaces en la inducción de tolerancia a la IgE sin provocar reacciones anafilácticas o efectos colaterales similares. Sin embargo, esto es aplicable solamente a animales no sensibilizados o sensibilizados recientemente y no puede ser extrapolable a las enfermedades alérgicas del hombre. Los ensayos clínicos en los que se han utilizado estos alérgenos modificados con métodos químicos no han satisfecho todavía las expectativas iniciales. La caracterización estructural de los epitopos alérgénicos principales combinada con técnicas de biología molecular permitiría elaborar alérgenos modificados de gran potencia, por ej., mediante la unión con el virus vaccinia o con genes que codifican linfoquinas para crear preparaciones de alérgenos con técnicas de ingeniería genética.

Es evidente que la supresión de la respuesta mediada por la IgE en los individuos no atópicos es debida a las células T supresoras o además a factores diversos que pueden ser específicos para el alérgeno (factores supresores T) o inespecíficos. Por consiguiente, debería ser posible utilizar un tratamiento sustitutivo con estos factores supresores u otros productos celulares obtenidos con la tecnología del ADN recombinante o reinfundir al paciente alérgico subpoblaciones de linfocitos T supresores específicos aumentadas por clonación. Por otra parte, puede ser que la administración de alérgenos junto con agentes inmunosupresores elimine la respuesta específica.

Actualmente, se ha suscitado un interés considerable en la capacidad de las linfoquinas o de los inhibidores de las linfoquinas para reducir o reestablecer la supresión de la red de IgE de los pacientes atópicos propensos a sensibilizaciones múltiples.

Cuando se hayan definido con más precisión las funciones reguladoras de las inmunoglobulinas, habrá oportunidades para desarrollar otros métodos de inmunización pasiva tanto por reacción con los alérgenos como por modulación de la respuesta de la IgE. Por ejemplo, en las alergias al veneno de abeja (18) y al polen de la hierba, estos intentos son útiles, especialmente al iniciar la inmunoterapia en pacientes muy sensibles.

Durante la respuesta mediada por la IgE y también durante la inmunoterapia se desarrollan anticuerpos anti-idiotípicos dirigidos contra idiotipos de IgE (esto es, imágenes invertidas específicas del alérgeno). Las investigaciones llevadas a cabo con animales de laboratorio indican que de este modo se puede controlar y suprimir la respuesta mediada por la IgE. Sin embargo, la complejidad de la respuesta anti-idiotípica hace incierta su aplicabilidad al hombre.

Durante la inmunoterapia se desarrollan anticuerpos IgG anti-isotípicos dirigidos contra la IgE. Estos autoanticuerpos tienen distintas funciones: algunos pueden bloquear la función de las células efectoras que transportan anticuerpos IgE y otros pueden potenciar las reacciones mediadas por la IgE.

La identificación del gen o genes asociados a la elevada respuesta de la IgE de los sujetos atópicos permitirá reconocer mejor a los individuos de alto riesgo, lo cual en la actualidad requiere medir la concentración de la IgE al nacer. Permitiría, asimismo, la instauración pronta de medidas preventivas o la intervención activa.

Reacciones de bloqueo a nivel del efector. Actualmente, el desarrollo de antagonistas contra los mediadores de la inflamación o de fármacos que puedan bloquear la activación de las células inflamatorias o la liberación de mediadores no se limita al ámbito farmacológico. Se está experimentando también para interferir la unión de la IgE con sus receptores específicos en las células efectoras, para interferir la expresión del receptor de la IgE y el ciclo o bloquearla de manera permanente con péptidos u otras estructuras que remedan a esta inmunoglobulina. Otros enfoques suponen interferir la sensibilización de las células efectoras mediada por linfoquinas que parece ser necesaria para la secreción de los mediadores de la inflamación.

Participantes

- J. Bousquet, Servicio de las Enfermedades Respiratorias, Hospital de Aiguelongue, Montpellier, Francia.
- S. Cohen, Instituto Nacional de la Alergia y las Enfermedades Infecciosas, Bethesda, Maryland, EUA.
- P. C. Frei, División de Inmunología y Alergia, Centro Hospitalario Universitario de Vaudois, Lausana, Suiza.
- L. Jager, Instituto de Inmunología Clínica, Jena, República Democrática Alemana.
- P. H. Lambert, Jefe de los Servicios de Apoyo en Microbiología e Inmunología, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza.
- M. H. Lessof, Departamento de Medicina, Hospital Guy, Londres, Reino Unido.
- R. H. Loblay, Centro de Investigación en Inmunología Clínica, Universidad de Sidney, Australia.
- H. J. Malling, Unidad de Alergia, Rigshospitalet, Copenhague, Dinamarca.
- P. S. Norman, División de Inmunología Clínica, Hospital Good Samaritan, Baltimore, Maryland, EUA.
- R. A. Thompson, Departamento Regional de Inmunología, Hospital de East Birmingham, Reino Unido. Jefe del Comité de Inmunología Clínica de la UISI y Jefe del Grupo de Trabajo.
- A. L. de Weck, Instituto para la Inmunología Clínica, Berna, Suiza. Presidente de la Asociación Internacional de Alergología e Inmunología Clínica.
- B. Weeke, Unidad de Alergia, Rigshospitalet, Copenhague, Dinamarca.

Referencias

- 1 Noon, L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1: 572-573, 1911.
- 2 Committee on Safety of Medicines. CSM update. Desensitizing vaccines. *Br Med J* 293: 948, 1986.
- 3 Bousquet, J., Miller, U. R., Drebrog, S. *et al.* Immunotherapy with *hymenoptera* venoms. Position paper of the Working Group on Immunotherapy for the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 42:401, 1987.
- 4 Malling, H. J., ed. Immunotherapy: position paper. *Allergy* 43 (Supl. 6), 1988.
- 5 Creticos, P. S., Norman, P. S. Immunotherapy with allergens. *JAMA* 258:2874-2880, 1987.
- 6 Van Metre, T. E. y Adkinson, N. F. Immunotherapy for aeroallergen disease. In: Middleton, M.D., Reed, C. E., Ellis, E. F., Adkinson, N. F. y Yunginger, J. W., eds. *Allergy: principles and practice*. St. Louis, Washington y Toronto, C.V. Mosby Co., 1988, pp. 1327-1343.
- 7 Kishimoto, T. IgE class-specific suppressor T cells and regulation of the IgE response. *Prog Allergy* 32:265-317, 1982.
- 8 Ishizaka, K. IgE-binding factors and regulation of the IgE antibody response. *Ann Rev Immunol* 6:513-534, 1988.
- 9 Stannegard, O. y Stannegard, I. L. T lymphocyte numbers and function in human IgE-mediated allergy. *Immunol Rev* 41:149-161, 1978.
- 10 Saxon, A., Morrow, C. y Stevens, R. H. Subpopulations of circulating B cells and regulatory T cells involved in *in vitro* IgE production in atopic patients with elevated serum IgE. *J Clin Invest* 65:1457-1460, 1980.
- 11 Creticos, P. S., Van Metre, T. E., Mardiney, M. R., Rosenberg, G. L., Norman, P.S. y Adkinson, N. F. Jr. Dose response of IgE and IgG antibodies during ragweed immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 73:94-104, 1984.

- 12 Rocklin, R. E., Sheffer, A. L., Greineder, D. K. y Melmon, K. L. Generation of antigen-specific suppressor cells during allergy desensitization. *N Engl J Med* 302:1213-1219, 1980.
- 13 Tamir, R., Castracane, J. M. y Rocklin, R. E. Generation of suppressor cells in atopic patients during immunotherapy that modulate IgE synthesis. *J Allergy Clin Immunol* 79:591-598, 1987.
- 14 Holt, P. G., Reid, M., Britten, D., Sedgwick, J. y Bazin, H. Suppression of IgE responses by passive antigen inhalation: dissociation of local (mucosal) and systemic immunity. *Cell Immunol* 104, 434-439, 1987.
- 15 Juniper, E. F., O'Connor, J., Roberts, R. S. *et al.* Polyethylene glycol-modified ragweed extract: comparison of two treatment regimens. *J Allergy Clin Immunol* 78:851-856, 1986.
- 16 Graft, D. F., Schubert, K. C., Kagey-Sobotka, A. *et al.* Assessment of prolonged venom immunotherapy in children. *J Allergy Clin Immunol* 80:162-166, 1987.
- 17 Muller, U. R., Morris, T., Bischoff, M., Friedli, H. y Skarvil, F. Combined active and passive immunotherapy in honeybee-sting allergy. *J Allergy Clin Immunol* 78:115-122, 1986.
- 18 Bousquet, J., Fontez, A., Azuar, R., Robinet-Levy, M. y Michel, F-B. Combination of passive and active immunization in honeybee venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 79:947-954, 1987.
- 19 Aalberse, R. C., Dieger, P. H., Knul-Brethova, V., Vooren, P., Aalberse, M. y Van Leeuwen, J. IgG4 as a blocking antibody. *Clin Rev Allergy* 1:289-302, 1983.
- 20 Urbanek, R., Kemeny, D. M. y Richards, D. Sub-class of IgG anti-bee venom antibody produced during bee venom immunotherapy and its relationship to long-term protection from bee stings and following termination of venom immunotherapy. *Clin Allergy* 16:317-322, 1986.
- 21 Kemeny, D. M., Mackewzie-Mills, M., Harries, M. G., Youtlen, L. J. F. y Lessor, M. H. Antibodies to purified bee venom proteins and peptides. II. A detailed study of changes in IgE and IgG antibodies to individual bee venom antigens. *J Allergy Clin Immunol* 72:376-385, 1983.
- 22 Patterson, R., Grammer, L. C. y Shaughnessy, M. A. Immunotherapy: parameters of assessment. *J Allergy Clin Immunol* 76:394-397, 1985.
- 23 Blaser, K. y de Weck, A. L. Regulation of the IgE antibody response by idiotype-anti-idiotype network. *Prog Allergy* 32:203-264, 1982.
- 24 Sinclair, N. R. y Panoskaltis, A. Immunoregulation by Fc signals: a mechanism for self-nonsel discrimination. *Immunol Today* 8:76-79, 1987.
- 25 Norman, P. S., Lichtenstein, L. M. y Tignall, J. The clinical and immunologic specificity of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 61:370-377, 1978.
- 26 Leavengood, D. C., Renard, R. L., Martin, B. G. y Nelson, H. S. Cross allergenicity among grasses determined by tissue threshold changes. *J Allergy Clin Immunol* 76: 789-794, 1985.
- 27 Price, J. F., Warner, J. O., Hey, E. N., Turner, M. W. y Soothill, J. F. A controlled trial of hyposensitization with tyrosine-absorbed *Dermathophyzooides pteronyseinus* antigen in childhood asthma: *in vivo* aspects. *Clin Allergy* 14:209-219, 1984.
- 28 Formgren, H., Olofsson, E., Dreborg, S. y Lanner, A. Bronchial sensitivity during immunotherapy with pharmlagen *D. farinae*. In: *Proceedings of the Thirteenth Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology*, Budapest, 1986, p. 363.
- 29 Lichtenstein, L. M. y MacGlashan, D. W. The concept of basophil releasability. *J Allergy Clin Immunol* 77:291-294, 1986.
- 30 Hsieh, K-H. Altered interleukin-2 (IL-2) production and responsiveness after hyposensitization to house dust. *J Allergy Clin Immunol* 76:188-194, 1985.
- 31 Van Arsdel, P. P. y Middleton, E. The effect of hyposensitization on the *in vitro* histamine release by specific antigen. *J Allergy* 32:348-356, 1961.

- 32 Ljungstrom, K. G., Renck, H., Gruber, U. F. *et al.* Prevention of dextran-induced anaphylactic reactions by hapten inhibition: a Scandinavian multi-center study. *Acta Chir Scand* 149:341-360, 1983.
- 33 Hunt, K. J., Sobatka, A. K., Amodio, F. J., Valentine, M. D., Benton, A. W. y Lichtenstein, L. M. A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. *New Eng J Med* 299:257-261, 1978.
- 34 Frankland, A. W. y Augustin, R. Prophylaxis of summer hay-fever and asthma: a controlled trial comparing crude grass-pollen extracts with the isolated main protein component. *Lancet* 1:1055-1057, 1954.
- 35 Lichtenstein, L. M., Norman, P. S. y Winkenwerder, W. L. A single year of immunotherapy for ragweed hay fever: immunologic and clinical studies. *Ann Intern Med* 75: 663-671, 1971.
- 36 Viander, M. y Koivikko, A. The seasonal symptoms of hyposensitised and untreated hay fever patients in relation to birch pollen counts: correlations with nasal sensitivity, prick tests and RAST. *Clin Allergy* 8:387-396, 1978.
- 37 Pence, H. L., Mitchell, D. Q., Greely, R. L., Updegraff, B. R. y Selfridge, H. A. Immunotherapy for mountain cedar pollinosis: a double blind controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 58:39-50, 1976.
- 38 Basomba, A. The importance of allergen dosage and treatment schedules in immunotherapy. In: Reed, C. E., ed. *Proceedings of the International Congress of Allergology and Clinical Immunology*. St. Louis, Washington y Toronto, C. V. Mosby Co., 1986, pp. 335-341.
- 39 Aas, K. Hyposensitisation in house-dust allergy asthma: a double blind controlled study with evaluation of the effect on bronchial sensitivity to house dust. *Acta Paediatr Scand* 60:264-268, 1971.
- 40 Chapman, M. D., Platt-Mills, T. A. E., Gabriel, M., Ng, H. K., Allen, W. G. L., Hill, L. E. y Nunn, A. J. Antibody response following prolonged hyposensitisation with *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 61:431-440, 1980.
- 41 D'Souza, M. F., Pepys, J., Wells, I. D., Tai, E., Palmer, F., Overell, B. G., McGrath, T. y Megson, M. Hyposensitisation with *Dermatophagoides pteronyssinus* in house dust allergy: a controlled study of clinical and immunological effects. *Clin Allergy* 3:177-193, 1973.
- 42 Taylor, W. W., Ohman, J. L. y Lowell, F. C. Immunotherapy in cat-induced asthma: double-blind trial with evaluation of bronchial responses to cat allergen and histamine. *J Allergy Clin Immunol* 61:283-287, 1978.
- 43 Ohman, J. L. Jr., Findlay, S. R. y Leitermann, K. M. Immunotherapy in cat-induced asthma. Double-blind trial with evaluation of *in vivo* and *in vitro* responses. *J Allergy Clin Immunol* 74:230-239, 1984.
- 44 Malling, H. J. Diagnosis and immunotherapy of mould allergy. V. Clinical efficacy and side effects of immunotherapy with *Cladosporium herbarum*. *Allergy* 41:505-519, 1986.
- 45 Metzger, W. J., Donnelly, B. A. y Richarson, H. B. Modification of late asthmatic responses (LAR) during immunotherapy for *Alternaria*-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 71:119, 1983.
- 46 Patterson, R., Lieberman, P., Irons, J. S., Pruzansky, J. J., Metzger, W. J. y Zeiss, C. R. Immunotherapy. In: Middleton, E., Reed, C. E. y Ellis, E. F., eds. *Allergy Principles and Practice*, vol. 2. St. Louis y Toronto, C. V. Mosby Co., 1983, p. 1119.
- 47 Cooke, R. A. y Stull, A. Preparation and standardization of pollen extracts for the treatment of hay fever. *J Allergy* 4:87, 1933.
- 48 Baer, H., Godfrey, H., Maloney, C. J., Norman, P. S. y Lichtenstein, L. M. The potency and antigen E content of commercially prepared ragweed extracts. *J Allergy* 45:347, 1970.
- 49 Baer, H., Maloney, C. J., Norman, P. S. y Marsh, D. G. The potency and Group I content of six commercially prepared grass pollen extracts. *J Allergy Clin Immunol* 45:157, 1974.
- 50 Aas, K. y Belin, L. Suggestion for biologic qualitative testing and standardization of allergen extracts. *Acta Allergol* 29:238, 1974.
- 51 Turkeltaub, P. C., Rastogi, S. C., Baer, H., Anderson, M. C. y Norman, P. S. A standardized quantitative skin-test assay of allergen potency and stability: studies on the allergen dose-response curve and effect of wheal, erythema, and patients selection on assay results. *J Allergy Clin Immunol* 70:343-352, 1982.
- 52 Gleich, G. J., Larso, J. B., Jones, R. T. y Baer, H. Measurement of the potency of allergy extracts by their inhibitory capacities in the radioallergosorbent test. *J Allergy Clin Immunol* 53:158, 1974.

- 53 Helm, R. M., Gaurke, M. B., Baer, H. *et al.* Production and testing of an international reference standard of short ragweed pollen extract. *J Allergy Clin Immunol* 71: 790-800, 1984.
- 54 Gjesing, B., Jager, L., Marsh, D. G. y Lowenstein, H. The international collaborative study establishing the first international standard for timothy (*Phleum pratense*) grass pollen allergenic extract. *J Allergy Clin Immunol* 75(2): 258-267, 1985.
- 55 Ford, A., Seagroatt, V., Platt-Mills, T. A. E. y Lowenstein, H. A collaborative study on the first international standard of *Dermatophagoides pteronyssius* (house dust mite) extract. *J Allergy Clin Immunol* 75:676-686, 1985.
- 56 Arntzen, F. C., Wilhelmsen, T. W., Lowenstein, H. *et al.* The international standard of birch (*Betula verrucosa*) pollen extract. En prensa.
- 57 Larsen, J. N., Ford, A., Gjesing, B., *et al.* The collaborative study of the international standard of dog, *Canis domesticus*, hair/dander extract. *J Allergy Clin Immunol* 82:318-330, 1988.
- 58 Baer, H., Anderson, M. C., Helm, R. M. *et al.* The preparation and testing of the proposed International Reference (IRP) Bermuda grass (*Cyndon dactylon*)-pollen extract. *J Allergy Clin Immunol* 78:624-631, 1986.
- 59 Estados Unidos de América, Departamento de Salud y Servicios Sociales, Administración de Alimentos y Medicamentos. Biological products; allergenic extracts; implementations of efficacy review; proposed rule. *Fed Register* (Part II); 50 (15):3082-3288, 1985.
- 60 Phanuphak, P. y Kohler, P. F. Onset of polyarthritis nodosa during allergic hyposensitization treatment. *Am J Med* 68:479-485, 1980.
- 61 Lockey, R. F., Benedict, L. M., Turkeltaub, P. C. y Bukantz, S. C. Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST). *J Allergy Clin Immunol* 79:660-677, 1987.
- 62 Position statement. Personnel and equipment to treat systemic reactions caused by immunotherapy with allergenic extracts. *J Allergy Clin Immunol* 77:271, 1986. □

Financiamiento de la atención de salud en los países en desarrollo

La Escuela de Salud Pública de la Universidad de Boston enfocará la aplicación de principios de gestión económica y financiera al sector de la salud público y privado en un seminario/taller de 12 semanas (14 de septiembre a 11 de diciembre de 1989) que admitirá a 40 participantes. Se tratarán temas como: influencia de factores macroeconómicos, estrategias de financiamiento, análisis estructural del sector, análisis de costo-eficacia, proyección de costos, aplicación práctica de computadoras personales, generación de recursos y asignación de fondos. Las solicitudes de personas con título universitario o su equivalente se aceptarán hasta el 15 de agosto. Se otorgarán 16 créditos de posgrado para la Maestría en Salud Pública y un certificado. *Información:* Financing Health Care in Developing Countries, Boston University School of Public Health, 80 East Concord Street, Room A-310, Boston, MA 02118-2394, EUA. Teléfono: (617) 638-5234. Télex: 200191 BU UR. Facsímil: (617) 638-5374.