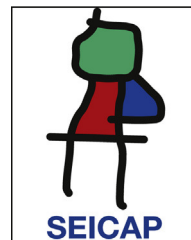


Allergologia et immunopathologia

Sociedad Española de Inmunología Clínica,
Alergología y Asma Pediátrica

www.elsevier.es/ai



ORIGINAL ARTICLE

Association of single nucleotide polymorphisms of interleukin-1 family with atopic dermatitis

N. Behniafard^a, M. Gharagozlou^a, S. Sotoudeh^a, E. Farhadi^b, M. Khaledi^{c,d},
Z.G. Moghaddam^a, M. Mahmoudi^{b,e}, S.M. Fathi^a, B. Darabi^a, A. Aghamohammadi^{a,d},
A.A. Amirzargar^b, N. Rezaei^{a,b,d,*}

^a Pediatrics Center of Excellence, Children's Medical Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

^b Molecular Immunology Research Center; and Department of Immunology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

^c Growth and Development Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

^d Research Center for Immunodeficiencies, Children's Medical Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

^e School of Nutrition and Dietetics, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received 20 August 2012; accepted 7 September 2012

Available online 17 December 2012

KEYWORDS

Atopic dermatitis;
Cytokine;
Interleukin-1;
Single nucleotide
polymorphisms

Abstract

Background: Interleukin-1 (IL-1) seems to have an important role in early reactions towards microbes, while its genetic variability could affect this role in atopic patients who have a distressed immunity towards dermatological infections.

Methods: Eighty-nine patients with atopic dermatitis (AD), who were referred to a main referral paediatric hospital, were enrolled in this study. Single nucleotide polymorphisms (SNP) of the following IL-1 cluster genes were assessed in this group of patients: IL-1 α –889, IL-1 β –511, IL-1 β +3962, IL-1R Pst-I 1970, and IL-1RA Mspa-I 11100. The results were compared with a group of 140 healthy subjects from the same region.

Results: Fourteen percent of the controls had TT homozygous genotype in IL-1R at position Pst-I 1970, while only 2% of the patients with AD had this genotype ($p=0.005$, OR: 0.14, 95%CI: 0.02–0.64). The CC homozygous genotype was the most common genotype in IL-1 α position –889 and IL-1 β at position +3962 in both groups of patients with AD and the controls, while the TC heterozygous genotype was the most common genotype in IL-1 β at position –511 and IL-1R at position Pst-I 1970, with no significant difference between the two groups.

Conclusions: This study showed a significant negative association in the IL-1R Mspa-I 11100 TT homozygous genotype in the patients with AD.

© 2012 SEICAP. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Corresponding author.

E-mail addresses: rezaei_nima@tums.ac.ir, rezaei_nima@yahoo.com (N. Rezaei).

Introduction

Several studies on genetic polymorphisms of cytokines, including pro-inflammatory cytokines, have been conducted in different immunological disorders during the last decade, showing some association between some positions and a number of diseases.^{1–6} However, it seems that there is no distinct genetic cause for some diseases, including atopic dermatitis (AD), which is considered a multi-factorial disease.^{7,8} In spite of several studies on the genetics of AD, there is no single response to explain the pathogenesis of disease, while single nucleotide polymorphisms (SNPs) seem to have a role in susceptibility or protectivity of individuals to the disease.⁷ It seems that particular genotypes/haplotypes of the interleukin (IL)-1 could influence cytokine production,⁹ while this cytokine seems to have an important role in early reactions towards microbes. However, its genetic variability could affect this role in atopic patients who have a distressed immunity towards dermatological infections.

This study was aimed to analyse the SNPs of IL-1 family in a group of paediatric patients with AS to see if any allele or genotype could either predispose or protect the individual from atopy.

Materials and methods

In this study, 89 Iranian patients with a diagnosis of AD, from the Children's Medical Centre Hospital, a main referral paediatric hospital in Tehran, Iran, were enrolled. One hundred and forty unrelated healthy subjects without any evidence of atopy were also selected as the control group.¹⁰ This study was approved by the Ethics Committee of the Tehran University of Medical Sciences. Written informed consent was obtained from all the parents of enrolled individuals.

Polymerase chain reaction with sequence-specific primers (PCR-SSP assay kit, Heidelberg University, Germany) was the method for typing of the cytokine genes, which were previously explained in details.¹⁰ The frequencies of alleles and genotypes of the following IL-1 cluster genes were verified: IL-1 α –889, IL-1 β –511, IL-1 β +3962, IL-1R Pst-I 1970, and IL-1RA Mspa-I 11100. After counting the allele frequencies, the comparison was made via χ^2 test; and the odds ratios (OR), 95% confidence intervals (CI) and *p*-value (*p*) were calculated for each allele and genotype.

Results

The allele and genotype frequencies of each SNP are presented in [Table 1](#). The CC homozygous genotype was the most common genotype in IL-1 α position –889 and IL-1 β at position +3962 in both groups of patients with AD as well as in the controls. However, there was no significant difference between frequencies of the alleles and genotypes for these cytokines between the two study groups.

Indeed, the TC heterozygous genotype was the most common genotype in IL-1 β at position –511 and IL-1R at position Pst-I 1970, with no significant difference between the patients and the controls; however, the TT homozygous genotype in IL-1R at position Pst-I 1970, which was

the less frequent genotype, has significantly negative association with AD. While 14.3% of the controls had the TT genotype, only 2.2% of the patients with AD had this genotype (*p* = 0.005, OR: 0.14, 95%CI: 0.02–0.64).

On the contrary, the TT homozygous genotype in IL-1RA Mspa-I 11100 was the most common genotype, but there was no significant difference on allele and genotype frequencies at this position between the patient and the control groups.

Discussion

Interleukin-1 seems to be a potential biomarker for itching in AD,¹¹ while Toll-like receptor 2 (TLR-2)-mediated IL-1 β production by monocytes seems to be selectively impaired in atopic patients; this could be a mechanism involved in the susceptibility of the patients to viral infections.¹² A 430 kb interval on chromosome 2q14 is responsible for the IL-1 α , IL-1 β , and IL-1RA (receptor antagonist).¹³ The results of this study for the IL-1 cluster (IL-1 α –889, IL-1 β –511, IL-1 β +3962, IL-1R Pst-I 1970, IL-1RA Mspa-I 11100), showed no allelic association with AD. Unlike our study, Landeck et al.¹⁴ recently indicated a negative association of IL-1 α –889 T allele and a possible protective effect of the IL-1 α –889 C/T polymorphism in contact dermatitis, which is in contrast with another study by Starvic et al.,¹⁵ which showed IL-1 α –889 C allele and CT polymorphism could occur in individuals susceptible to AD. Other studies showed neither association between the IL-1 α gene –899T/C and AD, nor the IL-1 β gene in the positions of –511C/T, 3953T/C, –1418T/C, and 315T/C.¹⁶ The only association between the IL-1 cluster genotype polymorphisms and Iranian patients with AD was the IL-1R Pst-I 1970 for the TT genotype. There was a significant decrease in the AD group, compared to the control group. Reich et al.¹⁴ reported no associations for cytokine polymorphisms for the IL-1 β –511 T/C, +3953 T/C, and IL-1R α intron 2 in German patients. In the study by Starvic et al., although there was significant association between IL-1 β –511 CT genotype and IL-1 β +3962 CT genotype, there was no association between IL-1R Pst-I 1970 and AD.¹⁵ It should be noted that Filaggrin loss-of-function mutations have recently been shown to be associated with increased expression of IL-1 cytokines in AD.¹⁷

In conclusion, this study showed a significant negative association in the IL-1R Pst-I 1970 TT genotype in the patients with AD. Although the protectivity of the SNP in AD might not be as highly penetrative as some other genetic SNPs, further multi-centre studies with large numbers of atopic patients in different ethnicities are needed to confirm the results of this study.

Ethical disclosures

Confidentiality of data. The authors declare that they have followed the protocols of their work centre on the publication of patient data and that all the patients included in the study have received sufficient information and have given their informed consent in writing to participate in that study.

Table 1 IL-1 family allele and genotype polymorphisms in the atopic and normal population.

Cytokine	Position	Alleles/Genotypes	Control (n = 140) N (%)	AD (n = 89) N (%)	p-value	OR (95%CI)
IL-1 α	-889	C	186 (68.4)	126 (70.8)	0.662	1.12 (0.73–1.73)
		T	86 (31.6)	52 (29.2)	0.662	0.89 (0.58–1.38)
		CC	62 (45.6)	46 (51.7)	0.448	1.28 (0.72–2.26)
		TC	62 (45.6)	34 (38.2)	0.338	0.74 (0.41–1.32)
		TT	12 (8.8)	9 (10.1)	0.927	1.16 (0.43–3.13)
IL-1 β	-511	C	154 (55.4)	97 (54.5)	0.926	0.96 (0.65–1.43)
		T	124 (44.6)	81 (45.5)	0.926	1.04 (0.70–1.54)
		CC	36 (25.8)	28 (31.5)	0.446	1.31 (0.70–2.46)
		TC	82 (59)	41 (46.1)	0.076	0.59 (0.33–1.05)
		TT	21 (15.2)	20 (22.5)	0.216	1.63 (0.78–3.39)
IL-1 β	+3962	C	198 (70.7)	131 (73.6)	0.574	1.15 (0.74–1.80)
		T	82 (29.3)	47 (26.4)	0.574	0.87 (0.56–1.35)
		CC	70 (50)	48 (53.9)	0.656	1.17 (0.66–2.07)
		TC	58 (41.4)	35 (39.3)	0.858	0.92 (0.51–1.63)
		TT	12 (8.6)	6 (6.7)	0.802	0.77 (0.25–2.32)
IL-1R	Pst-I 1970	C	174 (62.1)	127 (71.3)	0.055	1.52 (0.99–2.32)
		T	106 (44.2)	51 (28.7)	0.055	0.66 (0.43–1.01)
		CC	54 (38.6)	40 (44.9)	0.413	1.30 (0.73–2.31)
		TC	66 (47.1)	47 (52.8)	0.484	1.25 (0.71–2.21)
		TT	20 (14.3)	2 (2.2)	0.005	0.14 (0.02–0.64)
IL-1RA	Mspa-I 11100	C	64 (22.9)	34 (19.1)	0.402	0.80 (0.49–1.30)
		T	216 (77.1)	144 (80.9)	0.402	1.25 (0.77–2.06)
		CC	4 (2.9)	3 (3.4)	1.000	1.19 (0.20–6.46)
		CT	56 (40)	28 (31.5)	0.243	0.69 (0.38–1.25)
		TT	80 (57.1)	58 (65.2)	0.283	1.40 (0.78–2.53)

n = total number of examinees; N = absolute number; F% = frequency percentage; OR = Odds ratio; 95%CI = Wald's 95% confidence interval.

Right to privacy and informed consent. The authors have obtained the informed consent of the patients and/or subjects mentioned in the article. The author for correspondence is in possession of this document.

Protection of human subjects and animals in research. The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the responsible Clinical Research Ethics Committee and in accordance with those of the World Medical Association and the Helsinki Declaration.

Conflicts of interest

The authors have no conflict of interest to declare.

Acknowledgement

This study was supported by grant from Tehran University of Medical Sciences and Health Services (89-04-80-12136).

References

- Rezaei N, Amirzargar AA, Shakiba Y, Mahmoudi M, Moradi B, Aghamohammadi A. Proinflammatory cytokine gene single nucleotide polymorphisms in common variable immunodeficiency. *Clin Exp Immunol.* 2009;155:21–7.
- Amirzargar AA, Bagheri M, Ghavamzadeh A, Alimoghdam K, Khosravi F, Rezaei N, et al. Cytokine gene polymorphism in Iranian patients with chronic myelogenous leukaemia. *Int J Immunogenet.* 2005;32:167–71.
- Amirzargar AA, Rezaei N, Jabbari H, Danesh AA, Khosravi F, Hajabdolbaghi M, et al. Cytokine single nucleotide polymorphisms in Iranian patients with pulmonary tuberculosis. *Eur Cytokine Netw.* 2006;17:84–9.
- Barkhordari E, Rezaei N, Ansari-pour B, Larki P, Alighardashi M, Ahmadi-Ashtiani HR, et al. Proinflammatory cytokine gene polymorphisms in irritable bowel syndrome. *J Clin Immunol.* 2010;30:74–9.
- Mahdavi SA, Rezaei N, Moradi B, Dorkhosh S, Amirzargar AA, Movahedi M. Proinflammatory cytokine gene polymorphisms among Iranian patients with asthma. *J Clin Immunol.* 2009;29:57–62.
- Amirzargar A, Shahram F, Nikoopour E, Rezaei N, Saeedfar K, Ziaei N, et al. Proinflammatory cytokine gene polymorphisms in Behçet's disease. *Eur Cytokine Netw.* 2010;21:292–6.
- Barnes KC. An update on the genetics of atopic dermatitis: scratching the surface in 2009. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:16–29.
- Cao Y, Liao M, Huang X, Mo Z, Gao F. Meta-analysis of genome-wide linkage studies of atopic dermatitis. *Dermatitis.* 2009;20:193–9.
- Morse HR, Olomolaiye OO, Wood NA, Keen LJ, Bidwell JL. Induced heteroduplex genotyping of TNF-alpha, IL-1beta, IL-6 and IL-10 polymorphisms associated with transcriptional regulation. *Cytokine.* 1999;11:789–95.

10. Amirzargar AA, Naroueynejad M, Khosravi F, Dianat SS, Rezaei N, Mytilineos J, et al. Cytokine single nucleotide polymorphisms in Iranian populations. *Eur Cytokine Netw.* 2008;19:104–12.
11. Lee CH, Yu HS. Biomarkers for itch and disease severity in atopic dermatitis. *Curr Probl Dermatol.* 2011;41:136–48.
12. Hasannejad H, Takahashi R, Kimishima M, Hayakawa K, Shiohara T. Selective impairment of Toll-like receptor 2-mediated proinflammatory cytokine production by monocytes from patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:69–75.
13. Nicklin MJ, Weith A, Duff GW. A physical map of the region encompassing the human interleukin-1 alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-1 receptor antagonist genes. *Genomics.* 1994;19:382–4.
14. Landeck L, Visser M, Kezic S, John SM. IL1A-889C/T gene polymorphism in irritant contact dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-3083.2012.04474.x>.
15. Stavric K, Peova S, Trajkov D, Spiroski M. Gene polymorphisms of 22 cytokines in macedonian children with atopic dermatitis. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2012;11:37–50.
16. Reich K, Westphal G, König IR, Mössner R, Schupp P, Gutgesell C, et al. Cytokine gene polymorphisms in atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2003;148:1237–41.
17. Kezic S, O'Regan GM, Lutter R, Jakasa I, Koster ES, Saunders S, et al. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with enhanced expression of IL-1 cytokines in the stratum corneum of patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:1031–9.

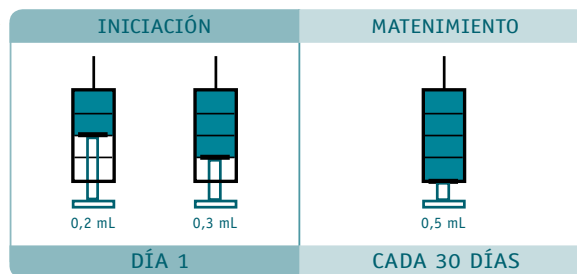


Vías a su alcance



Diater® Polimerizado

PAUTA RUSH



Diater® Sublingual Spray

PAUTA RUSH



Desde el primer día,
consigue la dosis óptima terapéutica.

Diater® Sublingual Spray

Pauta Rush

1.- COMPOSICIÓN: Solución de alérgenos a los que está sensibilizado el paciente, extraídos fraccionadamente, purificados por ultrafiltración, valorados por técnicas inmunoquímicas y diluidos en solución salina fisiológica fenolada y glicerina al 50%. **2.- FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE:** Diater Sublingual Spray se presenta en viales con nebulizadores para administración sublingual. Diater Sublingual Spray Pauta Rush: Compuesto por 1, 2 ó 3 viales D, etiqueta roja de concentración máxima y 6 mL de volumen total, con composición específica e individual para cada paciente. **3.- POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:** el tratamiento Diater Sublingual Spray es un tratamiento hiposensibilizante que se completa desde el primer día en una única fase, administrándose una pulverización al día de forma diaria todos los días de la semana. Normas para la correcta administración: Previamente a la administración de la dosis que corresponda, el vial debe ser agitado suavemente. El vial debe estar en posición vertical, sin invertirse. Antes de administrar la primera dosis, se deben efectuar 3 ó 4 pulsaciones al aire, con el fin de llenar completamente el circuito y la válvula dosificadora. Presionar tantas veces como pulsaciones deban suministrarse, manteniendo el líquido bajo la lengua hasta su completa absorción. **4.- INDICACIONES:** Diater Sublingual Spray es un producto indicado en la inmunoterapia específica e individual para el tratamiento de pacientes alérgicos que hayan sido previamente diagnosticados por el especialista de rinitis, toses espasmódicas, conjuntivitis, asma de etiología alérgica u otras entidades nosológicas de hipersensibilidad inmediata. **5.- CONTRAINDICACIONES:** Trastornos del sistema inmunitario; crisis asmática; tuberculosis activa; fiebre superior a 38°C. El embarazo puede constituir una contraindicación; tratamiento con β -bloqueantes; enfermedades malignas. **6.- PRECAUCIONES:** Este tratamiento puede entrañar riesgos de reacciones generalizadas, a veces graves tales como; urticaria, asma, shock anafiláctico, etc., por lo que deben seguirse durante la duración del mismo las siguientes normas en caso de reacciones adversas: Administración de adrenalina por vía subcutánea, adrenalina 1/1.000 a una dosis de 0,01 mL/kg peso/20 minutos. Una pauta orientativa en caso de ser necesaria una actuación rápida, puede ser la siguiente: niños hasta 6 años: 0,2 mL; niños de 6 a 12 años: 0,4 mL; adultos: 0,5-0,8 mL. En caso de persistencia de la reacción sistémica podrán ser repetidas dichas dosis cada 15 minutos, hasta un máximo de 3 veces. Si se considera necesario, trasladar al paciente a un servicio de Urgencias Hospitalarias. Es fundamental el seguimiento periódico que el especialista le haya indicado, al cual incumbe realizar las modificaciones en el tratamiento que el paciente requiera. **7.- INTERACCIONES:** No se han descrito. **8.- ADVERTENCIAS:** Embarazo y lactancia no se dispone de información sobre la seguridad de la vacuna utilizada durante el embarazo o lactancia, por lo que no es recomendable su uso en estos periodos. Efectos sobre la capacidad de conducción y utilización de maquinaria: es poco probable que se produzca algún efecto sobre la capacidad de conducción y la utilización de maquinaria. Advertencias sobre excipientes: Diater Sublingual Spray contiene glicerina y fenol. **9.- REACCIONES ADVERSAS:** Reacciones Locales: - las reacciones locales, por lo común, consisten en picor en la lengua, labios y/o boca y en algunos casos aumento de la sintomatología propia del paciente alérgico. En muy raras ocasiones podrían presentarse reacciones tales como urticaria y asma. En tales casos se recomienda administrar antihistamínicos I.V. (especialmente en caso de urticaria). Adicionalmente y de persistir la reacción, está indicada la administración de corticoides I.V. (100 mg de prednisolona o un equivalente glucocorticoide). Si se produjera un cierto grado de broncoespasmo, pueden utilizarse broncodilatadores. **ANAFILAXIA:** El shock anafiláctico se presenta con urticaria generalizada, angioedema facial y de glotis, sudoración, tos, estornudos, broncoespasmo, hipotensión, bradicardia e hiperemesis. El modo de actuación consiste en tender al paciente elevando las piernas y tratar inmediatamente. Inyectar adrenalina (ver apartado RECAUCIONES). Administrar por vía intramuscular un antihistamínico, como clorfeniramina 10-20 mg. Si el broncoespasmo es severo, se puede administrar salbutamol o sulfato de isoprenalina vía inhalatoria ó 10x20 mL de aminofilina inyectada lentamente por vía endovenosa a una velocidad de 2 mL/minuto. Un esteroide por vía parenteral, como 200-600 mg de hidrocortisona, puede ayudar a prevenir un broncoespasmo persistente. **10. SOBREDOSIFICACIÓN:** En caso de una sobredosis con presentación de los cuadros descritos en el apartado de REACCIONES ADVERSAS, se administrará subcutáneamente adrenalina al 1/1.000 en la región del olécranon, en la cara dorsal superior del brazo (15-20 cm por encima del codo). Si la reacción sistémica no cede, se repetirán las inyecciones subcutáneas de adrenalina al 1/1.000 en el brazo opuesto y NO MÁS DE TRES VECES. **11.- CONSERVACIÓN:** Los tratamientos deberán mantenerse bajo refrigeración, a partir de su recepción, a una temperatura de 2-8°C. Evitar exposiciones prolongadas a elevada temperatura. Evitar rigurosamente la congelación. **12.- CADUCIDAD:** No utilizar después de la fecha de caducidad indicada en el envase. **13.- FABRICANTE:** DIATER S.A. Avda. Gregorio Peces Barba, 2 - Parque Tecnológico de Leganés. 28918 Leganés (Madrid).



Diater® Polimerizado

Pauta Rush

1.- COMPOSICIÓN: Suspensión estéril compuesta por alérgenos a los que está sensibilizado el paciente, extraídos fraccionadamente, purificados por ultrafiltración, valorados por técnicas inmunoquímicas, polimerizados con glutaraldehído y diluidos en solución salina fisiológica fenolada. **2.- FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE:** Diater Polimerizado se presenta en viales inyectables para administración subcutánea; Diater Polimerizado pauta cluster está compuesto por 1 ó 2 viales 3, con concentración máxima, etiqueta roja, de 2,4 mL de volumen total y composición específica e individualizada. **3.- POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:** El tratamiento con Diater Polimerizado Pauta Cluster ha de completarse en dos fases Tratamiento de iniciación y Diater Polimerizado Tratamiento de Continuación; en el tratamiento de iniciación se procede a administrar dos dosis sucesivas con un intervalo de 30 minutos correspondientes a 0,2 mL y 0,3 mL, siendo la repetición de la dosis mensual; y en el tratamiento de continuación se administra la dosis máxima tolerada (0,5 mL) o una fracción de la misma, según indicación expresa de su especialista, con un intervalo de administración mensual. Normas para la correcta administración: el vial debe ser agitado suavemente antes de cada extracción, debiéndose asegurar que la vía de administración es subcutánea. **4.- INDICACIONES:** Diater Polimerizado es un producto indicado en la inmunoterapia específica e individual para el tratamiento de pacientes alérgicos que hayan sido previamente diagnosticados por el especialista de rinitis, toses espasmódicas, conjuntivitis, asma de etiología alérgica u otras entidades nosológicas de hipersensibilidad inmediata. **5.- CONTRAINDICACIONES:** Trastornos del sistema inmunitario, crisis asmática, tuberculosis activa, fiebre superior a 38,5°C; el embarazo puede constituir una contraindicación; tratamiento con β -bloqueantes y enfermedades malignas. **6.- PRECAUCIONES:** Este tratamiento puede entrañar riesgos de reacciones generalizadas, a veces graves tales como: urticaria, asma, shock anafiláctico, etc., por lo que deben de seguirse durante la duración del mismo las siguientes normas: la vacuna alérgica debe ser administrada siempre bajo supervisión médica; los extractos alérgicos sólo deben aplicarse si se dispone de medios que permitan proceder al tratamiento de un paciente que eventualmente sufra una reacción generalizada, tales como adrenalina por vía subcutánea u otros. No deben de ser administradas en ningún caso en el domicilio del paciente. Después de la aplicación de cada una de las dosis el paciente permanecerá 30 minutos como mínimo en el centro donde se haya administrado el preparado. Ante la aparición de cualquier reacción adversa, antes de proseguir con el tratamiento, consultar con el médico prescriptor. Pauta para la correcta administración de adrenalina por vía subcutánea, adrenalina 1/1.000 a una dosis de 0,01 mL/kg peso/20 minutos. Una pauta orientativa en caso de ser necesaria una actuación rápida, puede ser la siguiente: niños hasta 6 años: 0,2 mL; niños de 6 a 12 años: 0,4 mL; adultos: 0,5-0,8 mL. En caso de persistencia de la reacción sistémica podrán ser repetidas dichas dosis cada 15 minutos, hasta un máximo de 3 veces. Si se considera necesario, trasladar al paciente a un servicio de urgencias hospitalarias. Es fundamental el seguimiento periódico por parte del especialista, al cual incumbe realizar las modificaciones en el tratamiento que el paciente requiera. **7.- INTERACCIONES:** No se han descrito. **8.- ADVERTENCIAS:** Embarazo y lactancia no se dispone de información sobre la seguridad de la vacuna utilizada durante el embarazo o lactancia, por lo que no es recomendable su uso en estos periodos. Efectos sobre la capacidad de conducción y utilización de maquinaria: Es poco probable que se produzca algún efecto sobre la capacidad de conducción y la utilización de maquinaria. Advertencias sobre excipientes: Diater Polimerizado contiene como excipientes glutaraldehído y fenol. **9.- REACCIONES ADVERSAS:** Reacciones Locales: - el enrojecimiento e induración en el lugar de la inyección es normal, siempre y cuando no exceda el tamaño de 5 cm de diámetro. Si se presentase una reacción de mayor tamaño, se deberá tomar la medicación o medidas que para dicha reacción haya prescrito el especialista. Las reacciones locales, por lo común, consisten en la aparición de eritema, edema o inflamación en el lugar de la inyección; dichas reacciones suelen presentarse entre los 10 y 60 minutos tras la administración y persistir varias horas, desapareciendo generalmente sin necesidad de tratamiento. En los casos de reacciones locales severas, se recomienda ligar un torniquete por encima del lugar de la inyección y administrar en la zona adyacente adrenalina 1/1.000 por vía subcutánea a una dosis de 0,005 mg/kg. Reacciones sistémicas moderadas: Irritación óculo-nasal, estornudos, urticaria, edema de Quincke, que pueden aparecer entre los 15 minutos y de 4 a 6 horas después de la inyección subcutánea. En tales casos se recomienda administrar antihistamínicos I.V. (especialmente en caso de urticaria). Adicionalmente y de persistir la reacción, está indicada la administración de corticoides I.V. (100 mg de prednisolona o un equivalente glucocorticoide). Si se produjera un cierto grado de broncoespasmo, pueden utilizarse broncodilatadores. Reacciones sistémicas severas: Broncoespasmo, disnea, edema laríngeo, urticaria generalizada y excepcionalmente reacciones anafilácticas. En este caso el paciente debe colocarse en posición horizontal para recibir una terapéutica inmediata, procediendo a administrar una inyección subcutánea de adrenalina (1/1.000) en un sitio adyacente a la inyección, según pauta descrita. En broncoespasmos graves deben administrarse broncodilatadores simpaticomiméticos y en casos de broncoespasmos refractarios, aminofilina I.V. (250-500 mg en adultos, 5-7 mg/kg/24 horas en niños). Pueden administrarse intravenosamente antihistamínicos y dosis elevadas de corticoides (250-1.000mg de prednisolona). En los casos de hipotensión grave puede requerirse un expansor de plasma. **10.- SOBREDOSIFICACIÓN:** En caso de una sobredosis accidental o de una aplicación incorrecta del tratamiento, con presentación de los cuadros descritos en el apartado de REACCIONES ADVERSAS, se administrará subcutáneamente adrenalina al 1/1.000 en el brazo opuesto al de la inyección, según la pauta descrita. Si la sobredosis accidental fue aplicada intramuscular o subcutáneamente, se deberá ligar un torniquete por encima de la zona de la inyección, infiltrándola con adrenalina al 1/1.000 y a una dosis de 0,005 mg/kg una única vez. Si la reacción sistémica no cede, se repetirán las inyecciones subcutáneas de adrenalina al 1/1.000 en el brazo opuesto y no más de tres veces. **11.- CONSERVACIÓN:** Los tratamientos deberán mantenerse a partir de su recepción, a una temperatura entre 2° C y 8° C (en nevera). Evitar exposiciones prolongadas a elevada temperatura; evitar rigurosamente la congelación. **12.- CADUCIDAD:** La fecha de caducidad es de 12 meses desde el momento de su fabricación. **13.- FABRICANTE:** DIATER S.A. Avda. Gregorio Peces Barba, 2, Parque Tecnológico de Leganés. 28918 Leganés- Madrid. Texto revisado: Noviembre 2010.

