



BUAP

Facultad de Medicina

Hospital Universitario de Puebla

Nombre de la Tesis

“Eficacia y seguridad de inmunoterapia subcutánea para alérgenos inhalables en pacientes con alergia respiratoria a un año de tratamiento”

Tesis para Obtener el Diploma de Especialidad en
Alergia e Inmunología Clínica

Presenta

Dr. Johav Yael Sánchez Villalobos

Director

Dr. Chrystopherson Gengyny Caballero López

Asesor

Dra. Aída Inés López García

Dra. Daniela Rivero Yeverino

Dr. Oswaldo Arana Muñoz

Dr. José Sergio Papaqui Tapia

H. Puebla de Z. Noviembre 2019





BUAP

Facultad de Medicina

Hospital Universitario de Puebla

“Eficacia y seguridad de inmunoterapia subcutánea para alérgenos inhalables en pacientes con alergia respiratoria a un año de tratamiento”

Tesis para obtener el Diploma de:

Especialista en Alergia e Inmunología Clínica

Presenta:

Dr. Johav Yael Sánchez Villalobos. CVU: 810289

Director:

Dr. Chrystopherson Gengyny Caballero López. CVU: 494630

Asesores:

Dra. Aída Inés López García. CVU: 475356

Dra. Daniela Rivero Yeverino. CVU: 434951

Dr. Oswaldo Arana Muñoz. CVU: 475391

Dr. José Sergio Papaqui Tapia. CVU: 476823



Hospital Universitario
de Puebla

H. Puebla de Z. Noviembre 2019



BUAP

Facultad de Medicina

Hospital Universitario de Puebla

“Eficacia y seguridad de inmunoterapia subcutánea para alérgenos inhalables en pacientes con alergia respiratoria a un año de tratamiento”

Tesis para obtener el Diploma de:

Especialista en Alergia e Inmunología Clínica

Presenta:

Dr. Johav Yael Sánchez Villalobos. CVU: 810289

Director:

Dr. Chrystopherson Gengyny Caballero López. CVU: 494630

Asesores:

Dra. Aída Inés López García. CVU: 475356

Dra. Daniela Rivero Yeverino. CVU: 434951

Dr. Oswaldo Arana Muñoz. CVU: 475391

Dr. José Sergio Papaqui Tapia. CVU: 476823



Hospital Universitario
de Puebla

H. Puebla de Z. Noviembre 2019



BUAP.

**BENEMERITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA 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 **Johav Yael Sánchez Villalobos**, manifiesta que después de haber revisado su tesis: **“Eficacia y seguridad de inmunoterapia subcutánea para alérgenos inhalables en pacientes con alergia respiratoria a un año de tratamiento”** desarrollada bajo la dirección del **Dr. Chrystopherson G. Caballero López**, y los asesores **Dra. Aida Inés López García**, **Dra. Daniela Rivero Yeverino**, **Dr. Oswaldo Arana Muñoz** 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 Especialidad en: **Alergia e Inmunología Clínica**.

Emite su voto aprobatorio:

“Pensar bien, para vivir mejor”
H. Puebla de Z., a 12 de noviembre del 2019

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

Con especial dedicatoria al Dr. Jorge Huerta Romero, imagen principal que inspiró mi decisión para convertirme en Alergólogo e Inmunólogo Clínico desde mis tiempos como residente de Pediatría en el Hospital Infantil del Estado de Sonora, institución que me formó con calidad como un médico especialista competente, responsable y trabajador.

Agradezco a todos los médicos adscritos al servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario de Puebla que han sido parte fundamental de este proceso académico como médico subespecialista, especialmente a mi jefa de servicio, Dra. Aída Inés López García, quien confió en mí y me brindó la oportunidad de formarme en esta excelente institución, así como al Dr. Oswaldo Arana Muñoz por instruirme más allá del arte de la medicina, fortaleciendo mis principios como ser humano.

Gracias a todos los que fueron mis compañeros de residencia, principalmente al Dr. Francisco Valle y al Dr. Pablo Ruíz, que no solo colaboraron en mi aprendizaje sino también fungieron como amigos y guías en los momentos difíciles.

Infinitamente en deuda con el apoyo incondicional de mi madre, hermana, abuelos y sobre todo a la madre de mi hijo y futura esposa, Michelle Ramírez Durazo.

Índice

1.- Tabla de abreviaturas.....	6
2.- Resumen.....	7
Palabras clave:	7
3.- Introducción	8
Antecedentes generales	8
Antecedentes específicos	10
4.- Justificación	13
5.- Planteamiento del problema.....	14
6.- Hipótesis	15
7.- Objetivos	16
Objetivo general.....	16
Objetivos Particulares.....	16
8.- Material y métodos	17
9.- Resultados	18
10.- Discusión	19
11.- Conclusiones.....	21
12.- Fortalezas y debilidades.....	22
Fortalezas.....	22
Debilidades.....	22
13.- Bibliografía	23
14.- Anexos	27
Gráfica 1. Eficacia de inmunoterapia subcutánea para alergia respiratoria evaluada por puntaje de cuestionario CARAT.....	27
Gráfica 2. Reacciones adversas locales y sistémicas asociadas a inmunoterapia subcutánea para alergia respiratoria evaluadas por método Portnoy	27
CARAT: Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test.	28
Método Portnoy para evaluación de reacciones adversas a inmunoterapia. ...	28

1.- Tabla de abreviaturas

ARIA: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma

CARAT: Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test

CD: cúmulo de diferenciación

EMA: European Medicines Agency

GINA: Global Initiative for Asthma

HUP: Hospital Universitario de Puebla

ICS: corticosteroides inhalados

IgG: inmunoglobulina G

IgE: inmunoglobulina E

IL: interleucina

IFN- γ : interferón gamma

ITA: inmunoterapia específica con alérgenos

ITSC: inmunoterapia específica con alérgenos subcutánea

ITSL: inmunoterapia específica con alérgenos sublingual

LABA: β 2-agonistas de acción prolongada

LsB: linfocitos B

LsT: linfocitos T

LsTreg: linfocitos T reguladores

RAL: reacciones adversas locales

RAS: reacciones adversas sistémicas

SABA: β 2-agonistas de acción corta

Th1: linfocitos T helper 1

Th2: linfocitos T helper 2

WAO: World Allergy Organization

2.- Resumen

Introducción: se ha incrementado la prevalencia de asma y rinitis alérgica, destacando la importancia del tratamiento con inmunoterapia específica con alérgenos. **Objetivo:** evaluar la eficacia y seguridad tras doce meses de tratamiento con inmunoterapia subcutánea específica con alérgenos en pacientes con diagnóstico de asma y/o rinitis de etiología alérgica del servicio de Alergología e Inmunología Clínica del Hospital Universitario de Puebla. **Métodos:** estudio longitudinal, analítico, cuasi-experimental, prolectivo. Se incluyeron durante doce meses a los pacientes subsecuentes incluidos desde septiembre de 2017 en la publicación “Eficacia y seguridad de inmunoterapia subcutánea para alérgenos inhalables en pacientes con alergia respiratoria”, recolectándose bimensualmente los cuestionarios CARAT y Portnoy para evaluar la eficacia y seguridad, respectivamente. Se analizaron los registros en el programa SPSS Statistics. **Resultados:** se incluyeron 47 pacientes, 37 (78.7%) mujeres, con edad promedio de 29.8 años. 76.6% tuvo diagnóstico de rinitis alérgica y el 23.4% de asma y rinitis alérgica. Al comparar el promedio del puntaje inicial del cuestionario CARAT contra el promedio final, se obtuvo una “t” de -8.86 y un valor de significancia <0.05. Se reportó una frecuencia total de reacciones adversas locales de 19% (N=9), así como una frecuencia de reacciones adversas sistémicas de 2.1% (N=1) a los 6 y 12 meses del tratamiento. **Conclusiones:** el esquema de inmunoterapia con alérgenos evaluado, basado en lineamientos nacionales, disminuyó significativamente los síntomas de asma y/o rinitis alérgica, considerándose eficaz y seguro.

Palabras clave: asma, eficacia del tratamiento, inmunoterapia con alérgenos, rinitis alérgica, seguridad

3.- Introducción

Antecedentes generales

La prevalencia de rinitis alérgica y asma ha ido incrementando exponencialmente en los últimos años, siendo esta última el trastorno respiratorio crónico más frecuente a nivel mundial. El asma es una enfermedad heterogénea caracterizada por inflamación crónica de la vía aérea, que cursa con limitación variable del flujo aéreo espiratorio y síntomas como sibilancias, dificultad respiratoria, opresión torácica y tos. Según los síntomas y el uso de medicación de rescate, se puede clasificar como bien controlado, parcialmente controlado o no controlado. El asma leve es aquella que se controla con el tratamiento del paso 1 o 2 de la guía “Global Initiative for Asthma” (GINA), mientras que el asma moderada y grave, son aquellas que ameritan tratamiento del paso 3 y 4 a 5, respectivamente.¹⁻⁵

El principal cuadro clínico de rinitis alérgica se manifiesta con rinorrea hialina, congestión nasal, prurito nasal y estornudos en salva. Acorde con la guía “Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma” (ARIA), la rinitis alérgica se clasifica en función de la duración de los síntomas en: intermitente (menos de 4 días por semana o menos de 4 semanas consecutivas en un año) o persistente (más de 4 días a la semana y más de 4 semanas consecutivas en un año). Según la gravedad, se cataloga como leve cuando los síntomas no alteran el sueño ni las actividades diarias, o moderada-grave cuando los síntomas son molestos o interfieren con las actividades cotidianas o con el sueño.⁶⁻⁸

Las medidas de control ambiental pueden ayudar a disminuir la exposición a los alérgenos, mientras que los antihistamínicos, corticosteroides, broncodilatadores o antileucotrienos puede contribuir con la resolución de los síntomas sin alterar el curso de la enfermedad. La

inmunoterapia específica con alérgenos (ITA) consiste en la aplicación de dosis gradualmente incrementadas de extractos alérgicos y es considerada como la única medida terapéutica que tiene la capacidad de modificar el curso de la enfermedad alérgica.^{1,2,4,5}

Se considera que la “era moderna” de la ITA comenzó en 1911, cuando Leonard Noon describió la “vacunación contra toxinas aerogénicas” logrando disminuir los síntomas de la fiebre del heno con la inoculación de extractos de pólenes, su uso fue basado en el conocimiento empírico hasta la década de 1960, momento en que el descubrimiento de la inmunoglobulina E (IgE) y los avances en diversas áreas de la Inmunología dieron paso a un mejor entendimiento de la enfermedad alérgica.^{9,10}

Se ha descrito que la ITA promueve el desarrollo de varios mecanismos efectores que conllevan hacia la inmunotolerancia a alérgenos, implicándose cambios en la respuesta específica por parte de los linfocitos T (LsT) y B (LsB), al igual que cambios en los umbrales de activación de las células efectoras. Dentro de los efectos inmediatos observados desde la primera inyección se encuentra la supresión relacionada a la degranulación de mastocitos y basófilos, así también iniciándose el incremento progresivo de IL-10, acompañado a su vez por la supresión de la fase tardía inducida por el alérgeno. Los aumentos en la producción de IL-10 y la supresión de la respuesta tardía se continúan secuencialmente por la acentuación de los niveles séricos de IgG4 entre la 6ª y 8ª semana posterior a la administración de ITA, alcanzando un pico máximo a las 16 semanas junto con la supresión de la respuesta cutánea inmediata. La ITA induce un estado de tolerancia alérgica alterando la memoria alérgeno-específica, así como la respuesta de los LsT y LsB hacia los alérgenos con la participación de los LsTreg y de la IL-10. Se sabe que la ITA logra inducir el desarrollo y activación de LsTreg CD4+CD25+

productores de IL-10 con capacidad supresora, por lo que la estimulación de LsTreg es considerada el evento cardinal de la ITA. Además, se ha demostrado que la ITSC produce un incremento inicial de IgE sérica específica durante los primeros meses del tratamiento procediendo con un descenso subsecuente y gradual de la misma tras su administración de forma prolongada, evento que contribuye al desarrollo de tolerancia a largo plazo. De este modo, la ITA modula al sistema inmunitario, reduce gradualmente la gravedad de la respuesta, modificando la necesidad de tratamiento farmacológico, previniendo de nuevas sensibilizaciones e inclusive produciendo un efecto curativo a largo plazo.¹¹⁻¹⁵

Hasta el momento, se respalda el uso de la ITA para el manejo de asma alérgica leve a moderada, rinitis alérgica y alergia a himenópteros, existiendo una variedad de modos de administración y estando validadas únicamente la modalidad subcutánea (ITSC) y sublingual (ITSL).¹⁶⁻¹⁸

Antecedentes específicos

La ITSC puede ser evaluada mediante mediciones clínicas, como cuestionarios sobre frecuencia y gravedad de los síntomas, mientras que la eficacia puede ser valorada con parámetros clínicos mediante cuestionarios validados, como el “Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test” (CARAT), que cuantifica el control de los síntomas de rinitis, asma o ambos, habiéndose demostrado la confiabilidad y sensibilidad de esta herramienta al cambio en el control de los síntomas respecto al transcurso del tiempo.¹⁹⁻²³

Se entiende como “eficacia” a la capacidad que demuestra una intervención para obtener un resultado independientemente de los recursos necesarios para ello. Podría ocurrir que un fármaco que a pesar de haber mostrado su eficacia en modelos experimentales no fuera bien aceptado

por los pacientes, posiblemente por una larga duración del tratamiento o por una administración compleja o dolorosa, en este caso diríamos que tiene una baja “efectividad”. Pese a esto, podría ocurrir que un tratamiento eficaz y efectivo fuera tan caro, que no fuera posible su cobertura por parte del paciente o del sistema de salud, en dicha situación trataría sobre un tratamiento poco “eficiente”. Tomando en cuenta estos tres conceptos, en la actualidad la calidad de un extracto alérgico debe incluir a la eficacia para considerarse de calidad.²⁴

En 2009, la “European Medicines Agency” (EMA) publicó la guía “Guideline on the Clinical Development of Products for Specific Immunotherapy for the Treatment of Allergic Diseases”, donde se proporciona orientación para el desarrollo de estudios de productos para ITA con el fin de mejorar la evaluación y comparación de los resultados de dichos estudios. Esta guía cubre estudios clínicos independientemente del sistema de órganos afectado (p. ej., nariz, vías aéreas superiores e inferiores, ojos, afección multiorgánica), la fuente de alérgenos (p. ej., polen, ácaros, caspa animal, moho, venenos de himenópteros, alimentos), el producto alérgico (p. ej., extractos, alérgenos purificados, alérgenos modificados, alérgenos adsorbidos) o la vía de administración (p. ej., subcutánea, sublingual). En esta misma guía se establece que el objetivo principal de la ITA es el de mantener un efecto persistente debido a los cambios en el sistema inmunológico que solo se pueden demostrar en estudios a largo plazo. Sin embargo, se pueden obtener resultados significativos sobre la eficacia de la ITA en la rinitis/rinoconjuntivitis alérgica después de la evaluación de una sola temporada de polen o uno o dos períodos de control para alergias perennes. Por lo tanto, dependiendo de la duración del estudio, son posibles diferentes determinaciones de eficacia en base a los siguientes conceptos: 1. Tratamiento de los síntomas

alérgicos: ensayos clínicos a corto plazo realizados para demostrar la eficacia en la primera temporada de polen después del inicio de una ITA o para mostrar la eficacia en las alergias perennes después de algunos meses de tratamiento; 2. Efecto clínico sostenido: mantenimiento de una eficacia significativa y clínicamente relevante durante dos o tres años de tratamiento; 3. Efecto a largo plazo y efecto modificador de la enfermedad: eficacia sostenida significativa y clínicamente relevante en años posteriores al tratamiento; 4. Curación de alergia: ausencia sostenida de síntomas alérgicos en los años posteriores al tratamiento.²⁵

Una escala útil para la valoración de los efectos adversos asociados a la ITSC es la propuesta por el método “Portnoy” que otorga un puntaje del 0 al 6, asignando un valor numérico a las reacciones adversas sistémicas (RAS) y locales (RAL). Se ha reportado asociación significativa entre la presencia de RAL múltiples, así como de eventos sistémicos previos y la posterior aparición de efectos adversos sistémicos tanto en la fase de inducción como en la de mantenimiento, por lo que se sugiere seguimiento estrecho del paciente que manifieste este tipo de reacciones adversas.²⁶⁻²⁸

Tomando en cuenta los distintos antecedentes previamente comentados, la “Guía Mexicana de Práctica Clínica de Inmunoterapia 2011” refiere que “la duración de la ITA debe de mantenerse el tiempo suficiente para obtener eficacia clínica a largo plazo, aún después de haber interrumpido el tratamiento”. Se menciona también que “la fase de mantenimiento, determinada por la dosis mensual efectiva de extracto(s) alérgico(s) que disminuye los síntomas y la necesidad de medicamentos sin reacciones adversas, tiene mayor eficacia a mayores dosis de los alérgenos administrados (calidad de evidencia alta)”.²⁸

4.- Justificación

Justificamos el desarrollo de esta investigación debido a que contamos con los resultados de un reciente estudio sobre la seguridad y eficacia de los efectos clínicos inmediatos presentados durante la fase de inducción de nuestro esquema de ITA, siendo de sumo interés el conocer que los efectos clínicos tardíos, derivados de los múltiples mecanismos inmunológicos producidos a lo largo de la administración del tratamiento durante el primer año, se mantienen a lo largo de la fase de mantenimiento, momento en que el paciente se encuentra aplicándose dosis altas de alérgenos y con una menor o nula necesidad de medicamentos.

5.- Planteamiento del problema

Recientemente se renovó el esquema de ITA del servicio de Alergia e Inmunología Clínica del HUP basándose en las directrices establecidas por la “Guía Mexicana de Práctica Clínica de Inmunoterapia 2011”. A su vez se desarrolló la tesis titulada “Eficacia y seguridad de ITSC para alérgenos inhalables en pacientes con alergia respiratoria”, donde se realizó la evaluación a corto plazo de la eficacia y seguridad de dicho esquema, publicándose recientemente resultados significativamente positivos con respecto a esta modalidad de tratamiento tras dos y cuatro meses de seguimiento. Sin embargo, resultaba imprescindible el evidenciar la persistencia de dicha eficacia y seguridad a lo largo del tiempo, por lo que esto dio lugar a la siguiente pregunta de investigación:

¿Es eficaz y segura la inmunoterapia específica subcutánea para alérgenos inhalables administrada a pacientes con alergia respiratoria posterior a un año de tratamiento en el servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario de Puebla?

6.- Hipótesis

Nula A: la inmunoterapia específica subcutánea no es eficaz a un año de tratamiento en pacientes con alergia respiratoria sensibilizados a alérgenos inhalables.

Nula B: la frecuencia de reacciones adversas, según su evaluación inicial, en los pacientes con alergia respiratoria sometidos a inmunoterapia específica con alérgenos no difiere de la encontrada al final de un año.

Alternativa A: la inmunoterapia específica subcutánea es eficaz a un año de tratamiento en pacientes con alergia respiratoria sensibilizados a alérgenos inhalables.

Alternativa B: la frecuencia de reacciones adversas, según su evaluación inicial, en los pacientes con alergia respiratoria sometidos a inmunoterapia específica con alérgenos difiere de la encontrada al final de un año.

7.- Objetivos

Objetivo general

Evaluar la eficacia y seguridad tras un año de tratamiento con ITSC para alérgenos inhalables en pacientes con diagnóstico de alergia respiratoria en el servicio de Alergia e Inmunología Clínica del HUP.

Objetivos Particulares

- Evaluar parámetros clínicos: frecuencia y severidad de síntomas con cuestionario CARAT en pacientes con diagnóstico de alergia respiratoria (asma y/o rinitis) con sensibilización a alérgenos inhalables.
- Conocer la seguridad de la ITSC mediante la evaluación de las reacciones adversas locales y/o sistémicas asociadas a su utilización, acorde con la escala de Portnoy.

8.- Material y métodos

Se realizó un estudio cuasi-experimental, longitudinal, analítico, prolectivo. Se incluyó a la misma población del proyecto de investigación “Eficacia y seguridad de inmunoterapia subcutánea para alérgenos inhalables en pacientes con alergia respiratoria” del servicio de Alergología e Inmunología Clínica del HUP, con edades comprendidas entre 4 y 65 años, de ambos géneros, en un período de tiempo de 12 meses, con diagnóstico de asma y/o rinitis alérgica, con evidencia de sensibilización a aeroalérgenos mediante pruebas de prick o IgE sérica específica y que aceptaron iniciar tratamiento con ITSC.

La evaluación de la eficacia se realizó en términos de la modificación favorable y significativa del cuestionario CARAT, mientras que la seguridad se evaluó con la puntuación Portnoy, herramienta que valora las reacciones adversas de la ITSC.

Se realizaron mediciones al inicio del tratamiento con ITA y después bimensualmente hasta cumplir con 12 meses de seguimiento, comparándose promedios por prueba “t” de Student, considerando al valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

9.- Resultados

Se incluyeron 47 pacientes, de los cuales 37 (78.7%) fueron mujeres. Se eliminaron 12 pacientes (20%) de la muestra original (59 pacientes) debido a haber suspendido la ITA por al menos ocho semanas. La edad promedio fue de 29.8 años (± 16.6). El 23.4% (N=11) de los pacientes presentó diagnóstico de asma y rinitis alérgica, mientras que el 76.6% (N=36) fue diagnosticado únicamente con rinitis alérgica. El promedio de puntaje del cuestionario CARAT a los seis, ocho, diez y doce meses de iniciada la ITSC fue de 14.7, 13, 13.9 y 15.3, respectivamente (Gráfica 1); al comparar el puntaje inicial con el de la última medición se obtuvo un valor de "t" de -8.86 y un valor de significancia <0.05 . Se reportó una incidencia de RAL de 19% (N=9), de las cuales todas fueron grado 1 (eritema mayor de 3 cm de diámetro o formación de pápula). El promedio de RAL al inicio de la ITA fue de 15.25%, mientras que a los doce meses de seguimiento fue de 10.6%. Tomando en cuenta las RAL desde el inicio del esquema con ITA, se obtuvo una frecuencia de 46.6% (Gráfica 2). Solo se reportó una (2.1%) reacción adversa sistémica grado 3 (exacerbación de síntomas nasales) y grado 2 (urticaria) en el sexto y doceavo mes, respectivamente.

10.- Discusión

De acuerdo con los resultados obtenidos, el esquema de ITA administrado en el servicio de Alergiología e Inmunología Clínica del HUP demostró ser eficaz sobre criterios clínicos utilizando un método de evaluación validado y estandarizado como el CARAT, ya implementado en diversos estudios.^{16,22,23,26} Llama la atención que en el presente estudio, a partir del cuarto mes de tratamiento se observó una discreta y paulatina disminución del puntaje CARAT (Gráfica 1), lo que podría ser explicado dado a que en este momento nos encontramos en la transición de fase de inducción a fase de mantenimiento y en donde la mayoría de los pacientes se encontraban con menos utilización de terapia farmacológica, lo que podría enmascarar la eficacia del esquema de ITA. Sin embargo, seguido a esto, se observó un incremento significativo del puntaje a partir del octavo mes de seguimiento, lo que puede explicarse dado a que en este punto generalmente se encuentra el mayor grado de desensibilización alérgica, caracterizado por un alza de anticuerpos bloqueadores IgG4, citocinas antiinflamatorias como IL-10 y una marcada disminución de LsTh2.¹⁵

En cuanto a la frecuencia de las RAL desde el inicio del esquema con ITA (Gráfica 2), se demostró un grado de seguridad similar al mencionado en distintas citas bibliográficas, estimado entre 26% a 82%.^{29,30} En el estudio inicial, donde se realizó un corte tras cuatro meses de tratamiento, se observó una mayor frecuencia de RAL durante la primera fase del esquema de ITA (27.6%), en comparación a los últimos ocho meses analizados (19%), lo cual también correlaciona a lo mencionado en la literatura, donde se establece que es durante la fase de inducción cuando son más frecuentes las RAL.²⁹ De forma contraria, hubo una mayor presentación de RAS durante el desarrollo del segundo estudio, sin embargo, ninguna de estas podrían catalogarse como graves, según lo

sugerido por la WAO.¹⁸

La ITSC disminuye notablemente la sintomatología de rinitis y asma alérgica, sustentado en múltiples estudios previos y corroborados en los resultados que se obtuvieron en el presente trabajo.^{31,32}

11.- Conclusiones

El esquema de ITSC utilizado en el servicio de Alergología e Inmunología Clínica del Hospital Universitario de Puebla, basado en lineamientos nacionales, disminuyó significativamente la sintomatología de asma y/o rinitis alérgica, por lo que consideramos que es eficaz y tiene un adecuado nivel de seguridad.

12.- Fortalezas y debilidades

Fortalezas

- Es un estudio de seguimiento, lo que permitió realizar un análisis prolectivo de los datos y resultados.
- Se homogeneizó la metodología de estudio debido a que se realizó en una misma institución por un mismo grupo de investigadores.
- El tratamiento evaluado se fundamenta en lineamientos nacionales, lo que permite asegurar la repetibilidad de su aplicación.

Debilidades

- Es un estudio cuasi-experimental; siendo necesaria la aleatorización y control con placebo del ensayo clínico para fortalecer la confianza de los resultados obtenidos, principalmente sobre eficacia.

13.- 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* 2016; 13:1543-56.
2. Roche A, Wise S. Subcutaneous immunotherapy. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014; 4 Suppl 2:S51-S54.
3. Moral AJ, Carretero P, Mateo MB, Zapata JJ. Principales alérgenos de interior. En: Dávila IJ, Jáuregui I, Olaguibel JM, Zubeldia JM. *Tratado de Alergología*. 2a ed. Madrid: Ergon; 2016. p. 283-306.
4. Larenas DE, Salas J, Vázquez JC, Ortiz I, Fernández M, Del Río BE, et al. Guía Mexicana del Asma. *Neumol Cir Torax* 2017; 76 Supl 1:S1-S136.
5. Global Initiative for Asthma. *Global strategy for asthma management and prevention*, 2018. Disponible en: <http://www.ginasthma.org>.
6. 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 Supl 61:S3-S116.
7. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008; 63 Suppl 86:8-160.
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; 140:950-8.
9. Passalacqua G, Canonica GW. Allergen immunotherapy, history and future developments. *Immunol Allergy Clin North Am* 2016; 36:1-12.

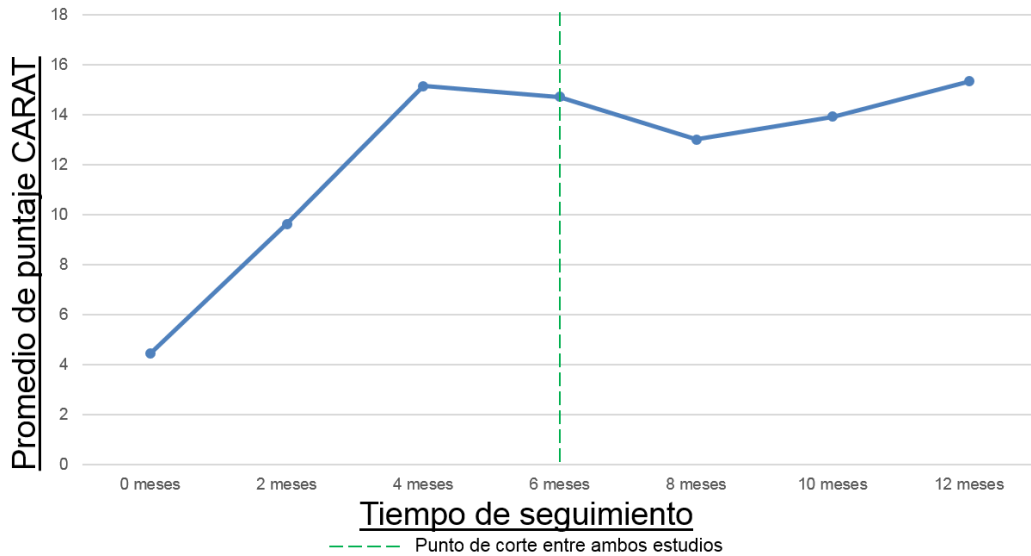
10. Fitzhugh DJ, Lockey RF. History of immunotherapy: the first 100 years. *Immunol Allergy Clin North Am* 2011; 31:149-57.
11. Nelson HS. Injection immunotherapy for inhalant allergens. En: Adkinson NFJr, Bochner BS, Burks AW, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RFJr, et al, editores. *Middleton's allergy principles and practice*. 8a ed. Filadelfia: Elsevier; 2014. p. 1416-37.
12. Cardona R, Rojas W. Mecanismos básicos de las alergias. En: Rojas W, Anaya JM, Cano LE, Aristizábal BH, Gómez LM, Lopera D, editores. *Inmunología de Rojas*. 17a ed. Medellín: CIB Fondo Editorial; 2015. p. 415-22.
13. Martín-Muñoz M, Pineda F, Muiños T, Fontan M, Nevot S, Bosque M, et al. Changes in IL-10 and specific antibodies associated to successful *Dermatophagoides pteronyssinus* immunotherapy in children during the first year of treatment. *Allergol Immunopathol* 2013; 41:4-10.
14. Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and immune tolerance to allergens. *World Allergy Organ J* 2015; 8:1-12.
15. Shamji MH, Durham SR. Mechanisms of allergen immunotherapy for inhaled allergens and predictive biomarkers. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140:1485-98.
16. Yukselen A, Kendirli SG, Yilmaz M, Altintas DU, Karakoc GB. Effect of one-year subcutaneous and sublingual immunotherapy on clinical and laboratory parameters in children with rhinitis and asthma: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. *Int Arch Allergy Immunol* 2012; 157:288-98.
17. Senti G, Kündig T. Novel delivery routes for allergy immunotherapy: intralymphatic, epicutaneous, and intradermal. *Immunol Allergy Clin North Am* 2016; 36:25-37.

18. Cox L, Larenas-Linnemann D, Lockey RF, Passalacqua G. Speaking the same language: the World Allergy Organization subcutaneous immunotherapy systemic reaction grading system. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:569-74.
19. 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; 25:334-42.
20. Lee J, Kim S, Choi H, Jung C, Ban G, Shin Y, et al. Subcutaneous immunotherapy for allergic asthma in a single center of Korea: efficacy, safety, and clinical response predictors. *J Korean Med Sci* 2017; 32:1124-30.
21. Frew AJ, Smith HE. Inmunoterapia específica de alérgeno. En: O'Hehir R, Holgate S, Sheikh A, editores. *Middleton Alergología esencial*. 1a ed. Barcelona: Elsevier España; 2017. p. 133-150.
22. Azevedo P, Correia de Sousa J, Bousquet J, Bugalho-Almeida A, Del Giacco SR, Demoly P, et al. Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test (CARAT): dissemination and applications in primary care. *Prim Care Respir J* 2013; 22:112-6.
23. Fonseca JA, Nogueira-Silva L, Morais-Almeida M, Azevedo L, Sa-Sousa A, Branco-Ferreira M, et al. Validation of a questionnaire (CARAT10) to assess rhinitis and asthma in patients with asthma. *Allergy* 2010; 65:1042-8.
24. Moreno C, Gonzalo MA, Sánchez I. Seguridad y eficacia de la inmunoterapia. En: Dávila IJ, Jauregui I, Olaguibel JM, Zubeldia JM, editores. *Tratado de Alergología*. 2a ed. Majadahonda: Ergon; 2016. p. 1181-94.

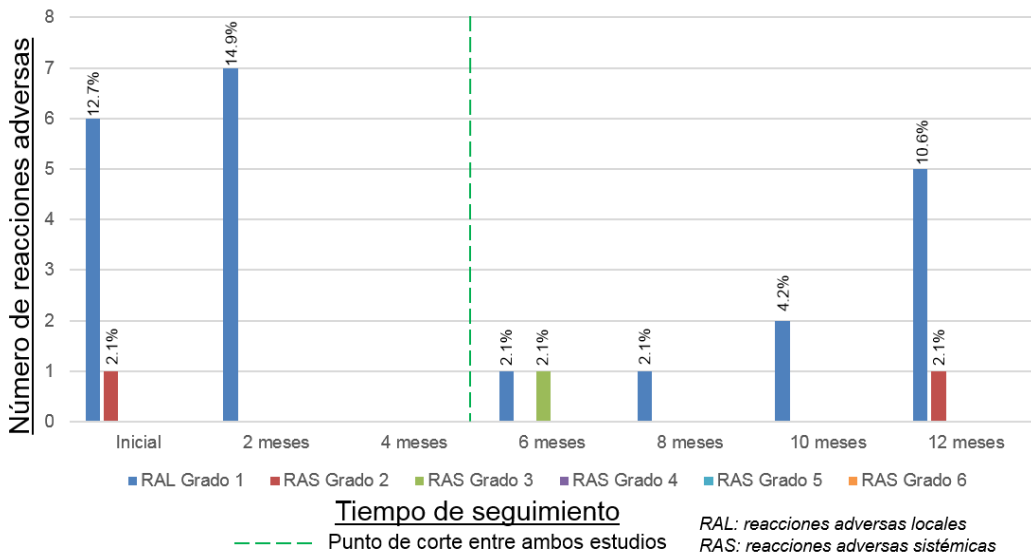
25. European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of product for specific immunotherapy for the treatment of allergic diseases, 2008. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-products-specific-immunotherapy-treatment-allergic-diseases_en.pdf.
26. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Malling HJ, Valovirta E. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2006; 61 Suppl 82:S1-S20.
27. Rottem M, Egbarya A. Subcutaneous immunotherapy in Northern Israel: efficacy and safety. *Isr Med Assoc J* 2014; 16:539-3.
28. Larenas-Linnemann D, Ortega-Martell JA, Del Río-Navarro B, Rodríguez-Pérez N, Arias-Cruz A, Estrada A, et al. Guía mexicana de práctica clínica de inmunoterapia 2011. *Rev Alerg Mex* 2011; 58:16-21.
29. Valle-Rodríguez F, López-García AI, Rivero-Yeverino D, Caballero-López C, Papaqui-Tapia JS, Ruiz-Márquez IP, et al. Eficacia y seguridad de la inmunoterapia subcutánea para alérgenos inhalables en pacientes con alergia respiratoria. *Rev Alerg Mex* 2019; 66: 301-7.
30. Larenas-Linnemann D, Luna-Pech JA, Rodríguez-Pérez N, Rodríguez-González M, Arias-Cruz A, Blandón-Vijil MV, et al. GUIMIT 2019, Guía Mexicana de Inmunoterapia. Guía de diagnóstico de alergia mediada por IgE e inmunoterapia aplicando el método ADAPTE. *Rev Alerg Mex* 2019; 66 Supl 1:52.
31. Erekosima N, Suarez-Cuervo C, Ramanathan M, Kim JM, Chelladurai Y, Segal JB, et al. Effectiveness of subcutaneous immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. *Laryngoscope* 2014; 124:616-27.
32. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 (8):CD001186.

14.- Anexos

Gráfica 1. Eficacia de inmunoterapia subcutánea para alergia respiratoria evaluada por puntaje de cuestionario CARAT



Gráfica 2. Reacciones adversas locales y sistémicas asociadas a inmunoterapia subcutánea para alergia respiratoria evaluadas por método Portnoy



CARAT: Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test.

Nota: evaluar sólo los ítems correspondientes al diagnóstico del paciente. Rinitis alérgica: puntos 1 al 4. Asma: puntos 5 a 9. En ambos diagnósticos agregar el ítem 10 (uso de medicamentos).

Durante las últimas 4 semanas, ¿cuántos días por semana presentó, en promedio, los siguientes síntomas?

	Síntoma	Nunca (3 puntos)	1-2 días por semana (2 puntos)	3-4 días por semana (1 punto)	5 o más días por semana (0 puntos)
1	Obstrucción nasal				
2	Estornudos en salva				
3	Prurito nasal				
4	Rinorrea				
5	Disnea/falta de aire				
6	Sibilancias				
7	Opresión torácica				
8	Cansancio/limitación de actividades cotidianas				
9	Despertares nocturnos debidos a los síntomas				

Durante las últimas 4 semanas, ¿cuántas veces requirió incrementar el uso de medicamentos, o utilizar medicación de rescate debido a síntomas de rinitis y/o asma?

10	No toma ningún medicamento (3 puntos)	Usa medicamentos, pero no incrementó dosis ni requirió usar medicación de rescate (3 puntos)	Menos de 7 días (2 punto)	7 o más días (0 puntos)
----	---------------------------------------	--	----------------------------------	--------------------------------

Interpretación de resultados.

Puntaje total >24 indica buen control para rinitis y asma alérgica

Puntaje de vía aérea superior. Evaluar ítems 1-4 y 10 (>8 indica buen control)

Puntaje de vía aérea inferior: Evaluar ítems 5-10 (≥16 indica buen control)

Método Portnoy para evaluación de reacciones adversas a inmunoterapia.

Reacciones adversas locales	
Puntaje	Definición
0	No reacción significativa o área pequeña de eritema menor de 3 cm de diámetro, sin pápula, prurito tolerable.
1	Eritema mayor de 3 cm de diámetro o formación de pápula.
Reacciones adversas sistémicas	
2	Afectación únicamente cutánea (urticaria).
3	Prurito generalizado, estornudos, exacerbación de síntomas nasales (obstrucción, prurito).
4	Síntomas pulmonares: sibilancias, disnea.
5	Anafilaxia: hipotensión, edema laríngeo, sibilancias severas.
6	Paro cardio-respiratorio.