



BUAP

Facultad de Medicina

Hospital Universitario de Puebla

Nombre de la Tesis

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

Tesis para Obtener el Diploma de Especialidad en

Alergia e Inmunología Clínica

Presenta

Dr. Carlos David Lopez Romero

Director

Dr. Chrystopherson Gengyny Caballero López

Asesor

Dra. Aída Inés López García

Dra. Daniela Rivero Yeverino

Dr. Juan Jesús Ríos Lopez

Dr. José Sergio Papaqui Tapia



H. Puebla de Z. Noviembre 2020



BUAP

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 para obtener el Diploma de:
Especialista en Alergia e Inmunología Clínica

Presenta:

Dr. Carlos David Lopez Romero CVU: 810307

Director:

Dr. Chrystopherson Gengyny Caballero López. CVU: 494630

Asesores:

Dra. Aída Inés López García. CVU: 475356

Dra. Daniela Rivero Yeverino. CVU: 434951

Dr. Juan Jesús Ríos Lopez. CVU: 907613

Dr. José Sergio Papaqui Tapia. CVU: 476823

H. Puebla de Z. noviembre 2020



Hospital Universitario
de Puebla



BUAP

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 para obtener el Diploma de:
Especialista en Alergia e Inmunología Clínica

Presenta:

Dr. Carlos David Lopez Romero CVU: 810307

Director:

Dr. Chrystopherson Gengyny Caballero López. CVU: 494630

Asesores:

Dra. Aída Inés López García. CVU: 475356

Dra. Daniela Rivero Yeverino. CVU: 434951

Dr. Juan Jesús Ríos Lopez. CVU: 907613

Dr. José Sergio Papaqui Tapia. CVU: 476823

H. Puebla de Z. noviembre 2020



Hospital Universitario
de Puebla



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 **Carlos David López Romero**, 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 de la **Dr. Christopherson G. Caballero López**, y los asesores **Dra. Aida Inés López García, Dra. Daniela Rivero Yeverino, Dr. Juan Jesús Ríos López** y asesor metodológico **Dr. José Sergio Papaquí 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 Especialidad en: **Alergia e Inmunología Clínica.**

Emite su voto aprobatorio:

“Pensar bien, para vivir mejor”
H. Puebla de Z., a 23 de noviembre del 2020.



Dra. Viviane Josephine Maillet Sanchez
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
01 (222) 229 55 00 Ext. 6200 y 6162

Agradecimientos

A Dios por haberme permitido llegar a la culminación de esta etapa.

A mis padres Joaquín y Rita, mi gratitud eterna por darme la vida, por ser la fuerza que me incita, estar a mi lado en todo momento, siempre con su apoyo y amor incondicional.

A mis profesores del servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario de Puebla, por haberme brindado la oportunidad de recurrir a su capacidad y conocimiento, y por haberme tenido toda la paciente del mundo en guiarme durante esta etapa, a mis compañeros por siempre alentarme a seguir adelante, compartir momentos inolvidables.

Índice

Tabla de abreviaturas.....	6
Resumen.....	7
Introducción	8
Antecedentes generales.....	8
Antecedentes específicos.....	11
Planteamiento del problema.....	13
Justificación	14
Hipótesis científica	15
Objetivos	16
Objetivo general	16
Objetivos específicos.....	16
Material y métodos.....	17
Resultados	18
Discusión	19
Conclusiones.....	20
Fortalezas y debilidades	21
Bibliografía.....	22
Anexos	25

Tabla de abreviaturas

RA: Rinitis alérgica

ITA: Inmunoterapia específica con alérgenos.

ARIA: rinitis Alérgica y su Impacto en Asma.

IgE: Inmunoglobulina E

IgG₄: Inmunoglobulina G₄

LsB: Linfocitos tipo B

LsT: Linfocitos tipo T

IL-4: Interleucina 4

IL-5: interleucina 5

IL-12: interleucina 12

IL-13: interleucina 13

LsTreg: Linfocitos Treg

FcεRI: Receptor de alta afinidad de IgE

ITSC: Inmunoterapia subcutánea.

Resumen

Introducción. En las últimas décadas, la prevalencia de rinitis alérgica se ha incrementado, siendo uno de los padecimientos con mayor frecuencia en el mundo. La inmunoterapia específica con alérgenos destaca en los pilares del tratamiento para esta enfermedad. **Objetivos.** Evaluar la eficacia y seguridad de la inmunoterapia subcutánea para alérgenos inhalables en pacientes con rinitis alérgica durante la fase de inducción. **Material y metodología.** Estudio longitudinal, analítico, cuasi-experimental, prospectivo. Fueron incluidos pacientes de 2 a 65 años, con diagnóstico de rinitis alérgica y que cumplieron indicaciones para iniciar inmunoterapia. Se recolectaron datos bimensualmente con los cuestionarios TNSS y Portnoy para la evaluación de la eficacia y seguridad, respectivamente. Se realizó análisis estadístico calculando la comparación de promedios por T de Student, considerando al valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo. **Resultados.** Se incluyeron 23 pacientes, 12 (52.1%) mujeres. La edad promedio fue de 25.4 años (DE 15.11). Al comparar el puntaje inicial del cuestionario TNSS contra el promedio final mediante prueba de “t” para muestras relacionadas, se obtuvo un valor de significancia de 0.002. Se reportó una incidencia de reacciones adversas locales al inicio de la inmunoterapia, en el mes 2 y 4 de 8.7% (N=2) respectivamente, así como una incidencia de RA sistémicas de 4.3% (N=1) al inicio del tratamiento. **Conclusiones.** El esquema de inmunoterapia subcutánea para alérgenos inhalables en pacientes con rinitis alérgica utilizado en el presente estudio, propuesto por la Guía Mexicana de Inmunoterapia 2019, logró disminuir significativamente los síntomas de rinitis alérgica, con un aceptable perfil de seguridad. Por lo que sugerimos continuar generando evidencia científica relacionada a la adaptación de esta guía a nivel nacional.

Palabras clave: rinitis alérgica, inmunoterapia subcutánea, eficacia y seguridad.

Introducción

Antecedentes generales

La rinitis alérgica (RA) es considerada uno de los problemas alérgicos con mayor prevalencia a nivel mundial, con un gran impacto en la calidad de vida, ya que afecta el rendimiento escolar en los niños, así como la productividad laboral en los adultos. A nivel mundial la rinitis crónica tiene una prevalencia de más del 40% de la población, se estima que del 10-30% es de etiología alérgica, en México la estadística varía según el estudio y la población estudiada siendo aproximadamente entre 5-48% de la población. ^(1,2)

El termino rinitis engloba un grupo heterogéneo de trastornos nasales, caracterizados por la presencia de uno o más de los siguientes síntomas: estornudos, prurito nasal, rinorrea y obstrucción, estos síntomas principales son conocidos como “tétrada rinítica”. Por su parte la RA se delimita como una enfermedad inflamatoria de la mucosa nasal mediada por inmunoglobulina IgE y causada por la exposición a una gran variedad de alergenos. ⁽³⁾

Las guías “Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma” (ARIA), clasifican a la RA en función de la constancia de los síntomas en: intermitente o persistente depende de su duración menos de 4 días a la semana y menos de 4 semanas consecutivas en un año o más de 4 días por semana o más de 4 semanas consecutivas en un año respectivamente. Se considera leve cuando los síntomas no perturban el sueño ni las actividades habituales, o moderada-severa cuando los síntomas son molestos o entorpecen las actividades habituales o con el sueño. ⁽⁴⁾

El diagnóstico de rinitis alérgica se basa en la realización de una historia clínica detallada, una correcta exploración física y las adecuadas pruebas complementarias, incluyendo pruebas invitro o invivo para demostrar sensibilización alérgica. El tratamiento de la RA debe ser completo y multidisciplinario, donde se abarcan tres áreas: medidas de prevención, control farmacológico de los síntomas

y un tratamiento etiológico específico (inmunoterapia específica con alérgenos). Aunque las terapias farmacológicas para RA han demostrado su eficacia en el control de los síntomas y reducción de la inflamación, una pequeña proporción de los pacientes no responden a la farmacoterapia y en estos pacientes, la inmunoterapia específica con alérgenos (ITA) puede ser de gran importancia. ⁽⁵⁾

La ITA hasta ahora es el único tratamiento que puede modificar la historia natural de las enfermedades alérgicas mediadas por IgE. Más de 60 años después del inicio de la primera ITA, se han logrado comprender cada vez mejor los mecanismos por los que puede inhibir la respuesta inflamatoria alérgica en el paciente. En la RA existe una desregulación entre los perfiles Th1 y Th2, lo cual afecta en la activación de diferentes líneas celulares, con la posterior generación de citocinas especificadas para cada perfil y sus mecanismos efectores. En el perfil Th2 prevalecen la interleucina 4 (IL-4), IL-5 e IL-13, IL-4 e IL-13 son las citocinas primordiales para el cambio de isotipo a IgE en los linfocitos B (LsB), y la IL-5 como la principal citocina para la maduración y diferenciación de los eosinófilos, por su parte el perfil Th1 prevalece la IL-2 la cual incita la maduración y activación de los linfocitos T reguladores (LsTreg), la IL-12 suscita el desarrollo del perfil Th1 y suprime la diferenciación de linfocitos tipo Th2 y el interferón gamma (IFN- γ) el cual detiene la producción de IgE e induce en los linfocitos T CD4⁺ la diferenciación hacia un perfil Th1, inhibiendo así el desarrollo de los linfocitos Th2. ⁽⁶⁻¹⁰⁾

La inmunoterapia con alérgenos inicia el desarrollo de diferentes mecanismos efectores implicando modificaciones en la respuesta específica por parte de los linfocitos T y linfocitos B, así como cambios en los umbrales de activación de las células efectoras. Observamos efectos inmediatos desde la inyección inicial, como la desensibilización de los mastocitos y basófilos portadores de Fc ϵ RI (Receptor de alta afinidad de IgE), suprimiendo su desgranulación, con un incremento progresivo de interleucina 10 (IL-10), y una supresión de la fase tardía incitada por el alérgeno. Los incrementos en la fabricación de IL-10 y la supresión de la respuesta tardía se extienden secuencialmente por la acentuación de los

niveles séricos de IgG4 (Inmunoglobulina tipo G4) entre la sexta y octava semana posterior al inicio de la ITA, llegando a un pico máximo a las 16 semanas junto con la supresión de la respuesta cutánea inmediata. ⁽¹¹⁻¹³⁾

Los aumentos en los niveles específicos de IgG4 acompañan la mejora clínica con ITA. La IgG4 se considera un anticuerpo bloqueador lo que sugiere que inhibe la liberación de mediadores inflamatorios inducida por alérgenos y mediada por IgE de basófilos y mastocitos, así como la IgG4 puede inhibir la presentación de antígenos mediada por CD23 a los LsT. La IL-10 y los LsTreg modulan de manera eficiente los umbrales para la activación de mastocitos y basófilos y disminuyen la liberación de histamina mediada por IgE. Además, la IL-10 disminuye la función y la actividad de los eosinófilos y suprime la producción de IL-5 por parte de los LsT. Los LsTreg inhiben directamente la desgranulación de los mastocitos dependiente de FcεRI a través del contacto entre los LsTreg y mastocitos. ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾

La ITA provoca un estado de tolerancia en el organismo, modificando la memoria alérgeno-específica, así como la respuesta de los LsT y LsB hacia los alérgenos. La ITA favorece el desarrollo de LsTreg CD4⁺CD25⁺ encargados de la producción de IL-10, por lo que el desarrollo y activación de estos es considerado un evento cardinal en la inmunoterapia. Otro efecto observado con el uso de ITA, es un aumento inicial de IgE específica durante los primeros meses del tratamiento con un posterior descenso subsecuente y progresivo tras su administración prolongada, este evento favorece el desarrollo de tolerancia a largo plazo. En resumen, la ITA cumple una función importante en el tratamiento específico de las enfermedades alérgicas modulando el sistema inmune, disminuyendo la gravedad de la respuesta, modificando la necesidad de tratamiento farmacológico, previniendo de nuevas sensibilizaciones e incluso produciendo un efecto curativo a largo plazo. ^(17,18)

Actualmente la ITA es utilizada como tratamiento de múltiples patologías alérgicas, sin embargo, la evidencia hasta ahora respalda su uso en tres enfermedades: el asma alérgica, la hipersensibilidad a himenópteros y la rinitis

alérgica. En cuanto a la forma de administración de la ITA, hasta el momento las únicas formas aprobadas son la vía subcutánea (ITSC) y la vía sublingual, reconociendo la ITSC como el “estándar de oro” para el manejo específico de las patologías antes mencionados. ^(19,20)

Antecedentes específicos

La ITSC comprende la administración gradual de diferentes concentraciones de los alérgenos relevantes semanalmente durante 3 a 6 meses, considerado como fase de inducción, seguido de inyecciones de mantenimiento cada 2-4 semanas durante un periodo de tiempo establecido, generalmente de 3 a 5 años, esto con el objetivo final de aumentar la tolerancia al alérgeno específico, disminuyendo así los síntomas de la RA y reduciendo la necesidad de farmacoterapia. La ITSC está indicada en individuos que se demuestra la sensibilización a alérgenos ya sea con pruebas *in vivo* o *in vitro* positivas, síntomas de RA pobremente controlados utilizando el máximo de farmacoterapia y en pacientes con rinitis y asma coexistentes. Para iniciar la ITSC se determina una dosis inicial segura de antígeno, la cual se incrementa gradualmente durante la fase de inducción, con el objetivo de alcanzar una dosis de mantenimiento que alivie adecuadamente los síntomas de la RA sin efectos adversos. ^(21,22)

La mayoría de las revisiones sistemáticas han llegado a la conclusión de que ITSC es eficaz para mejorar los síntomas, la calidad de vida y la necesidad de medicación en pacientes con RA. Una gran ventaja es que el efecto persiste durante años después de la finalización del tratamiento. El perfil de seguridad de la ITSC ha sido evaluado en numerosos ensayos clínicos y en general, se ha demostrado que este tratamiento es seguro en pacientes con RA, siempre y cuando sea administrada por médicos con experiencia en inmunoterapia y capacitados para el manejo de reacciones adversas y anafilaxia. ⁽²³⁻²⁶⁾

Existen cuestionarios validados con el que podemos valorar en base a una serie de parámetros clínicos el control de los síntomas de la rinitis alérgica, tal es el

caso del Total Nasal Symptom Score (TNSS) que permite objetivar de manera numérica la gravedad de los síntomas de rinitis. Este cuestionario consiste en la suma de puntajes para los síntomas como la congestión nasal, estornudos, picor nasal, rinorrea, así como la dificultad para dormir, usando una escala de cuatro puntos (0–3), donde 0 indica sin síntomas, una puntuación de 1 para síntomas leves que son fácilmente tolerados, 2 para conocer los síntomas que son molestos pero tolerables y 3 está reservado para graves síntomas que son difíciles de tolerar. Los síntomas se pueden catalogar como leves (0-5 puntos), moderados (6-10 puntos) y graves (11-15 puntos). En diversos estudios, el cuestionario TNSS ha demostrado ser confiable y sensible para evaluar los síntomas de rinitis. ^(27,28)

Las reacciones adversas a la ITSC generalmente se clasifican en 2 categorías: reacciones locales, que pueden manifestarse como eritema, prurito e hinchazón en el lugar de la inyección y reacciones sistémicas (RS), las RS pueden variar en cuanto a gravedad, desde leves hasta muy graves, potencialmente mortales. En estados unidos, se ha reportado una incidencia de reacciones adversas sistémicas de 0.3% de todas las dosis administradas, por su parte las reacciones locales reportan una incidencia de entre el 26-82% del total de las dosis, aunque las reacciones fatales de ITSC son raras, se han reportado una incidencia de reacciones adversas sistémicas por paciente que varía en el rango de 2 a 2.5% por cada 1,000,000 de aplicaciones en los Estados Unidos, así como reacciones locales que varía entre el 26-82 %, la probabilidad de una reacción fatal es cercana a 1:1,000,000 aplicaciones. En nuestro medio, en un estudio reciente evaluando la fase de inducción de la ITSC se obtuvo un promedio de reacciones adversas locales entre 1.6%-15.2%, sin reportarse reacciones adversas sistémicas. Para la evaluación de la seguridad de la inmunoterapia, la “World Allergy Organization” (WAO) ha propuesto el cuestionario “Portnoy”, el cual permite clasificar los efectos adversos que podría atribuirse al uso de ITSC, este cuestionario otorga un puntaje desde el 0 al 6, estableciendo un valor numérico a las reacciones adversas tanto locales como sistémicas de acuerdo con su gravedad. ⁽²⁹⁻³⁰⁾

Planteamiento del problema

La rinitis alérgica es un problema de salud pública, afecta aproximadamente 30% de la población mundial, la ITA es el único tratamiento que ha demostrado modificar la historia natural de la enfermedad. Son pocos los estudios que se han realizado con el fin de evaluar la eficacia y seguridad de los esquemas de inmunoterapia en pacientes con rinitis alérgica. Con la publicación reciente de la “Guía Mexicana de Inmunoterapia 2019” se modificó el esquema de ITA del servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario de Puebla basándose en sus directrices establecidas. Por lo que resultaría útil la evidencia que sustente la eficacia y seguridad de este nuevo esquema de ITA. ^{30,31}

Debido a lo anterior resultaría útil la evidencia que sustente la eficacia y seguridad de dicho esquema, por lo que esto da lugar a la siguiente pregunta de investigación:

¿Es eficaz y segura la inmunoterapia con alérgenos inhalables por vía subcutánea administrada a pacientes con rinitis alérgica durante la fase de ascenso de dosis en el servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario de Puebla?

Justificación

En la actualidad, existe poca información acerca de la eficacia y seguridad de la inmunoterapia subcutánea con aeroalérgenos a nivel nacional, los reportes sobre seguridad y eficacia en los esquemas de inmunoterapia se basan en estudios externos, sin embargo, con el reciente cambio en el esquema de inmunoterapia propuesto en la Guía Mexicana de Inmunoterapia 2019, es de gran interés conocer los efectos clínicos con respecto a la seguridad y eficacia de la ITA durante la fase de inducción y con esto podremos contar con una evaluación objetiva del tratamiento a corto plazo. ^(30,31)

Hipótesis científica

- Nula A: La ITSC no es eficaz durante la fase de ascenso de dosis en pacientes con rinitis alérgica sensibilizados a alérgenos inhalables.
- Nula B: La ITSC no es segura durante la fase de ascenso de dosis en pacientes con rinitis alérgica sensibilizados a alérgenos inhalables.
- Alterna A: La ITSC es eficaz durante la fase de ascenso de dosis en pacientes con rinitis alérgica sensibilizados a alérgenos inhalables.
- Alterna B: La ITSC es segura durante la fase de ascenso de dosis en pacientes con rinitis alérgica sensibilizados a alérgenos inhalables.

Objetivos

Objetivo general

Evaluar la seguridad y eficacia de la inmunoterapia subcutánea con alérgenos inhalables durante la fase de ascenso de dosis en pacientes con rinitis alérgica del servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario de Puebla.

Objetivos específicos

Evaluar la gravedad de los síntomas de rinitis alérgica en pacientes con sensibilización a alérgenos inhalables utilizando el cuestionario TNSS

Evaluar la seguridad de la inmunoterapia específica subcutánea mediante las reacciones adversas presentadas acorde con la escala de Portnoy.

Material y métodos

Se desarrollo un estudio longitudinal, prospectivo, analítico, cuasi-experimental. El estudio se realizó en el servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario de Puebla, se incluyeron pacientes con edades entre 2 y 65 años, tanto femenino como masculinos, con diagnostico reciente de rinitis alérgica, que cumplieron indicaciones para iniciar inmunoterapia, y que aceptaron iniciar tratamiento con ITSC.

Evaluamos la eficacia de la ITSC en términos de una modificación favorable y significativa de los puntos obtenidos del cuestionario TNSS. Así como la seguridad utilizando el cuestionario de Portnoy para reacciones adversas.

Se realizaron medidas con los cuestionarios al inicio del tratamiento con ITSC, posteriormente a los 2, 4 y 6 meses de seguimiento, calculando la comparación de promedios por T de Student, en el que consideramos al valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

Resultados

Se incluyeron 29 pacientes, de los cuales 12 (52.1%) fueron de sexo femenino. Se eliminaron 6 pacientes (20%) de la muestra original debido a que habían suspendido la ITA durante más de ocho semanas. La edad promedio fue de 25.4 años (DE 15.11). El promedio del puntaje obtenido en cuestionario TNSS al inicio de la inmunoterapia, a los 2, 4, y 6 meses de tratamiento fue de 6.5, 4.0, 3.6, 2.9 respectivamente (Grafica 1), al comparar el puntaje inicial del cuestionario con el de la última medición realizada, esto mediante la prueba de "t" para muestras relacionadas se obtuvo un valor de t de 3.3 y un valor de significancia de 0.002. En cuanto a las reacciones adversas presentadas, se reportó una frecuencia de 7.6% durante el estudio, las reacciones locales se reportaron con una incidencia al inicio de la inmunoterapia, en el mes 2 y 4 de 8.7% (N=2) respectivamente, todas estas reacciones presentadas fueron grado 1 (Un eritema de más de 3 cm de diámetro) y solo se reportó una reacción sistémica (4.3%) de grado 3 (Prurito generalizado) al inicio del tratamiento (Grafica 2).

Discusión

En la actualidad las enfermedades alérgicas representan un problema de salud a nivel mundial, la rinitis alérgica es un padecimiento cuya incidencia se incrementa continuamente, con una gran repercusión en la calidad de vida de los pacientes.^(2,22) La ITA es el único tratamiento que ha demostrado modificar la historia natural de las enfermedades alérgicas, siendo imprescindible en el tratamiento de estas patologías, durante años la ITA se basaba en recomendaciones de guías internacionales, sin embargo, con la reciente actualización de la Guía Mexicana de Inmunoterapia 2019, resulta necesario la evaluación de la eficacia así como la seguridad de estas recomendaciones para nuestros pacientes.⁽³¹⁾

Diversos estudios han sustentado que la inmunoterapia es eficaz para reducir los síntomas de la rinitis alérgica. Lo que resulta congruente con el presente estudio, donde se observó una disminución paulatina del promedio de síntomas nasales medidos por cuestionario TNSS conforme el uso de ITSC, sin embargo debemos recalcar que es poca la bibliografía donde se utiliza el cuestionario TNSS para la evaluación de los síntomas. ^(21,28,30,31)

En cuanto a la seguridad del esquema de inmunoterapia, se observó una frecuencia de reacciones adversas locales de 6.5% durante la fase de inducción, y para reacciones sistémicas una de 1.0%, estos resultados son similares a lo citado en la literatura, ya que es esperado que durante la fase de inducción se presente una mayor frecuencia de reacciones adversas locales, debido a los incrementos de la concentración de antígenos. ^(22,29,30,31)

Los resultados obtenidos permiten reconocer que la inmunoterapia subcutánea es eficaz para disminuir los síntomas cénicos de rinitis alérgica y con un riesgo bajo de reacciones adversas.

Conclusiones

El esquema de inmunoterapia subcutánea para alérgenos inhalables en pacientes con rinitis alérgica utilizado, propuesto por la Guía Mexicana de Inmunoterapia 2019, logró disminuir significativamente los síntomas de rinitis alérgica, con un aceptable perfil de seguridad. Por lo que sugerimos continuar generando evidencia científica relacionada a la adaptación de esta guía a nivel nacional.

Fortalezas y debilidades

Fortalezas

- Es un estudio realizado de manera prospectiva, en el que se llevó un adecuado seguimiento de los pacientes incluidos.
- Para la evaluación de las variables se utilizaron cuestionarios validados y estandarizados tanto para síntomas de rinitis (TNSS) como para reacciones adversas a ITA (Portnoy).
- El esquema de inmunoterapia subcutáneo empleado se diseñó en base a la Guía Mexicana de Inmunoterapia 2019, lo que facilita su repetibilidad.

Debilidades

- Se trata de un estudio cuasi-experimental, por lo que es necesario una aleatorización y control con placebo, para fortalecer los resultados obtenidos.
- En este estudio solo evaluamos la fase de ascenso de dosis de la inmunoterapia, por lo que sería conveniente continuar el seguimiento de estos pacientes durante su fase de mantenimiento.

Bibliografía

1. Eifan A, Calderón M, Durham S. Allergen immunotherapy for house dust mite: clinical efficacy and immunological mechanisms in allergic rhinitis and asthma. *Expert Opin Biol Ther.* 2013 Nov;13(11):1543-56
2. Larenas-Linnemann D, Mayorga-Butrón JL, Sánchez-González A, Ramírez-García A, Medina-Ávalos M, Figueroa-Morales 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.
3. Dordal MT, Vega DO, González NV, González GM. Rinitis alérgica. En: Peláez A, Dávila I, editores. *Tratado de Alergología.* 2ed. Madrid: Ergon; 2016. p. 489-511
4. Bousquet J, Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(5):148-155
5. Roche A, Wise S. Subcutaneous immunotherapy. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2014;4(2):51-54.
6. Passalacqua G, Canonica GW. Allergen immunotherapy, history and future developments. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2016;36(1):1-12.
7. Fitzhugh DJ, Lockey RF. History of immunotherapy: the first 100 years. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2011;11(6):554-9
8. Brozek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA)-guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 140(4):950-958.
9. Kappen JH, Durham SR, Shamji MH. Applications and mechanisms of immunotherapy in allergic rhinitis and asthma *Ther Adv Respir Dis.* 2017;11(1):73–86
10. Nelson HS. Injection immunotherapy for inhalant allergens. En: Adkinson NFJr, Bochner BS, Burks AW, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RFJr, et al, editores. *Middleton's allergy principles and practice.* 8a ed. Filadelfia: Elsevier; 2014. p. 1416-37
11. Cardona R, Rojas W. Mecanismos básicos de las alergias. En: *Inmunología de Rojas.* 17a ed. Medellín: CIB Fondo Editorial; 2015. p. 415-22.
12. Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and immune tolerance to allergens. *World Allergy Organ J.* 2015;8(1):1-12.

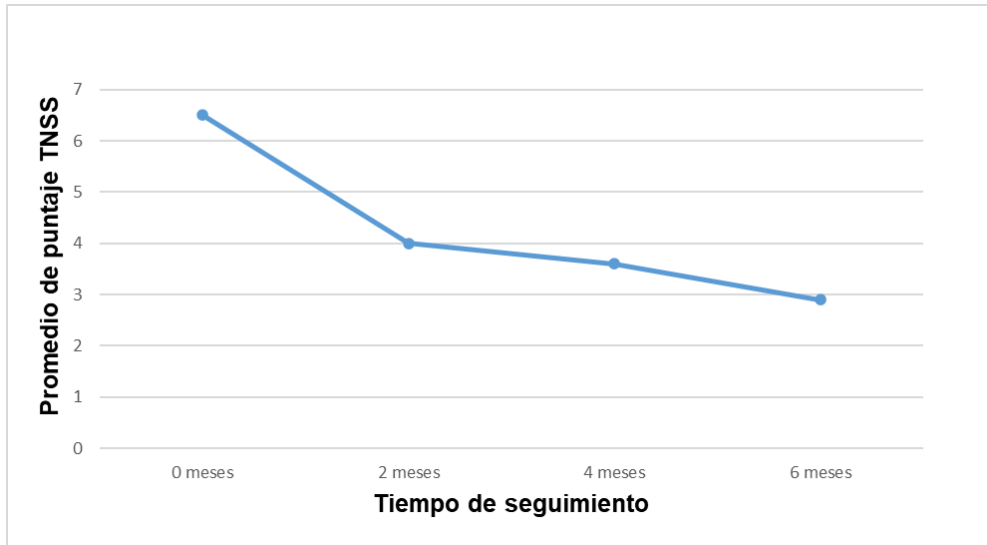
13. Martín-Muñoz M, Pineda F, Muiños T, Fontan M, Nevot S, Bosque M, et al. to successful *Dermatophagoides pteronyssinus* immunotherapy in Changes in IL-10 and specific antibodies associated children during the first year of treatment. *Allergol Immunopathol.* 2013;41(1):4-10.
14. Chaoul N, Albanesi M, Giliberti L, Pia Rossi M, Nettis F, Di Bona D et al. Maintenance-Phase Subcutaneous Immunotherapy with House Dust Mites Induces Cyclic Immunologic Effects. *Int Arch Allergy Immunol.* 2019;179(1):37-4
15. Shamji MH, Durham SR. Mechanisms of allergen immunotherapy for inhaled allergens and predictive biomarkers. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(6):1485-98.
16. Klimek L, Pfaar O, Bousquet J, Senti G, Kündig T. Allergen immunotherapy in allergic rhinitis: Current use and future trends, *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13(9):897-906
17. Berings M, Karaaslan C, Altunbulakli C, Advances and highlights in allergen immunotherapy On the way to sustained clinical and immunologic tolerance *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(5):1250-1267.
18. Cardona V, Luengo O, Labrador-Horrillo M. Immunotherapy in allergic rhinitis and lower airway outcomes. *Allergy.* 2017;72(1):35–42.
19. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Malling HJ, Valovirta E. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy.* 2006;61(82):1-20.
20. Senti G, Kündig T. Novel delivery routes for allergy immunotherapy: intralymphatic, epicutaneous, and intradermal. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2016;36(1):25-37.
21. Roxbury CR, Lin SY. Efficacy and Safety of Subcutaneous and Sublingual Immunotherapy for Allergic Rhinoconjunctivitis and Asthma. *Otolaryngol Clin North Am.* 2017;50(6):1111-1119.
22. James C, Bernstein DI. Allergen immunotherapy: an updated review of safety. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2017;17(1):55-59.
23. Arshad SH. An update on allergen immunotherapy. *Clin Med (Lond).* 2016;16(6):584-587.
24. Esposito S, Isidori C, Pacitto A, Salvatori C, Sensi L, Frati F. Epicutaneous immunotherapy in rhino-conjunctivitis and food allergies: a review of the literature. *J*

Transl Med. 2018;16(1):329-338

25. Penagos M, Eifan AO, Durham SR, Scadding GW. Duration of Allergen Immunotherapy for Long-Term Efficacy in Allergic Rhinoconjunctivitis. *Curr Treat Options Allergy*. 2018;5(3):275-290.
26. Karakoc-Aydiner E, Eifan A, Baris S, Gunay E, Akturk H, 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(5):334-42.
27. Downie S. R., 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
28. 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
29. Cox L, Larenas-Linnemann D, Lockett 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.
30. Valle F, Lopez A, Rivero D, Caballero C, Papaqui J, Ruiz I, et al. Eficacia y seguridad de la inmunoterapia subcutánea para alérgenos inhalables en pacientes con alergia respiratoria. *Rev Alerg Mex*. 2019;66(3):301-307
31. Larenas-Linnemann D, Luna-Pech J, Rodríguez-Pérez N, Rodríguez-González M, Arias-Cruz A, Estrada A, et al. Guía mexicana de inmunoterapia 2019. *Rev Alerg Mex*. 2019;66(1):1-105

Anexos

Gráfica 1. Eficacia de la inmunoterapia subcutánea. Disminución de los síntomas de rinitis alérgica



Gráfica 2. Reacciones adversas asociadas a ITSC en pacientes con rinitis alérgica

