





**BUAP**

“Benemérita Universidad Autónoma de Puebla”

Facultad de Medicina.

Hospital Universitario de Puebla.

“Eficacia y seguridad de la inmunoterapia subcutánea  
para alérgenos inhalables en pacientes con rinitis  
alérgica durante la fase de inducción”

Tesis presentada para obtener el grado de:  
Especialidad en Alergia e Inmunología clínica.

Presenta:

Dr. Armando Alvarez Rivera. CVU: 1057245

Director de tesis:

Dr. Chrystopherson Gengyny Caballero López.

Asesores de tesis:

Dra. Aida Inés López García.

Dra. Daniela Rivero Yeverino.

Dr. Juan Jesús Rios López.

Dr. José Sergio Papaqui Tapia.

H. Puebla de Z. diciembre 2021.





**BUAP**

“Benemérita Universidad Autónoma de Puebla”

Facultad de Medicina.

Hospital Universitario de Puebla.

“Eficacia y seguridad de la inmunoterapia subcutánea para alérgenos inhalables en pacientes con rinitis alérgica durante la fase de inducción”

Tesis presentada para obtener el grado de:  
Especialidad en Alergia e Inmunología clínica.

Presenta:

Dr. Armando Alvarez Rivera. CVU: 1057245

Director de tesis:

Dr. Chrystopherson Gengyny Caballero López.

Asesores de tesis:

Dra. Aida Inés López García.

Dra. Daniela Rivero Yeverino.

Dr. Juan Jesús Rios López.

Dr. José Sergio Papaqui Tapia.

H. Puebla de Z. diciembre 2021.





**BUAP.**

**BENEMERITA UNIVERSIDAD AUTONOMA DE PUEBLA  
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE PUEBLA  
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA, INVESTIGACION Y CAPACITACION EN SALUD**

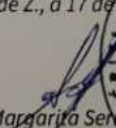
**AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN DE TESIS**

Por este medio la Subdirección de Enseñanza, Investigación y Capacitación en Salud del Hospital Universitario de Puebla, para la evaluación de la tesis del alumno **Dr. Armando Alvarez Rivera**, manifiesta que después de haber revisado su tesis: "**Eficacia y seguridad de la inmunoterapia subcutánea para alérgenos inhalables en pacientes con rinitis alérgica durante la fase de inducción**" desarrollada bajo la dirección desarrollada del **Dr. Chrystopherson G. Caballero López**, y los asesores **Dra. Aida Inés López García**, **Dra. Daniela Rivero Yeveerino**, **Dr. Juan Jesús Ríos López** y asesor metodológico **Dr. José Sergio Papaqui Tapia**, el trabajo se **ACEPTA** para proceder a su impresión.

Al cumplir con este último requisito, usted será considerado candidato a obtener el Diploma de la Subespecialidad en: **en Alergia e Inmunología Clínica**

Emite su voto aprobatorio:

"Pensar bien, para vivir mejor"  
H. Puebla de Z., a 17 de diciembre de 2021

  
M.C. Margarita Serrano Mendoza  
Subdirectora de Enseñanza, Investigación y Capacitación en Salud  
Hospital Universitario de Puebla

Hospital  
Universitario  
de Puebla

25 Poniente 1301, Col. Volcanes  
Puebla, Pue. C.P. 72410  
(222) 229 55 00 Ext. 6200 y 6162

## **Dedicatoria**

A mis padres, Ricardo y Esperanza por el apoyo incondicional, a mi hermano Ricardo por tener una palabra de aliento y ser mi ejemplo a seguir. A mi esposa e hijos por ser el pilar de mi vida, la brújula de mis acciones y la razón de mi constancia. A Bertha y Gonzalo por estar para nosotros cuando más los necesitamos.

Te dedico esta obra a ti que estabas a mi lado mientras estudiaba, que no dormías hasta que yo descansaba, que siempre estuviste para mí. Tal vez en la distancia me observas y me reconforta saberlo, pero aún más, tener el anhelo de volver a abrazarte...

## **Agradecimientos**

Gracias a Dios por la vida, salud y oportunidad de ayudar a otros.

Mi profundo agradecimiento a la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, a mis profesores en especial al Dr. Chrystopherson Gengyny Caballero López, a la Dra. Daniela Rivero Yeverino, al Dr. José Sergio Papaqui Tapia, al Dr. Juan Jesús Rios López que con la enseñanza de sus conocimientos hicieron que pueda crecer día a día como profesional.

Finalmente quiero expresar mi más grande y sincero agradecimiento a la Dra. Aida Inés López García quien con su dirección, conocimiento, enseñanza y colaboración permitió el desarrollo de este trabajo.”

“La gratitud se da cuando la memoria se almacena en el corazón y no en la mente”.

Lionel Hampton

## Índice

Tabla de abreviaturas.....	8
Resumen.....	9
Introducción.....	11
Antecedentes generales.....	11
Antecedentes específicos.....	13
Planteamiento del problema.....	15
Justificación.....	16
Hipótesis científica.....	17
Objetivos.....	18
Objetivo general.....	18
Objetivos específicos.....	18
Material y métodos.....	19
Resultados.....	22
Discusión .....	23
Conclusiones .....	24
Fortalezas y debilidades .....	25
Conflicto de intereses.....	26
Bibliografía.....	27

## Tabla de abreviaturas

AH	Antihistamínicos orales
AHIN	Antihistamínicos intranasales
ARIA	Rinitis Alérgica y su Impacto en Asma
CD	Célula dendrítica
CLI-2	Células linfoides innatas tipo 2
CPA	Células presentadoras de antígeno
CSIN	Corticoesteroides intranasales
FcεRI	Receptor de alta afinidad de IgE
Foxp3	Factor de transcripción de la proteína 3
ICOS	Molécula coestimuladora inducible
IgE	Inmunoglobulina isotipo E
IgG <sub>4</sub>	Inmunoglobulina isotipo G alotipo 4
ILC	Células linfoides innatas
IL-2	Interleucina 2
IL-4	Interleucina 4
IL-5	Interleucina 5
IL-12	Interleucina 12
IL-13	Interleucina 13
IL-25	Interleucina 25
IL-33	Interleucina 33
ITA	Inmunoterapia Específica con Alérgenos
ITSC	Inmunoterapia subcutánea
LsB	Linfocitos B
LsBreg	Linfocitos B reguladores
LsT	Linfocitos T
LsTreg	Linfocitos T reguladores
RAP	Rinitis alérgica perenne
RA	Rinitis alérgica
RAE	Rinitis alérgica estacional
SAIC	Servicio de Alergia e inmunología clínica
TSLP	Linfopoyetina estromal tímica

## Resumen

**Introducción.** La rinitis alérgica (RA) es un proceso inflamatorio típicamente IgE mediado, provocado por alérgenos. Se estima que del 10-20% de la población en todo el mundo es afectada por RA. Un tratamiento efectivo para esta patología es la inmunoterapia con alérgenos (ITA) el cuál es el único tratamiento modificador de la enfermedad disponible. **Objetivos:** evaluar la eficacia y seguridad de la inmunoterapia subcutánea para alérgenos inhalables durante la fase de incremento de dosis de acuerdo con la “Guía Mexicana de Inmunoterapia” 2019 en pacientes con rinitis alérgica a través del TNSS y la escala de Portnoy. **Material y metodología:** estudio analítico, prospectivo, cuasiexperimental, longitudinal en el servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario de Puebla, en pacientes con RA diagnosticada recientemente, de 2 a 65 años, del género masculino o femenino, y que presentaban indicaciones para iniciar ITSC. Se incluyeron pacientes en dos periodos, el primero comprendido entre octubre de 2019 hasta marzo del 2020 y el segundo de noviembre de 2020 hasta abril de 2021, recolectando datos por muestreo no probabilístico de conveniencia. Tamaño de la muestra: 29 pacientes. Se efectuaron TNSS y Portnoy al inicio de la ITSC y cada dos meses hasta terminar la fase de inducción (6 meses). Los datos fueron capturados en una base de datos y fueron analizados con el programa IBM SPSS Statistics versión 20. Al terminar la recolección de datos procedentes de los cuestionarios se utilizaron medidas de resumen y de dispersión, realizándose comparación de porcentajes por  $X^2$  (ji-cuadrada) y comparación de promedios por varianza o t de Student, considerándose al valor de  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo. **Resultados:** Se incluyeron 44 pacientes, (50%) del sexo femenino, media de edad 27.9 años (DE 16.4). La media del puntaje TNSS encontrada antes del inicio de la ITSC fue de 7.15 (DE 3.58), a los 2 meses de su inicio cambio a 4.04 (DE 3.05), a los 4 meses fue de 3.20 (DE 2.26) y a los 6 meses de 2.77 (DE 2.65). Los efectos adversos se presentaron en 7.9% de las aplicaciones; de estos, doce fueron locales (6.8%) y dos fueron sistémicas de grado 3 (1.1%). **Conclusiones:** las modificaciones en la dosificación de la ITA estipuladas para la fase de inducción en la Guía Mexicana de Inmunoterapia (GUIMIT) 2019 son seguras y eficaces para el tratamiento de RA. **Palabras clave:** rinitis alérgica, inmunoterapia subcutánea, TNSS, escala de Portnoy, fase de inducción, eficacia y seguridad.

## Abstract

**Introduction.** Allergic rhinitis (RA) is a typically IgE-mediated inflammatory process caused by allergens. It is estimated that 10-20% of the world population is affected by RA. An effective treatment for this disease is allergen immunotherapy (ITA), which is the only modified disease treatment available. **Objectives:** to evaluate the efficacy and safety of subcutaneous immunotherapy for inhalable allergens during the dose increase phase according to the "Mexican Guide to Immunotherapy" 2019 in patients with allergic rhinitis through the TNSS and the Portnoy scale. **Material and methodology:** analytical, prospective, quasi-experimental, longitudinal study in the Allergy and Clinical Immunology Service of the Puebla University Hospital, in patients with recently diagnosed RA, from 2 to 65 years old, male or female, and who presented indications to start ITSC. Patients are included in two periods, the first intermediate between October 2019 to March 2020 and the second from November 2020 to April 2021, collecting data by non-probability sampling for convenience. Sample size: 29 patients. TNSS and Portnoy are implemented at the beginning of the ITSC and every two months until the end of the induction phase (6 months). The data were captured in a database and analyzed with the IBM SPSS Statistics version 20. At the end of the data collection of the questionnaires, summary and dispersion measures were used, comparison of percentages by X<sup>2</sup> (chi-square) and comparison of means by Student's variance, considering the value of  $p < 0.05$  as statistically significant. **Results:** 44 patients were included, (50%) women, mean age 27.9 years (SD 16.4). The mean TNSS score found before the start of the ITSC was 7.15 (SD 3.58), 2 months after its onset it changed to 4.04 (SD 3.05), at 4 months it was 3.20 (SD 2.26) and at 6 months of 2.77 (SD 2.26). The expected effects were presented in 7.9% of the applications; of these, twelve were local (6.8%) and two were systemic grade 3 (1.1%). **Conclusions:** the modifications in the ITA dose stipulated for the induction phase in the Mexican Immunotherapy Guide (GUIMIT) 2019 are safe and effective for the treatment of RA.

**Key words:** allergic rhinitis, subcutaneous immunotherapy, TNSS, Portnoy scale, induction phase, efficacy and safety.

## Introducción

### Antecedentes generales

La rinitis alérgica (RA) es la causa más común de rinitis crónica, afecta del 10-20% de la población y se define como un proceso inflamatorio de la mucosa nasal, típicamente mediada por IgE, provocada por alérgenos, caracterizada por células inflamatorias dentro de la mucosa y submucosa. Ha incrementado su prevalencia en la población afectando la calidad de vida, el rendimiento escolar y productividad laboral, en México se reporta una prevalencia de RA de 4.6%.<sup>1-6</sup> La RA se debe a una disregulación de la respuesta inmune Th1/Th2 al interactuar el epitelio con las células linfoides innatas tipo 2 (ILC2) a través de la producción de TSLP, IL-33 e IL-25 propiciando una respuesta Th2. La célula dendrítica (CD) al presentar el alérgeno a un linfocito T (LsT) induce la producción de IL-4 e IL-13 que en el linfocito B (LsB) generará un cambio de isotipo a IgE; una vez que se forma la IgE específica y unida a sus receptores en la membrana de los mastocitos (fase de sensibilización), cuando se rexpone al mismo alérgeno existirá una desgranulación de dichas células, condicionando la fase efectora temprana; algunos mediadores como los leucotrienos, quimiocinas y citocinas atraerán eosinófilos y LsT generando la fase efectora tardía de la patología.<sup>7-9</sup> La IL-2 mejora la función y la supervivencia de LsTreg los cuales forman un sistema tolerante y presentan el factor de transcripción (FoxP3) que desempeña un papel importante al producir IL-10 y TGF- $\beta$ ; pero aquellos pacientes con enfermedades atópicas presentan una deficiencia de estas células.<sup>10, 11</sup> También se sabe que el nivel de IL-22 aumenta en pacientes con enfermedades alérgicas y la existencia de una relación positiva entre su nivel y de la IgE específica con el recuento de eosinófilos en la mucosa nasal.<sup>12</sup> Para sospechar RA en un paciente se debe contar con una historia clínica y examen físico compatibles con causa alérgica y uno o más de los siguientes síntomas: congestión nasal, secreción nasal, prurito nasal o estornudos, coloración pálida de la mucosa nasal, ojos rojos y epifora y realizar IgE específica o bien pruebas cutáneas para conocer el alérgeno causante y así dirigir la ITA.<sup>13</sup> Para realizar el diagnóstico se pueden utilizar los siguientes criterios: 1) Síntomas causados por alérgenos (clasificación etiológica). Según este criterio la RA se divide en estacional (RAS), perenne (RAP) y episódica (RAE).<sup>2</sup> 2) Duración de los síntomas: sí, en un año es menor de 1 mes o menor

que 4 días a la semana se cataloga como intermitente y en persistente si se presentan más de 4 días por semana y más de 4 semanas consecutivas en un año.<sup>2</sup> 3) Severidad de los síntomas: Se considera leve cuando los síntomas no alteran el descanso ni las actividades cotidianas y moderada-severa cuando la sintomatología interfiere con las actividades cotidianas o con el descanso.<sup>2,4</sup> 4) Fisiopatología de la enfermedad: Se divide en mediada y no mediada por IgE. Se debe tomar en cuenta que algunos pacientes se ven afectados por la coexistencia de RA y rinitis no alérgica (44–87%).<sup>2</sup> Las opciones de tratamiento para la RA incluyen: evitación del alérgeno, manejo farmacológico: antihistamínicos (AH) orales de 2ª generación, AH intranasales (AHIN) y corticosteroides intranasales (CSIN) y tratamiento complementario: riego con solución salina. La inmunoterapia con alérgenos (ITA) es la única terapia curativa potencial para RAS y RAP,<sup>14</sup> tiene un efecto sobre los LsTh2 específicos de alérgenos y los LsTregs. En los pacientes con procesos de este tipo, los LsTh2 predominan de los tres linajes específicos para alérgenos (Th1, Th2 y Treg) y la tolerancia esta mediada por LsTreg que suprimen la producción de citocinas, siendo el mecanismo de acción esencial de la ITSC, pero no el único ya que también los LsTCD4+ reaccionan en menor grado al alérgeno incluso 1 semana después de su inicio, la producción de citocinas se reduce y hay un aumento en la producción de IFN- $\gamma$  consistente con un cambio en el equilibrio Th1/Th2 hacia Th1. La ITSC reduce el número de mastocitos de la mucosa e inhibe la liberación de sus mediadores a través del aumento de la producción de IL-10 y en consecuencia las células inflamatorias como los eosinófilos y neutrófilos que migran a los sitios afectados en menor medida.<sup>15-17</sup> La IgG específica de alérgenos inhibe la activación y desgranulación de basófilos y mastocitos mediada por IgE por la neutralización de alérgenos y su unión a Fc $\gamma$ R11b. La IgG4 no fija el complemento y es capaz de inhibir la formación de inmunocomplejos por otros isotipos, se ha postulado como biomarcador de cambio la disminución en la relación IgE/IgG4 durante la ITA para alérgenos de respuesta Th2 a predominio de LsTreg y LsBreg. Los cambios característicos en el nivel de IgE e IgG4 durante ITSC se reflejan en concentraciones locales de esas inmunoglobulinas en las secreciones nasales y saliva.<sup>18-21</sup>

### **Antecedentes específicos**

La ITA es un tratamiento efectivo para RA. Implica la administración gradual en cantidades crecientes por vía subcutánea de alérgenos relevantes para el paciente hasta que se alcance una dosis efectiva para inducir tolerancia inmunológica a los mismos.<sup>22-</sup>  
<sup>24</sup> La ITSC es un tratamiento seguro y eficaz para reducir la gravedad de los síntomas y es el único tratamiento modificador de la enfermedad disponible para los trastornos alérgicos.<sup>22, 25, 26</sup> Por lo que se recomienda indicar ITSC en pacientes con rinitis o rinoconjuntivitis con el objetivo de reducir el riesgo de aparición de asma.<sup>27</sup> Las guías estadounidenses recomiendan utilizar una fase de incremento de dosis para todos los esquemas de ITSC con el objetivo de reducir la incidencia de efectos adversos con mayor énfasis en las reacciones sistémicas, pero no hay un esquema preestablecido, existen rangos de intervalos, volúmenes y duración total que se individualizan dependiendo de las características de cada paciente: una a tres dosis por semana en la ITSC convencional con una duración de 3 a 6 meses. Generalmente se inicia con la milésima o diezmilésima fracción de la dosis de mantenimiento. Los esquemas de aumento de dosis con administración agrupada se pueden efectuar con alérgenos acuosos, pero generalmente se realizan con polimerizados que reducen el riesgo de presentar efectos adversos. Los esquemas denominados en racimo, rápidos y ultrarrápidos presentan una frecuencia mayor de reacciones sistémicas comparada con la de la ITSC convencional, es por esta razón que los expertos que desarrollaron GUIMIT 2019 insisten que solo deben realizarse en unidades médicas especializadas con infraestructura para su atención inmediata. Una vez que el paciente alcanza la dosis de mantenimiento, el intervalo entre las inyecciones se puede aumentar progresivamente, tomando en cuenta la tolerancia del paciente, hasta un intervalo de 2 a 4 semanas para los alérgenos inhalables y de 4 a 8 semanas para venenos. Algunos sujetos pueden tolerar intervalos más largos para las dosis de mantenimiento.<sup>27</sup> Un estudio sobre la eficacia y seguridad de la ITSC en la práctica clínica en adultos coreanos con RA por ácaros del polvo doméstico revisó 304 pacientes y mostró que la ITSC facilitó la remisión en el 76,6% de los pacientes con RA dentro de 4.9 años en promedio, también demostraron que en la RA moderada-severa los niveles de IgE específicos con inmunoterapia  $\geq 3$  años son predictores de la remisión clínica.<sup>28</sup> Algunos informes muestran que el efecto de arrastre

persiste durante al menos 3 años después del cese de la ITSC.<sup>29</sup> Las guías EAACI recomiendan la ITA con un mínimo de 3 años para lograr la eficacia a largo plazo.<sup>30</sup> El efecto clínico no solo de la ITSC, sino también del manejo farmacológico en pacientes con alergia respiratoria se puede medir con parámetros clínicos y con cuestionarios validados como el TNSS (Total Nasal Symptom Score) que permite de una manera objetiva establecer la gravedad de los síntomas de rinitis (congestión nasal, estornudos, prurito nasal, rinorrea, dificultad para dormir) usando una escala de cuatro cifras (0–3), donde 0 indica ausencia de síntomas, 1 equivale a síntomas leves que son tolerados fácilmente, 2 demuestra síntomas que son molestos pero tolerables y 3 se reserva para síntomas graves y difíciles de tolerar; posteriormente los números se suman y si el resultante se encuentra entre 0-5 puntos se cataloga como leve, de 6-10 puntos como moderada y de 11-15 puntos como grave. En diferentes estudios, el TNSS ha mostrado su confiabilidad y sensibilidad al evaluar la gravedad de los síntomas de rinitis. Algunos estudios demuestran que la gravedad de la RA disminuyó de “moderada-severa” a “leve” en el 49,1% de los pacientes.<sup>31-33</sup> El uso de ITSC puede generar reacciones adversas locales que son las más comunes y reacciones sistémicas reportando con un esquema convencional una tasa de 0.1% a 0.2% por inyección.<sup>34</sup> El ser varón, se asoció con mayor riesgo de reacción, 2.7 veces superior respecto a ser mujer.<sup>35</sup> En un estudio hecho en 2018 en el servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario de Puebla se obtuvo un promedio de reacciones adversas locales entre 1.6%-15.2%, sin reportarse reacciones adversas sistémicas.<sup>36, 37</sup>

## **Planteamiento del problema**

Debido a que se estima que del 10-20% de la población en todo el mundo es afectada por rinitis alérgica se considera un problema de salud pública, motivo por el que la efectividad de su tratamiento es tan importante, se ha observado que la ITA es la modalidad terapéutica con la cual se ha modificado su historia natural. Existen estudios hechos con el objetivo de valorar su eficacia y seguridad en personas con RA. En el año 2019 se publicó la “Guía Mexicana de Inmunoterapia” en la cual se reformó el esquema de ITA por lo que se decidió en el servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario de Puebla seguir dichas recomendaciones para mantenerse a la vanguardia y llevar a cabo tratamientos con medicina basada en evidencia. <sup>27, 37.</sup>

Tomando en cuenta estas premisas resulta valioso generar evidencia para sustentar la eficacia y seguridad del nuevo esquema de ITA y esto dio lugar a la siguiente pregunta de investigación:

¿Es seguro y eficaz aplicar el esquema de inmunoterapia para alérgenos inhalables por vía subcutánea en la fase de inducción propuesto en GUIMIT 2019 a pacientes con el diagnóstico confirmado de rinitis alérgica en el servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario de Puebla?

## **Justificación**

Debido a la reciente modificación del esquema de ITA, existen pocos estudios que valoran tanto su eficacia como la seguridad de la ITSC con alérgenos inhalables a nivel nacional y específicamente en el estado de Puebla, se debe tomar en cuenta que las diferentes peculiaridades de cada región geográfica y poblacional modifican la validez externa de los mismos, si tomamos en consideración el hecho de que los cambios generados en GUIMIT 2019 son secundarios a evidencia científica que permitió a los autores percatarse de que eran necesarios para perfeccionarla, es indispensable generar evidencia a partir de herramientas como el TNSS y la escala de Portnoy que nos permiten vislumbrar en nuestra población la mejoría que se tiene con este nuevo régimen durante la fase de inducción o bien en su defecto efectuar las modificaciones pertinentes para así salvaguardar el bienestar de nuestros pacientes. <sup>27, 37</sup>

## **Hipótesis científica**

- Nula A: los cambios propuestos a la inmunoterapia específica subcutánea no son eficaces durante la fase de inducción en pacientes con rinitis alérgica por sensibilización a alérgenos inhalables.
- Nula B: los cambios propuestos a la inmunoterapia específica subcutánea no son seguros durante la fase de inducción en pacientes con rinitis alérgica por sensibilización a alérgenos inhalables.
- Alternativa A: los cambios propuestos a la inmunoterapia específica subcutánea son eficaces durante la fase de inducción en pacientes con rinitis alérgica por sensibilización a alérgenos inhalables.
- Alternativa B: los cambios propuestos a la inmunoterapia específica subcutánea son seguros durante la fase de inducción en pacientes con rinitis alérgica por sensibilización a alérgenos inhalables.

## Objetivos

### Objetivo general

- Evaluar la eficacia y seguridad de la ITSC para alérgenos inhalables durante la fase de inducción de acuerdo con las pautas establecidas en GUIMIT 2019 en pacientes con rinitis alérgica.

### Objetivos específicos

- Evaluar la seguridad de la ITA aplicada por vía subcutánea a través de la escala de Portnoy.
- Evaluar la gravedad de síntomas a través del TNSS en pacientes con diagnóstico confirmado *in vitro* o *in vivo* de rinitis alérgica con sensibilización a alérgenos inhalables.

## Material y métodos

Se efectuó un estudio analítico, prospectivo, cuasiexperimental, longitudinal en el servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario de Puebla, en el que se incluyeron personas con RA diagnosticada recientemente a través de pruebas *in vivo* o *in vitro*, en un rango de edad de 2 hasta 65 años, del género masculino o femenino, y que presaban indicaciones para iniciar ITSC siendo aceptada por el paciente mediante la firma de un consentimiento informado.

Dicho protocolo de investigación es una continuidad del realizado previamente en el servicio de Alergia e Inmunología Clínica por el doctor Carlos David López Romero llevado a cabo de 2019 a 2020 con el título: “Eficacia y seguridad de la inmunoterapia subcutánea para alérgenos inhalables en pacientes con rinitis alérgica durante la fase de inducción” por lo que se utilizaron las mismas pruebas para valorar la eficacia y la seguridad (Total Nasal Symptom Score y el método Portnoy).

Técnicas y procedimientos:

- Se estudiaron pacientes que cumplieron los criterios de inclusión en dos periodos, el primero comprendido entre octubre de 2019 hasta marzo del 2020 y el segundo de noviembre de 2020 hasta abril de 2021. Dichos sujetos de estudio se presentaron a la consulta externa subsecuente del servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario de Puebla.
- La recolección de los datos obtenidos de los cuestionarios Total Nasal Symptom Score (TNSS) y Portnoy fue de manera bimensual, capturando los parámetros en una base de datos para ser analizados en el programa estadístico informático (IBM SPSS Statistics versión 20).
- Al terminar la recolección de datos procedentes de los cuestionarios se utilizaron medidas de resumen y de dispersión, realizándose comparación de porcentajes por  $X^2$  (ji-cuadrada) y comparación de promedios por varianza o t de Student, considerándose al valor de  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo.

Utilizamos las recomendaciones efectuadas por GUIMIT 2019 para valorar los efectos adversos que son atribuidos a la ITSC clasificándolos como sistémicos o bien locales, así como también para los ajustes de las dosis.

- Para las reacciones locales únicas en las que la pápula tuvo un diámetro inferior a 25 milímetros, no se consideró ajuste de la dosis
- Para las reacciones locales grandes en las que la pápula mostró un diámetro mayor de 25 milímetros o en su defecto que fueron repetitivas se redujo a la dosis previamente colocada o se decrementó a la mitad de la dosis aplicada que generó la reacción.
- En caso de que el paciente presentó una reacción sistémica previa;
  - Leve: Se colocó la dosis previa antes de la aplicación que origino la reacción.
  - Moderada-grave: Se colocó el 10% de la dosis que género la reacción (una dilución de 1/10).
- Si presentó varias reacciones sistémicas se valoró si era pertinente suspender la ITSC.

A todos los pacientes que se incluyeron en el estudio se les proporcionó ITSC y cuando fue necesario se otorgó manejo con los fármacos enumerados a continuación durante los primeros 2 meses:

- Agua de mar (equivalente a 2,3% de NaCl) Agua purificada c.b.p. 100 ml. Con la indicación de aplicar 1 disparo en cada narina cada 12 horas.
- Fluticasona aerosol nasal (27.5 µg/50 µl). Con la indicación de aplicarse 1 disparo en cada narina cada 24 horas.

## Diseño y tipo de muestreo

Tamaño de la muestra:

Fue efectuado con el programa G\*Power 3.1.9.4

Parámetros de los grupos:

Media del grupo 1: 6.36

Media del grupo 2: 2.96

DE grupo 1: 4.13

DE grupo 2: 3.15

Correlación entre grupos: 0.04

Efecto del tamaño de la DE: **0.7068527**

$\alpha$ error prob: 0.05

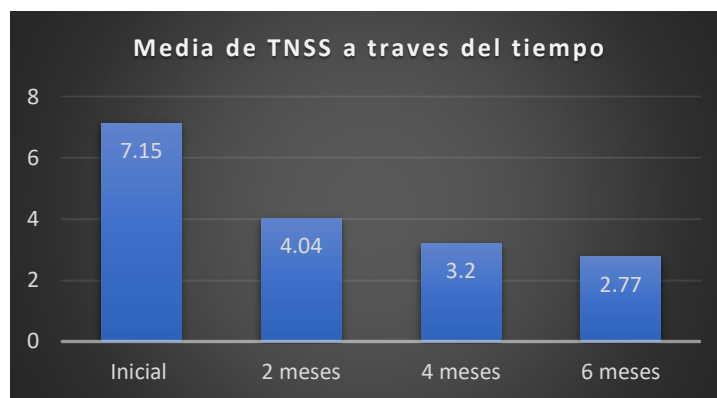
Poder (1- $\beta$ error prob): 0.95

**Tamaño de muestra: 29 pacientes**

El tamaño de muestra que se calculó como necesario para este estudio, fue de 29 pacientes, sin embargo, se incluyeron 44 sujetos de estudio.

## Resultados

En este estudio se incluyeron en total a 44 pacientes, de los cuales 22 (50%) fueron de sexo femenino. La media de la edad fue de 27.9 años (DE 16.4). La media del puntaje TNSS encontrada antes del inicio de la ITSC fue de 7.15 (DE 3.58), a los 2 meses de su inicio cambio a 4.04 (DE 3.05), a los 4 meses fue de 3.20 (DE 2.26) y a los 6 meses de 2.77 (DE 2.65) datos que pueden observarse en la Grafica 1, al comparar el puntaje inicial del TNSS con el de la última medición realizada mediante la prueba de “t” para muestras emparejadas se obtuvo un valor de t de 7.6 con significancia estadística ( $p < .001$ ).



Grafica 1.

Otros resultados que encontramos fueron los recabados a través de la escala de Portnoy, es decir los efectos adversos condicionados por la ITSC, de un total de 176 aplicaciones, existieron 14 efectos adversos (7.9% durante la fase de incremento de dosis); de estos, doce fueron locales (6.8%) y dos fueron sistémicas de grado 3 (1.1%). Grafica 2, al comparar los resultados de los cuestionarios Portnoy inicial y final mediante la prueba de “t” para muestras emparejadas se obtuvo un valor de t de 0.829 pero, sin significancia estadística ( $p = .206$ )



Grafica 2.

## Discusión

Los cambios generados en los esquemas de ITSC se ven reflejados en las guías de ITA con la finalidad de mejorar su eficacia y seguridad, en este trayecto se enfrentan a diversos problemas como la brecha entre su contenido y aplicabilidad en el paciente ya que se desarrollan a partir de recomendaciones basadas en los hallazgos de otros países y al seguirlas permitimos que esta “evolución” se lleve a cabo de una forma rápida.<sup>39</sup>

La disminución de la sintomatología alérgica que encontramos en esta investigación es similar a la reportada por un estudio efectuado en esta misma sede utilizando un esquema basado en GUIMIT 2011.<sup>37</sup> Existen múltiples estudios que demuestran la eficacia de la inmunoterapia para disminuir la tétrada rinitica, lo cual es concordante con la aplicación de las nuevas pautas en la ITA. Cabe destacar que las herramientas usadas en otros estudios no solo son clínicas, incluso algunos utilizan pruebas en sangre periférica como IgE total, IgE específica, IgG<sub>4</sub> específica<sup>40</sup> y son pocos los estudios que utilizan el “Total Nasal Symptom Score” para la evaluación de la mejora a través del tiempo, como se utilizó en este estudio demostrando su utilidad clínica.<sup>27,33,37</sup>

La tasa de efectos adversos que encontramos atribuibles a la ITA, valorados a través de la escala de Portnoy, fue menor para las reacciones locales según lo publicado en GUIMIT 2019 donde se establece que se observan entre un 26 a 82%. La tasa de reacciones adversas sistémicas depende del país; en E.E. U. U. se reportó una frecuencia de 0.3%, en Europa 2.1%, en Alemania del 5.2% y específicamente en México del 1.6%, este último ligeramente mayor al que encontramos en nuestro estudio.<sup>27</sup>

La discrepancia en las reacciones locales puede deberse a la existencia de diferentes esquemas de aumento de dosis con administración agrupada, en racimo (cluster), rápidos (rush) y ultrarrápidos (ultrarush), también a los extractos utilizados, estandarizados y no estandarizados (p/v). Por otra parte el uso de escalas distintas para valorar los efectos adversos también influye, por ejemplo, en la escala Portnoy no existe un rubro para la valoración del dolor, incluso se sabe que la estación del año será un factor que modificará la respuesta a la ITA si correlaciona temporalmente la aplicación de determinado aeroalergeno con su polinización.

Utilizando las pautas de GUIMIT 2011 para la prescripción de ITA con los mismos extractos terapéuticos (Allergomex®) utilizados en nuestro estudio, se observó una tasa de 9.03% para las reacciones locales, sin presentar reacciones sistémicas.<sup>37</sup> Esta diferencia en cuanto a la presencia de reacciones sistémicas se debe probablemente a que la dosis es mayor en el esquema propuesto en GUIMIT 2019.

## **Conclusiones**

Las modificaciones realizadas a la ITSC de acuerdo con la guía mexicana de inmunoterapia 2019 en pacientes con rinitis alérgica condicionó un decremento significativo en la tétrada rinítica observado con el puntaje TNSS, con un buen perfil de seguridad objetivado con la escala de Portnoy. Con estos resultados la investigación sugiere utilizar este esquema de tratamiento para la disminución de la sintomatología condicionada por la rinitis alérgica y generar mayor evidencia del uso de este nuevo régimen en la población mexicana no a corto plazo, también en cuanto a la modificación de la historia natural de la enfermedad, es decir a largo plazo.

El objetivo de una investigación es aclarar la interrogante por la cual inició y ampliar el campo de conocimiento que sustentará otros estudios, aún existe un largo camino para la ITA como corroborar si amerita una prescripción individualizada en cuanto a la dosis para pacientes pediátricos y adultos o dependiendo de la patología por la cual se aplica.

La homogeneidad de la población en cuanto a la patología nos hace concluir que las pautas usadas son adecuadas para la rinitis alérgica, será conveniente hacer estudios con otras patologías que ameritan la ITA para valorar su efectividad en ellas tales como dermatitis atópica extrínseca, asma, rinoconjuntivitis alérgica.

### **Fortalezas y debilidades**

- 1) Hasta donde sabemos, este es el primer estudio publicado que utiliza las pautas establecidas en la Guía Mexicana de Inmunoterapia de 2019 en población con esta nacionalidad, empleando cuestionarios y pruebas validadas internacionalmente para identificar, evaluar y sintetizar un cuerpo sustancial de evidencia que cimienta su uso en la población para la que se generó dicha guía.
- 2) Los estudios doble ciego placebo controlado generan una evidencia más sólida, sin embargo, no proporcionar a un paciente el tratamiento que en la actualidad es del que debe beneficiarse, tiene una implicación ética que no podemos ignorar.
- 3) Este estudio generó evidencia que muestra que el uso de las pautas de GUMIT 2019 en la administración de ITA a pacientes con rinitis alérgica reduce las puntuaciones de los síntomas a corto plazo, pero esta modalidad terapéutica ha demostrado que los efectos que proporciona también son a largo plazo por lo que es indispensable valorar si generan una mayor modificación en la historia natural de la enfermedad que los esquemas previos.
- 4) Los extractos utilizados en este trabajo fueron no estandarizados, los resultados avalan que son efectivos para la disminución de síntomas y la guía de inmunoterapia hace hincapié en el uso de extractos estandarizados sobre los no estandarizados. Al existir diferentes esquemas empleados para el incremento de dosis también llamados de inducción se deberá buscar cual es el mejor tomando en cuenta la eficacia y seguridad que derivará también del tipo de extractos utilizados.

## **Conflicto de interés**

Los autores declaramos no tener conflicto de intereses

## Bibliografía:

- [1] Small P, Keith P, Kim H. Allergic rhinitis. *Clin Immunol*. 2018; 14(2):31-41.
- [2] Emeryk A, Maksymiuk JE, Janeczek K. New guidelines for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Adv Dermatol Allergol*. 2019; XXXVI(3):255–260.
- [3] Larenas D, Mayorga JL, Sánchez A, Ramírez A, Medina M, Figueroa MA et al. ARIA México 2014 adaptación de la guía de práctica clínica ARIA 2010 para México. Metodología ADAPTE. *Rev Alerg Mex*. 2014; 61(1):3-116.
- [4] Roche A, Wise S. Subcutaneous immunotherapy. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014;4(2):51-54.
- [5] Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, Lockey RF, Blaiss MS. Introduction and Executive Summary. In Stephen T. Holgate, Richard F. Lockey. *World Allergy Organization (WAO) White Book on Allergy*. 2013. p. 11-21.
- [6] Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M. International consensus on (ICON) allergy Immunotherapy (AIT). *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(3):556-568.
- [7] Scadding GK, Kariyawasam HH, Scadding G, Mirakian R, Buckley RJ, Dixons T. BSACI guideline for the diagnosis and management of allergic and non-allergic rhinitis (Revised Edition 2017; First edition 2007). *Clin Exp Allergy*. 2017; 47:856–889.
- [8] Resende EP, Bom TA, Mota LC, Oliveiros AB, Mesquita L. Asthma and rhinitis have different genetic profiles for *IL13*, *IL17A* and *GSTP1* polymorphisms. *Rev Port Pneumol*. 2017; 23(1):10-16.
- [9] Shirvani A, Mansouri A, Hosseini RF, Azad FJ, Mahmoudian RF, Montazer M. The Role of Interleukin-4 and 13 Gene Polymorphisms in Allergic Rhinitis: A Case Control Study. *Reports of Biochemistry & Molecular Biology*. 2019; 8(2):7-19.
- [10] Resi BS, Hatta M, Sirait RH, Pratiwi S, Massi NM. The Role of Cytokine Interleukin-2, Transcription Factor of FoxP3 in the Immunological Regulation of Allergic Rhinitis. *International Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*. 2018;7: 7-19.

- [11] Tyurin YA, Lissovskaya SA, Fassahov RS, Mustafin IG, Shamsutdinov AF, Shilova MA. Cytokine Profile of Patients with Allergic Rhinitis Caused by Pollen, Mite, and Microbial Allergen Sensitization. *Journal of Immunology Research*. 2017;2017:3054217
- [12] Tamasauskiene L, Sitkauskiene B, Interleukin-22 in Allergic Airway Diseases: A Systematic Review. *Journal of interferon & cytokine research*. 2020; 40(3):1-6.
- [13] Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, Schwartz SR, Baroody FM, Bonner JR. Clinical Practice Guideline: Allergic Rhinitis. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 2015; 152(1S):S1–S43
- [14] Patel GB, Kern RC, Bernstein JA, Haesim P, Peters AT. Current and Future Treatments of Rhinitis and Sinusitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2020.
- [15] Klimek L, Brehler R, Hamelmann E, Kopp M, Ring J, Treudler R. et al. Evolution of subcutaneous allergen immunotherapy (part 1): from first developments to mechanism-driven therapy concepts. *Allergo J Int*. 2019; 28:78–95
- [16] Globinska A, Boonpiyathad T, Satitsuksanoa P, Kleuskens M, van de Veen W, Sokolowska M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy Diverse mechanisms of immune tolerance to allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018; 121:306-312.
- [17] Komlósi ZI, Kovács N, Sokolowska M, van de Veen M, Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of Subcutaneous and Sublingual Aeroallergen Immunotherapy: What Is New? *Immunol Allergy Clin N Am*. 2020; 40:1-14.
- [18] Jimenez SR, Patil SU. The multifaceted B cell response in allergen immunotherapy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2018; 18(12):1-15.
- [19] Zha L, Leoratti FMS, He L, et al. An unexpected protective role of low-affinity allergen-specific IgG through the inhibitory receptor FcγRIIb. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 142(5):1529–36.
- [20] Liu Y, Xing Z, Wang J, et al. Salivary immunoglobulin A, E, and G4 levels specific to *dermatophagoides pteronyssinus* in allergic rhinitis patients treated with subcutaneous immunotherapy. *Am J Rhinol Allergy*. 2018; 32(6):458–64

[21] Feng M, Su Q, Lai X, et al. Functional and immunoreactive levels of IgG4 correlate with clinical responses during the maintenance phase of house dust mite immunotherapy. *J Immunol*. 2018; 200(12):3897-904

[22] Dhimi S, Nurmatov U, Arasi S, Khan T, Asaria M, Zaman H, et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017;72:1597-631.

[23] Moots W, Kim H, Ellis AK. Allergen-specific immunotherapy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018;14(2):53-62.

[24] Sanches M, Bernstein DI, Calabria C, Subcutaneous Immunotherapy Safety Incidence per Surveys and Risk Factors. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2020;40:25–39.

[25] Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007; Issue 1. Art. No.: CD001936.

[26] Engeroff P, Caviezel F, Mueller D, Thoms F, Bachmann MF, Vogel M. CD23 provides a noninflammatory pathway for IgE-allergen complexes. *J Allergy Clin Immunol*. 2020; 145(1):301-311

[27] Larenas D, Luna J, Rodríguez N, Rodríguez M, Arias A, Estrada A. Et al. Guía mexicana de inmunoterapia 2019. *Rev Alerg Mex*. 2019; 66(1):1-105

[28] Lee JH, Kim SC, Choi H, Jung CG, Ban GY, Shin YS, et al. A retrospective study of clinical response predictors in subcutaneous allergen immunotherapy with house dust mites for allergic rhinitis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2018;10:18-24.

[29] Karakoc E, Eifan AO, Baris S, Gunay E, Akturk E, Akkoc T. Et al. Long-term effect of sublingual and subcutaneous immunotherapy in dust mite–allergic children with asthma/rhinitis: a 3-year prospective randomized controlled trial. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015;25:334-42.

[30] Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, Ansotegui IJ, Durham SR, Gerth van R. et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*. 2018 Apr;73(4):765-798.

- [31] Antolín D, Tabar IA, Del Mar M, Callejo AM, Muñoz FJ, Martínez JC. Et al. Satisfaction and quality of life of allergic patients following sublingual five-grass pollen tablet immunotherapy in Spain. *Drugs Context*. 2017;6:1-14.
- [32] Downie SR, Andersson M, Rimmer J. et al. Symptoms of persistent allergic rhinitis during a full calendar year in house dust mite-sensitive subjects. *Allergy*. 2004; 59(4):406-414
- [33] Meltzer EO, Schatz MS, Nathan R, Garris CC, Stanford RH. Reliability, validity, and responsiveness of the Rhinitis Control Assessment Test in patients with rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131(2):379-86
- [34] Mustafa SS, Bingemann T, Blue H, Conn K, Hanley T, Ramsey A. Systemic reactions to subcutaneous immunotherapy Effects of dosing and aeroallergen content. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019; 123:284-287.
- [35] Pérez M, González L, Domínguez J. Study on immunotherapy safety: clinical practice in allergy outpatient care. *Rev Alerg Mex*. 2018; 65(4):357-361.
- [36] Cox L, Larenas D, Lockey RF, Passalacqua G. Speaking the same language: The World Allergy Organization subcutaneous immunotherapy systemic reaction grading system. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125(3):569-74.
- [37] Valle F, Lopez AI, Rivero D, Caballero CG, Papaqui JS. Eficacia y seguridad de inmunoterapia subcutánea para alérgenos inhalables en pacientes con alergia respiratoria. *Rev Alerg Mex*. 2019;66(3):301-307.
- [38] López CD. Eficacia y seguridad de la inmunoterapia subcutánea para alérgenos inhalables en pacientes con rinitis alérgica durante la fase de inducción [Tesis]. Puebla: Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Hospital Universitario de Puebla; 2019. 32p
- [39] Larenas-Linnemann D, Rodríguez-Pérez N, Luna-Pech JA, et al. Compromising between European and US allergen immunotherapy schools: Discussions from GUMIT, the Mexican immunotherapy guidelines. *World Allergy Organ J*. 2020 Aug 21;13(8):100444. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100444.

[40] Kopp MV, Bovermann X, Klimek L. Accelerated Dose Escalation with Three Injections of an Aluminum Hydroxide-Adsorbed Allergoid Preparation of Six Grasses Is Safe for Patients with Moderate to Severe Allergic Rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2020;181(2):94-102. doi: 10.1159/000503684.