

11220



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"
UNIDAD DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR. ANTONIO FRAGA MOURET"
DEPARTAMENTO DE ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA

REACCIONES ADVERSAS A LA INMUNOTERAPIA
ESPECIFICA CONVENCIONAL EN PACIENTES DEL
DEPARTAMENTO DE ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA DE LA UMAE
"DR. ANTONIO FRAGA MAURET"
DEL CENTRO MEDICO "LA RAZA"

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALIDAD EN:
ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA

P R E S E N T A:

DR. MARCO ANTONIO VENANCIO HERNANDEZ
MEDICO RESIDENTE DE ALERGIA E INMUNOLOGIA

ASESOR ACADEMICO:
DR. MARTIN H. BECERRIL ANGELES
JEFE DE SERVICIO ALERGIA E INMOLOGIA CLINICA

ASESOR EPIDEMIOLOGICO
DR. ULISES ANGELES GARAY
JEFE DE SERVICIO EPIDEMIOLOGIA CLINICA

MÉXICO, D. F.

2005



0347984



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Dr. Jesús Arenas Osuna
Jefe de Educación e Investigación Médica
Hospital de Especialidades, CMNR.

Dr. Martín H. Becerril Angeles
Jefe de Servicio Alergia e Inmunología Clínica
Titular del Curso de Residencia en Alergia e Inmunología Clínica

Dr. Marco Antonio Venancio Hernández.
Residente de Alergia e Inmunología Clínica



SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo receptor:
NOMBRE: Dr. Marco Antonio Venancio Hernández

FECHA: 20/sep/2005

FIRMA:

AGRADECIMIENTOS

Dios:

Por ser la fuente de mi fuerza, de mi respiración, por tu protección y compañía a cada momento, Gracias.

Papá:

En este tiempo hemos estado un poco lejos, pero todo lo aprendido de ti desde mi infancia y adolescencia creeme que han sido muy buenas bases y fundamentos para vivir todo lo que he vivido, tus consejos y enseñanzas han sido muy importantes para mí, Gracias.

Mamá:

Siempre valoraré todo lo que me has dado incluyendo tu tiempo y tantas cosas que he necesitado en varios momentos difíciles, deseo que esto cause gozo en tu corazón así como lo causa en el mío, porque tu apoyo incondicional y tu esfuerzo no han sido en vano, Gracias.

Mi familia:

Incluyo tíos, primos, etc.

Sé que durante todo este tiempo siempre han estado al tanto de mí, y han estado siempre dispuestos a brindarme su apoyo, es una bendición tenerles como familia, Gracias.

Dr. Carlos Gordillo Meléndez y Familia:

Por tantas enseñanzas, por tantos consejos sabios que me han ayudado a tomar decisiones correctas, por ser mi familia en esta ciudad, Gracias.

Mari Carmen Castillo:

Dios te envió a mi vida, de eso no tengo la menor duda, has sido una gran bendición para mí, siempre he valorado tu compañía, tus consejos, tu sabiduría y tus buenos deseos, y yo también deseo para ti que muy pronto te llenes de nietos, Gracias por todo.

A mis amigos, colegas de profesión y de ministerio:

Por su apoyo, su confianza y su fe, la lista de ustedes sería muy grande, Gracias por todo.

Dr. Marco Antonio Venancio Hernández.

INDICE

| | Pag. |
|-------------------|------|
| Resumen | 1 |
| Abstract | 2 |
| Introducción | 3 |
| Material y Método | 13 |
| Resultados | 14 |
| Discusión | 17 |
| Conclusión | 22 |
| Bibliografía | 23 |
| Anexos | 29 |

Resumen

Antecedentes: La eficacia de la inmunoterapia específica convencional ha sido demostrada en diferentes estudios, sin embargo al igual que otros tratamientos no está exenta de reacciones adversas en algunos casos, las reacciones se clasifican en locales y sistémicas y la incidencia de ellas es variable de acuerdo al estudio publicado y de acuerdo a diferentes factores de riesgo, estos pueden ser: tipo de patología alérgica, comorbilidad, meses iniciales de tratamiento (fase de inducción), extrema sensibilización al alérgeno entre otros.

Objetivo: Determinar la incidencia de reacciones adversas a la inmunoterapia, así como los factores asociados con la presencia de éstas en pacientes del departamento de alergia e inmunología clínica del centro médico la raza.

Material y Métodos: Se realizó un estudio observacional de Cohorte retrospectiva de pacientes con patología alérgica y en tratamiento con inmunoterapia que acudieron a consulta externa en el periodo de diciembre 2004 a mayo 2005, se revisaron sus expedientes buscando registro de reacciones adversas y factores asociados.

Resultados: Se revisaron expedientes de 533 pacientes (289 hombres y 244 mujeres), 61 pacientes presentaron reacción adversa durante el tratamiento con inmunoterapia (11.4%), 34 mujeres y 27 hombres, de estas el 8.4% (45 pacientes) presentaron reacción local (pápula, eritema, dolor, prurito, edema en el sitio de inyección), un 3% presentaron reacción sistémica distribuidos de la siguiente manera: Rash, urticaria y/o angioedema 5 pacientes (0.9%), exacerbación de síntomas nasales: 5 pacientes (0.9%), exacerbación de síntomas bronquiales: 4 pacientes (0.8%), y exacerbación de síntomas nasales y bronquiales: 2 pacientes (0.4%). El alérgeno al cual presentaron mayor grado de sensibilización tanto los pacientes con o sin reacción adversa fue el Dermatophagoides, en segundo lugar: fraxinus. No hubo diferencia en cuanto a grado de sensibilización, tamaño de la pápula entre los 2 grupos.

Conclusiones: Las reacciones adversas a la inmunoterapia en nuestro medio tienen distribución similar a la publicada en otras poblaciones, es un procedimiento terapéutico seguro, cuando es aplicado por expertos.

Palabras clave: Inmunoterapia, reacciones adversas locales y sistémicas

Abstract

Background: The effectiveness of the conventional specific immunotherapy has been demonstrated in different studies, however the same as other treatments are not exempt of adverse reactions in some cases, the reactions are classified in local and systemic and the incidence of them is variable according to the published study and according to different factors of risk, these factors can be: type of allergic pathology, co-morbid medical conditions, initial months of treatment (induction phase), extreme sensitization to the allergen among others.

Objective: To determine the incidence of adverse reactions to the immunotherapy, as well as the factors associated with the presence of these in patients of the allergy department and clinical immunology.

Material and Methods: It is an observational study of retrospective Cohort of patient with allergic pathology and in treatment with immunotherapy that they went to consultation in the period of December 2004 to May 2005; their files were revised looking for registration of adverse reactions and associate factors.

Results: 533 patients' files were revised (289 men and 244 women), 61 patients presented adverse reaction during the treatment with immunotherapy (11.4%), 34 women and 27 men, of these 8.4% (45 patients) they presented local reaction, 3% presented systemic reaction distributed in the following way: urticaria and/or angioedema 5 patients (0.9%), nasal symptoms: 5 patients (0.9%), bronchial symptoms: 4 patients (0.8%), and nasal and bronchial symptoms: 2 patients (0.4%). The allergen to which they presented bigger so much grade of sensitization the patients without or with adverse reaction it was Dermatophagoides, in second place: fraxinus. There was not difference as for grade of sensitization, size of the wheal among the 2 groups.

Conclusions: The adverse reactions to the immunotherapy in our means have similar distribution to the one published in other populations, it is a safety therapeutic procedure, when it is applied by experts.

Key words: Immunotherapy, local and systemic adverse reactions.

INTRODUCCION

La inmunoterapia específica convencional consiste en la administración de dosis progresivamente crecientes de un alérgeno para modificar la respuesta inmunológica y clínica a dicho alérgeno y, por tanto, para mejorar la condición del paciente con enfermedad alérgica clínica.

En 1911, Leonard Noon y Friedman introdujeron la inmunoterapia para tratar la rinitis alérgica o la polinosis¹⁻². Es eficaz en los pacientes con rinitis alérgica³, rinoconjuntivitis, rinosinusitis⁴, asma alérgica⁵⁻⁶ y reacciones alérgicas a la picadura de insectos⁷. Es el único tratamiento eficaz en la alergia al veneno de himenópteros, una opción real para protección de estos pacientes con riesgos mortales por anafilaxia inducida por picadura⁷⁻⁸. El término inmunoterapia se ha adoptado para designar el lento proceso de inmunización.

Cuando se administran dosis crecientes del extracto alérgico se desarrolla un aumento de la tolerancia a la inyección del extracto y a la inhalación de aeroalérgenos específicos, al mismo tiempo, se produce una elevación de los niveles séricos de anticuerpos IgG frente al alérgeno específico⁹, finalmente los niveles de anticuerpos IgG se estabilizan en valores que se encuentran muy por encima de los que había antes del tratamiento.

Los niveles de anticuerpos IgE disminuyen lentamente a lo largo de varios años después de su incremento inicial al principio de la inmunoterapia, a causa quizás de que la inmunoterapia actúa disminuyendo su producción¹². En la

inmunoterapia específica convencional se administran una serie de inyecciones subcutáneas de cantidades progresivamente crecientes del alérgeno, hasta alcanzar la dosis de mantenimiento, durante la fase de incremento o inducción las inyecciones se administran a intervalos de dos veces por semana.

En relación al mecanismo de acción se han conocido varias formas sobre las cuales se obtiene un efecto benéfico en los pacientes que se les indica la inmunoterapia. Los estudios iniciales han demostrado que el tratamiento con inmunoterapia convencional induce la aparición de anticuerpos IgG específicos al antígeno y se ha sugerido que estos pueden inactivar o bloquear la unión del alérgeno con IgE y células liberadoras de mediadores, en la práctica sin embargo la magnitud de la respuesta de IgG es un índice pobre para medir la eficacia de la inmunoterapia⁹⁻¹⁰, excepto en los pacientes que cursan con anafilaxia por veneno de himenópteros y que son tratados con inmunoterapia convencional, los niveles de anticuerpos IgG específicos en estos pacientes se correlacionan con la protección durante los primeros años, esta correlación disminuye con el paso del tiempo, por lo tanto la respuesta específica de anticuerpos puede servirnos de este modo como un índice del grado de inmunomodulación más que como indicador del mecanismo de acción de la inmunoterapia¹¹⁻¹²⁻¹³.

A medida del avance en el conocimiento de la inmunología existe una mayor comprensión en relación a la respuesta inflamatoria alérgica, la respuesta tardía al alérgeno pasa a ser considerada dependiente de mastocitos pero dirigida por eosinófilos, con los linfocitos T desempeñando un papel

regulador global. Los estudios histológicos de la respuesta cutánea y nasal inducida por el alérgeno han demostrado actualmente que el éxito del tratamiento con inmunoterapia se asocia también con una reducción del reclutamiento de eosinófilos y de células T, esto se acompaña de un incremento en la expresión de los marcadores de activación (CD25, HLA-DR) en las células T, y de un incremento en la proporción de células T que expresan el RNA mensajero de las citocinas tipo Th1 (IL-2 e IFN γ)¹⁴ y de una disminución de aquellas que expresan citocinas tipo Th2 (IL-4 e IL-5)¹⁵⁻¹⁶. En 1998 hubo reportes de que la Inmunoterapia reduce la producción de la IL-4 después de la estimulación con el alérgeno; otros reportes mostraron un aumento en la expresión de IFN γ ¹⁶. En otros estudios se ha observado una reducción significativa en la expresión de IL-4 en los pacientes tratados con Inmunoterapia que en los que son tratados con placebo¹⁷. Van Bever y colaboradores compararon pacientes asmáticos con hipersensibilidad al ácaro del polvo tratados con inmunoterapia, finalizado el tratamiento los pacientes tenían menor proporción de células que expresan IL-4 e IL-5¹⁸. Majori y colaboradores examinaron la producción de citocinas en cultivos celulares estimulados por activación policlonal, reportando que la Inmunoterapia específica para ácaro del polvo tuvo un marcado efecto en el incremento del ratio IFN γ /IL-4 en las células CD4 de sangre periférica después de 3 meses de tratamiento¹⁹.

En estudios de pacientes tratados con Inmunoterapia para veneno de insectos Akdis y Blaser²⁰ encontraron un incremento en la secreción de interleucina-10 de los cultivos celulares de células T, seguido de una

disminución de las citocinas Th2 y Th1, esto fue atribuido a los efectos de la Interleucina-10 de bloquear la coestimulación CD28-B7.1.

Dentro de otros mecanismos de acción moleculares actualmente conocidos de la Inmunoterapia se encuentra la inducción de la apoptosis celular, Guerra y colaboradores²¹ citan a la inmunoterapia como inductora de la apoptosis de células T productoras de IL-4, en el estudio realizado por los autores citados examinan cultivos celulares de pacientes tratados con inmunoterapia, comparándolos con cultivos de quienes no recibieron este tratamiento. En los cultivos celulares de los pacientes no tratados con inmunoterapia, la IL-4 representó el $71\% \pm 12\%$ de la producción de citocinas y el IFN γ representó el $7\% \pm 3\%$, mientras que en los pacientes tratados con inmunoterapia los resultados fueron a la inversa, la IL-4 representó el $11\% \pm$ de la producción de citocinas y el IFN γ el $64\% \pm 18\%$. Se usó una técnica de detección de rompimiento de DNA como marcador de apoptosis celular, encontrando una proporción mayor de apoptosis en los cultivos celulares de los pacientes tratados con inmunoterapia ($39\% \pm 14\%$) y no se observó apoptosis en los pacientes que no fueron tratados con inmunoterapia.

Sade y colaboradores²² examinaron la expresión y el uso de receptores de las células T: cadenas V- α , V- β , V- γ , y V- δ , en pacientes alérgicos al ácaro del polvo, tratados con Inmunoterapia. Después de 6 meses de tratamiento los linfocitos TCRs mostraron un incremento significativo en V- β 5g, V- β 12, y V- α 12.1 comparado con los controles. Los autores sugieren que la inmunoterapia

causa proliferación de las células T supresoras que tienen un uso oligoclonal del TCR-V.

Hakansson y colaboradores²³ evaluaron el efecto del tratamiento con inmunoterapia en pacientes alérgicos a pólenes analizando varios marcadores por citometría de flujo. Encuentran que en los pacientes no tratados con inmunoterapia hay aumento en la expresión celular de CD23, CD40, HLA-DR y la producción de IgE está aumentada, en pacientes tratados con inmunoterapia no hay dicho incremento.

Otros estudios han demostrado la disminución en la estimulación de las citocinas inflamatorias como IL-5 sobre los basófilos y eosinófilos (Meissner y colaboradores²⁴). Hay reducción también de la respuesta inflamatoria neutrofílica, la degranulación neutrofílica estimulada in vitro por formil-metionil-leucil-fenilalanina fue mayor en pacientes asmáticos en tratamiento convencional que en los que se había agregado inmunoterapia.

Wilson y colaboradores²⁵, han estudiado el conteo celular, o marcadores de basófilos, eosinófilos y mastocitos del epitelio nasal, además de la submucosa a través de biopsia nasal en sujetos que han recibido inmunoterapia comparados con controles. Encontrando que hay reducción estadísticamente significativa en basófilos y eosinófilos ($p < 0.01$, $p < 0.01$), pero no en los mastocitos ($p = 0.9$)

La inmunoterapia específica convencional tiene indicaciones precisas, se usa en pacientes que presentan síntomas de rinitis o asma alérgicas tras la exposición natural a alérgenos, con datos de hipersensibilidad mediada por IgE a los aeroalérgenos demostrada mediante pruebas cutáneas, o in vitro (RAST o estudios similares), incapacidad para controlar los síntomas mediante solo evitación del alérgeno y/o por tratamiento farmacológico llevado a cabo adecuadamente. Este tipo de tratamiento parece muy adecuado en pacientes expuestos a numerosos aeroalérgenos durante periodos prolongados de tiempo en el año y que son difíciles de evitar. Los candidatos más frecuentes al tratamiento con inmunoterapia son los pacientes con rinitis y/o asma alérgicas producidas por pólenes o por sensibilidad a ácaro del polvo, y que presentan una respuesta insatisfactoria al tratamiento farmacológico y a las medidas de control ambiental²⁶.

Como puede apreciarse los estudios sobre el mecanismo de acción y la eficacia de la inmunoterapia son diversos en la literatura, sin embargo dos factores principales han limitado a la inmunoterapia como el tratamiento de elección en la rinitis y asma, el más importante es el relacionado con la seguridad, dado por ejemplo que los pacientes que cursan con rinitis alérgica no tienen un padecimiento que ponga en peligro su vida, tanto los pacientes como los organismos y asociaciones reguladoras para el diagnóstico y tratamiento tienen la opinión de que cualquier terapéutica para la rinitis debe tener alta seguridad, prácticamente que no conlleve riesgos de reacciones adversas graves en los pacientes.

Otro grupo de pacientes como los que padecen asma, que tienen una mayor morbilidad (aunque esta no se distribuye de manera uniforme en todo el conjunto de pacientes asmáticos) la mortalidad alta parece concentrarse en un pequeño grupo de pacientes que padecen una enfermedad lábil, independiente de un cumplimiento correcto del tratamiento. Aún pueden existir debates sobre si estos pacientes de alto riesgo son adecuados candidatos para la inmunoterapia convencional, ya que solo debe administrarse cuando la enfermedad alérgica se encuentra estabilizada y cuando el cumplimiento por parte del paciente sea excelente.

La segunda barrera para un uso generalizado de la Inmunoterapia es la relativa carencia de personal debidamente formado y con la experiencia adecuada para la administración de este tratamiento, así como para la detección oportuna y control de las reacciones adversas.

Los reportes que demuestran la efectividad de la inmunoterapia son numerosos, sin embargo también han sido publicados trabajos relacionados con reacciones adversas tanto locales como sistémicas, esporádicamente se han reportado defunciones consecutivas al tratamiento con inmunoterapia o pruebas cutáneas con alérgenos²⁷. En la actualidad dada la mayor experiencia en este tratamiento y una incidencia menor de reacciones sistémicas, la inmunoterapia tiene una mayor aceptación para el tratamiento de pacientes con enfermedades alérgicas.

Dentro de la clasificación y definición de las reacciones adversas se conoce que las reacciones locales son aquellas que ocurren en la zona de aplicación, lo más frecuentemente reportado es eritema, roncha, edema local, dolor o prurito, la incidencia de las reacciones locales en los pacientes que reciben inmunoterapia tiene rangos muy amplios en la literatura, oscila entre el 9% y el 27%²⁸⁻²⁹, otros estudios publicados en Estados Unidos⁴⁶⁻⁴⁷ han registrado una incidencia de reacciones adversas a la inmunoterapia que van de <1% a >36%. Menos frecuentemente se presentan reacciones adversas sistémicas que se distinguen por signos y/o síntomas generalizados que ocurren fuera de la zona de inyección, se han reportado rash, urticaria, síntomas de rinitis, asma y más raramente choque. La incidencia de reacciones sistémicas también tiene rangos variables desde 0.20 al 2.6%, en dos diferentes series de tratamiento con inmunoterapia en pacientes con asma³⁰⁻³¹.

El riesgo de una reacción sistémica mortal durante el tratamiento con inmunoterapia es por fortuna extremadamente bajo. Lamson³²⁻³³ y colaboradores describieron el primer caso de muerte en paciente que presentó datos de anafilaxia posterior a la inyección de inmunoterapia en la década de los 20's. Subsecuentes reportes se han hecho de casos con desenlace fatal asociados al tratamiento con inmunoterapia. En estados Unidos antes de 1980 se habían informado 14 casos fatales, seis por inmunoterapia y ocho por pruebas cutáneas con alérgenos³⁴. En otro estudio de 1985 a 1989 se encontraron 17 casos de reacción fatal por inmunoterapia específica, en este estudio no se reportaron muertes por pruebas cutáneas y en la mayor parte de los casos eran pacientes con asma³⁵.

En Inglaterra se notificaron de 1957 a 1986; 26 reacciones mortales asociadas con la inmunoterapia al Comité de Seguridad en Medicina³⁶, en 17 de ellas la indicación de la inmunoterapia estaba documentada, 16 de los 17 recibían inmunoterapia para el tratamiento de asma³⁷, de modo similar en otras publicaciones sobre muertes asociadas con este tratamiento, el asma parece ser un factor relacionado en prácticamente todos los casos severos, mortales³⁸. En aquellos casos en los que no se menciona al asma como factor contribuyente, en general se carece de documentación sobre la situación del asma, pero el broncoespasmo fue una característica esencial en el curso clínico de la reacción anafiláctica que condujo al desenlace fatal³⁹. La incidencia sin embargo de la evaluación riesgo beneficio aún es insuficiente para muchos países.

Las reacciones adversas a la inmunoterapia en muchos de los casos no son fáciles de predecir, Bukantz y Lockey⁴⁰ revisaron y reportaron varias características de 74 casos de reacción adversa a la inmunoterapia con desenlace fatal, el más común factor de riesgo asociado fue historia de asma (74%), dosis alta del alérgeno (70%), extrema sensibilidad al alérgeno (62%).

Los factores asociados con mayor frecuencia en otros estudios en las reacciones adversas en pacientes que reciben Inmunoterapia son: 1) Meses iniciales de tratamiento (fase de inducción), 2) Errores en la dosificación, 3) Inyección intravenosa de la dosis, 4) Historia de reacción sistémica previa, 5) Extrema sensibilidad al alérgeno, 6) Realización de ejercicio físico intenso

previo a la administración de la IT, 7) Enfermedad febril, 8) Asma descontrolada, 9) Exposición ambiental al alérgeno (en caso de pólenes), 10) Administración de fármacos beta-bloqueadores concomitantemente⁴¹.

Aunque prácticamente es imposible eliminar por completo los factores de riesgo en pacientes que reciben inmunoterapia, se han publicado algunas medidas dirigidas a disminuir la probabilidad de que se presenten reacciones sistémicas o reacciones graves con desenlace fatal, los pacientes con asma por ejemplo no deben recibir el tratamiento con inmunoterapia si se encuentran en fase de agudización, las dosis deben ser monitorizadas adecuadamente, al igual que su aplicación por personal capacitado, pacientes con alergia a pólenes, no debe incrementarse la dosis en la estación de polinización, en algunos casos en los que se han documentado reacciones adversas graves asociadas con extrema sensibilidad al alérgeno (demostrada por las pruebas cutáneas) se ha sugerido que este grupo de pacientes debe recibir la inmunoterapia con dosis más bajas de las que se usen convencionalmente^{26, 41}.

En base a lo descrito anteriormente es de interés conocer la incidencia de reacciones adversas al tratamiento con inmunoterapia específica convencional, tanto locales como sistémicas en nuestro servicio (Alergia e Inmunología Clínica), así como evaluar algunos de los factores asociados que se han descrito en la literatura, determinar en nuestra población si la sensibilidad extrema al alérgeno se asocia con mayor riesgo de presentar reacción adversa, en que dosis o en que fase del tratamiento se presenta con mayor frecuencia, el tipo de alérgenos más comunes con los que se presentan las reacciones

adversas, la incidencia por tipo de patologías, en relación a que si los pacientes con asma por ejemplo tienen mayor incidencia de reacción adversa, y si hay alguna diferencia por sexo.

El objetivo de este estudio es determinar la incidencia de reacciones adversas a la inmunoterapia, locales y sistémicas así como factores asociados con la presencia de éstas en pacientes del departamento de alergia e inmunología clínica del centro médico la raza.

MATERIAL Y METODO

Se efectuó este estudio observacional, retrospectivo, de diciembre 2004 a mayo 2005, se revisaron los expedientes de los pacientes que acudieron a consulta en el tiempo comentado, con diagnóstico de enfermedades alérgicas, (asma, rinitis, asma y rinitis, incluyendo también quienes tenían patología agregada además de la patología respiratoria, como conjuntivitis o dermatitis atópica), que estuvieran bajo tratamiento con inmunoterapia específica convencional, se incluyeron los pacientes que tuviesen registro o nota de cuando menos haber recibido el segundo frasco de su tratamiento (aproximadamente 1 a 2 meses de tratamiento), y todos los que tenían un tiempo mayor de tratamiento, para determinar la presencia o ausencia de reacción adversa. Se revisaron las notas médicas y de acuerdo a lo registrado se clasificó la reacción como local (pápula, eritema, roncha, dolor local, prurito, ardor) o sistémica (rash, urticaria, angioedema, síntomas nasales síntomas

bronquiales o ambos), se identificaron factores como edad, sexo, tipo de patología alérgica, se revisaron los registros de las pruebas cutáneas para reportar el tipo de alérgenos a los que fueron sensibles y el grado de sensibilización (tamaño de la pápula mayor), así como el nombre del alérgeno que ocasionó la pápula mayor, para comparar a los pacientes que presentaron reacción adversa con quienes no las presentaron, se registró también dosis y mes de tratamiento en los cuales se presentó la reacción adversa. Se concentró la información en una base de datos en el programa SPSS versión 12.0 para Windows. Se aplicó estadística descriptiva.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 533 pacientes (figura 1), 289 hombres (54.2%) y 244 mujeres (45.8%) que habían acudido a consulta al departamento de Alergia e Inmunología Clínica en el tiempo anteriormente descrito, se llevó a cabo revisión de sus expedientes en los que se encontró lo siguiente:

La edad en promedio de los pacientes fue de 16.8 años con rango de 1 hasta 73 años, el promedio de meses de tratamiento fue de 18.97 con un rango de 1 hasta 72 meses, 472 pacientes (88.6%) no presentaron reacción adversa a la inmunoterapia, y 61 pacientes si habían presentado reacción adversa (11.4%). En cuanto al tipo de alérgenos a los que fueron sensibles en las pruebas cutáneas se reportaron de acuerdo a la clasificación que se encuentra

en la hoja de pruebas del servicio: a los alérgenos inhalables 348 pacientes fueron sensibles (65.3%), a alérgenos inhalables y pólenes 98 pacientes (18.4%), quienes presentaron sensibilización solo a pólenes fueron 50 pacientes (9.4%), a hongos e inhalables 30 pacientes (5.6%), a pólenes y Hongos 7 pacientes (1.3%) (Figura 3).

Del total de pacientes se registró también el alérgeno que causó la pápula mayor, para correlacionar el grado de sensibilización, los 4 alérgenos principales en el total de la cohorte fueron los siguientes: 402 pacientes presentaron sensibilización mayor al dermatofagoides (75.4%), siguiendo en orden de frecuencia pólenes, 37 pacientes con tamaño de pápula mayor a fraxinus (6.9%), 19 pacientes a Lolium (3.6%) y 11 pacientes a Capriola (2.1%) (Figura 4, tabla 2).

Se clasificó también al total de pacientes de acuerdo a la patología alérgica por la cual recibían tratamiento con inmunoterapia siendo 306 pacientes (57.4%) con Asma y Rinitis, 157 solo con Rinitis (29.5%), 23 pacientes con Asma y Rinoconjuntivitis (4.3%), 21 pacientes con Rinoconjuntivitis (3.9%), 13 pacientes con Asma, Rinitis y Dermatitis atópica (2.4%) y 4 pacientes con Rinitis y Dermatitis atópica (0.8%) (Figura 2).

De los 61 pacientes que presentaron reacción adversa a la inmunoterapia (Figura 5), 27 fueron hombres y 34 mujeres. Se clasificaron de acuerdo al tipo de reacción adversa, 8.4 presentó reacción local y 3% presentó reacción sistémica, se incluyeron como reacciones locales a los pacientes que hubiesen

presentado en la zona de aplicación de la inmunoterapia posteriormente a la inyección pápula, eritema, dolor local, prurito, ardor, edema local, y fue un total de 45 pacientes, 22 hombres y 23 mujeres (8.4%). Las reacciones sistémicas se dividieron en cuatro categorías: Rash, urticaria y/o angioedema que presentaron 5 pacientes, 1 hombre y 4 mujeres (0.9%), exacerbación de síntomas nasales posterior a la aplicación de la inmunoterapia: 5 pacientes, 2 hombres y 3 mujeres (0.9%), exacerbación de síntomas bronquiales: 4 pacientes, 2 hombres y 2 mujeres (0.8%), y exacerbación de síntomas tanto nasales como bronquiales: 2 pacientes, mujeres (0.4%) (Figura 7).

En relación al tipo de alérgenos a los que fueron sensibles los pacientes que presentaron reacción adversa y el tipo de alérgeno al cual presentaron mayor grado de sensibilización, los resultados de los 5 principales son los siguientes: Dermatofagoides 41 pacientes (67.2%), Fraxinus 8 pacientes (13.1%), Lolium 2 pacientes (3.3%), Plántago 2 pacientes (3.3%) y Quercus 2 pacientes (3.3%) (Figura 8, tabla 3).

En cuanto a la correlación del diámetro de la pápula mayor o el grado de sensibilización de los pacientes que presentaron reacción adversa y los que no la presentaron no se encontró diferencia estadísticamente significativa, (61 pacientes con reacción adversa con diámetro promedio en total de 37.6, y en 472 pacientes sin reacción adversa, con promedio de diámetro 39.3), valor de $p = 0.690$ (IC 95% -9.62 a 6.36) (figura 9).

No se encontró tampoco diferencia significativa en cuanto al sexo como riesgo para presentar reacción adversa a la inmunoterapia. Prueba de chi cuadrada valor de $p = 0.97$, prueba exacta de Fisher, valor de $p = 0.97$ (tabla 1).

La distribución de las reacciones adversas por tipo de patología alérgica fue la siguiente: Asma y Rinitis 43 pacientes (70.5%), Rinitis 10 pacientes (16.4%), Rinoconjuntivitis 3 pacientes (4.9%), Asma 2 pacientes (3.3%), Asma, Rinitis y Dermatitis atópica 2 pacientes (3.3%), Asma y Rinoconjuntivitis 1 paciente (1.6%) (Figura 6).

En cuanto al mes o tiempo de tratamiento en que más frecuentemente se presentó la reacción adversa fue en los primeros 12 meses, siendo en orden de frecuencia de los cuatro valores más altos, en el tercer mes de tratamiento presentaron reacción adversa 8 pacientes (13.1%), en el mes cuatro, 6 pacientes presentaron reacción adversa (9.8%), en el mes sexto, 5 pacientes (8.2%) y en el mes octavo también cinco pacientes presentaron reacción (8.2%). Las reacciones sin embargo se presentaron desde el primer mes (primera dosis) hasta el mes 50 de tratamiento (tabla 4).

DISCUSION

Se ha demostrado que la inmunoterapia específica convencional tiene adecuada eficacia en pacientes con patología alérgica como Asma y rinitis, que

disminuye posterior al tratamiento los síntomas nasales y bronquiales, sin embargo pueden presentarse reacciones adversas con este tratamiento, en este caso la inmunoterapia puede inducir en algunos pacientes una variedad de reacciones tanto locales como sistémicas, y que se han asociado en algunos estudios al tipo de alérgenos, a la fase de tratamiento, u otros factores que ya han sido comentados. Varios estudios han documentado una mayor frecuencia de reacciones adversas en pacientes con asma, comparados con quienes solo cursan con rinitis alérgica^{35, 41}.

En este estudio se presentó la reacción adversa con mayor frecuencia en pacientes con asma y rinitis, sin embargo este resultado puede estar relacionado también a que fue la patología con mayor prevalencia en la cohorte de pacientes, el total de reacciones adversas locales en este estudio fue del 8.4% del total de pacientes, es una incidencia similar a la que se ha publicado en la literatura (del 9 al 26%)²⁸⁻²⁹, sin embargo la incidencia de reacciones sistémicas en este estudio fue del 3%, este es un resultado alto comparado con algunos estudios³⁰ que registran del 0.16 al 0.20%, sin embargo hay otras series que reportan una incidencia aún más alta, va del 2.6 hasta el 31% del total de reacciones adversas^{38, 45}.

En cuanto a las fases del tratamiento, en este estudio fue en la fase de incremento donde se presentó una mayor incidencia de reacciones adversas, siendo acorde a lo publicado en otros estudios^{41,51}, este resultado sin embargo puede variar de acuerdo a la serie publicada ya que otras registran una mayor incidencia con las dosis de mantenimiento⁴², y otras reportan que no hay

diferencia significativa en las dos fases de tratamiento con la incidencia de reacciones adversas. No se encontró diferencia estadísticamente significativa en cuanto a sexo, como factor de riesgo para presentar reacción adversa. El mayor porcentaje en cuanto a sensibilización en los pacientes de toda la cohorte y de los que presentaron reacción adversa fue al Dermatofagoides, acorde a lo que ha sido publicado en otros estudios de reacciones adversas a la inmunoterapia específica convencional⁴³⁻⁴⁴. El grado de sensibilización sin embargo en este estudio no marcó una diferencia o un riesgo en los pacientes para presentar reacción adversa a la inmunoterapia, este hallazgo si es diferente a lo publicado en otros estudios donde se refiere que a mayor sensibilización, esto es a mayor tamaño de pápula en las pruebas cutáneas, el paciente tiene un riesgo más alto de presentar reacción adversa local o sistémica⁴⁰⁻⁴¹.

Dentro de otras publicaciones en relación a las reacciones adversas a la inmunoterapia se encuentran estudios que evalúan además de la incidencia, el tiempo en la cual estas aparecen. Un estudio de 628 pacientes que recibieron inmunoterapia específica convencional reportó que 7% tuvieron reacción sistémica que ocurrió dentro de las primeras 6 horas posterior a la inyección⁴⁸. En otro estudio solo el 0.5% de los pacientes que presentaron reacción adversa tuvieron reacción sistémica⁴⁹ y estas fueron también en ese periodo de tiempo. Otra revisión de la literatura indica que el 70% de las reacciones adversas sistémicas ocurren dentro de los 30 minutos posteriores a la inyección⁴⁷. En el presente estudio no se reportó el tiempo en el que se presentó la reacción adversa por no encontrarse este dato consignado en los expedientes.

En algunas evaluaciones realizadas en cuanto a los casos de muerte asociadas al tratamiento con inmunoterapia se han comentado también algunos factores que se relacionan con mayor gravedad en la reacción adversa, por ejemplo la comorbilidad, pacientes que presentan una enfermedad sistémica agregada a la patología alérgica que reduce la capacidad de recuperación temprana al presentar una reacción adversa, por ejemplo pacientes con compromiso de función pulmonar, angina inestable, infarto del miocardio reciente, arritmias, hipertensión arterial descontrolada, falla de órgano mayor, falla orgánica múltiple, pacientes con patología alérgica descontrolada (asma), y pacientes que están bajo tratamiento con betabloqueadores, este último punto asociado a la dificultad para el tratamiento de la reacción adversa sistémica una vez que esta se presenta, ya que el uso de betabloqueadores se asocia con reducción en la respuesta al tratamiento con epinefrina³⁶. El riesgo beneficio en estos pacientes debe ser evaluado muy cuidadosamente²⁶.

El riesgo mayor de la reacción adversa a la inmunoterapia específica convencional de acuerdo a otros autores es que el paciente presente anafilaxia, que afortunadamente en muy raros casos puede ser fatal, es necesario también para el clínico reconocer tempranamente los síntomas y signos en el paciente que sugieran que está cursando con una reacción adversa sistémica, la epinefrina continúa siendo el tratamiento de elección en el caso de anafilaxia²⁶. Los pacientes que tienen antecedente de reacción adversa pueden ser capacitados para el uso de epinefrina en caso de presentar nuevamente

datos de reacción sistémica, con el fin de disminuir el grado de morbimortalidad²⁶.

La indicación de la inmunoterapia específica convencional debe hacerse correctamente fundamentada y por personal altamente especializado en este tipo de tratamiento. Los riesgos de presentar una reacción adversa pueden disminuirse si se toman precauciones durante las etapas del tratamiento, incluyendo en algunos pacientes un incremento lento en las fases iniciales, o bien en pacientes que tiene sensibilidad extrema a pólenes, reducir la dosis durante la estación del año en que se da la polinización, en algunos estudios se ha documentado mayor incidencia de reacciones adversas en pacientes con alergia a pólenes en este tiempo de polinización ya que se encuentran con un mayor nivel de exposición al alérgeno. Para disminuir las complicaciones graves, los pacientes deben recibir las inyecciones en instalaciones adecuadas, equipadas, y por personal debidamente capacitado^{45,50}. Si se provee a los pacientes de extractos alérgicos para que sean aplicados en lugares diferentes al departamento de alergia e inmunología clínica, los pacientes deben recibir también instrucciones precisas respecto a la aplicación e identificación de los síntomas sugerentes de una reacción sistémica, así como indicaciones detalladas para el control inicial de las mismas. Se ha recomendado también administrar la primera inyección en la unidad médica para valorar la tolerancia a la nueva concentración⁴⁵.

CONCLUSION

El tratamiento con inmunoterapia convencional específica no está exento de reacciones adversas, y en este estudio el porcentaje de reacciones adversas está dentro del rango publicado en la literatura. Richard F. Lockey⁴⁶ menciona que se espera que con tratamientos de este tipo se produzcan reacciones adversas cuando se están utilizando concentraciones adecuadas de alérgenos y cuando se han diagnosticado correctamente a los pacientes alérgicos, las reacciones en la mayoría de los casos son locales, y en menor porcentaje, menos del 1%, ó en otras series 3% ó más de las reacciones son sistémicas, estas se dividen en reacciones sistémicas no fatales o que no ponen en riesgo la vida y las reacciones sistémicas que ponen en riesgo la vida, de estas últimas las más frecuentemente asociadas con casos fatales son cuando el paciente presenta afección a nivel pulmonar (inicio o exacerbación de síntomas de asma, sibilancias, broncoespasmo), sin embargo la probabilidad de presentar este tipo de reacción es muy baja. La inmunoterapia específica convencional es un procedimiento terapéutico seguro, aún más cuando son adecuadamente seleccionados los pacientes y cuando es aplicado por personal altamente especializado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911; 1:1572-74.
2. Freeman J. Further observations on the treatment of hay fever by hypodermic inoculation of pollen vaccine. *Lancet* 1911; 2:814-17.
3. Bousquet J, Demoly P. Specific immunotherapy for allergic rhinitis in children. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 8:145-50.
4. Nathan R, Santilli J, Rockwell W. et al. Effectiveness of immunotherapy for recurring sinusitis associated with allergic rhinitis as assessed by the sinusitis outcomes questionnaire. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004; 92: 668-72.
5. Bousquet J, Hejjaoui A, Michel FB. Specific immunotherapy in asthma. *J Allergy Clin immunol* 1990 ; 86 : 292-305.
6. Maestrelli P, Zanolla L, Pozzan M, et al. Effect of specific immunotherapy added to pharmacologic treatment and allergen avoidance in asthmatic patients allergic to house dust mite. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 643-49.
7. Reisman RE, MD. Venom hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol.* 1994; 94: 651-58.
8. Aguilar JE. A favor de la inmunoterapia. *Rev Alergia Mex* 1991; 38:79-84.
9. Gehlhar K, Schlaak M, Becker W, Bufe A. Monitoring allergen immunotherapy of pollen-allergic patients: the ratio of allergen-specific IgG4 to IgG1 correlates with clinical outcome. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 497-506.
10. Nouri-Aria KT, Kayhan A, Waccholz PA, Francis JN, Jacobson MR, Walker SM, et al. Grass pollen immunotherapy induces mucosal and peripheral IL-10 responses and blocking IgG activity. *J Immunol* 2004; 172: 3252-59.

11. Garcia BE, Sanz ML, Gato JJ, fernandez J, Oehling A. IgG4 blocking effect on the release of antigen-specific histamine. *J investing Allergol Clin Immunol* 1993; 3:26-33.
12. Pierson-Mullany LK, Jackola D, Blumental M, Rosenberg A. Altered allergen binding capacities of Amb a 1-specific IgE and IgG4 from ragweed sensitive patients receiving immunotherapy. *Ann Allergy* 2000; 84: 241-3.
13. Ewan PW, Deighton J, Wilson AB, Lachmann PJ. Venom specific IgG antibodies in bee and wasp allergy; lack of correlation with protection from stings. *Clin Exp Allergy* 1993; 23; 647-60.
14. Varney VA, Hamid QA, Gaga M, Ying S, Jacobson M, Frew AJ, et al. Influence of grass pollen immunotherapy on cellular infiltration and cytokine mRNA expression during allergen induced late phase cutaneous responses. *J Clin Invest* 1993; 92: 644-51.
15. Bellinghausen I, Metz G, Enk AH, Christmann S, Knop J, Saloga J. Insect venom immunotherapy induces interlekin 10 production and a Th2 to Th1 shift, and changes surface marker expression in venom allergic subjects. *Eur J Immunol* 1997; 27: 1131-9.
16. Durham SR, Till SJ. Immunologic changes associated with allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunolo* 1998; 102: 157-64.
17. Söderlund A, Gabrielsson S, Paulie S, Hammarström ML, Rak S, Troye-Blomberg M. Allergen induced cytokine profiles in type I allergic individuals before and after immunotherapy. *Immunol Lett* 1997; 57: 177-81.
18. Van Bever HP, Vereecke IF, Bridts CH, De Clerck LS, Stevens WJ. Comparison between the in vitro cytokine production of mononuclear cells of

young asthmatics with and without immunotherapy. *Clin Exp. Allergy* 1998; 28:943-9.

19. Majori M, Caminati A, Corradi M, Brianti E, Scarpa S, Pesci A. T-cell cytokine pattern at three time points during specific immunotherapy for mite-sensitive asthma. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 341-7.

20. Adkis CA, Blaser K. Role of IL-10 in allergen specific immunotherapy and normal response to allergens. *Microbes Infect* 2001; 3:391-8.

21. Guerra F, Carracedo J, Solana-Lara R, Sánchez-Guijo P, Ramírez R. Th2 lymphocytes from atopic patients treated with immunotherapy undergo rapid apoptosis after culture with specific allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:647-53.

22. Sade K, Kivity S, Levy A, Fireman E. The effect of specific immunotherapy on T-cell receptor repertoire in patients with allergy to house dust mite. *Allergy* 2003; 58:430-4.

23. Hakansson L, Heinrich C, Rak S, Venge P. Activation of B-lymphocytes during pollen season. Effect of immunotherapy. *Clin Exp. Allergy* 1998; 28:791-8.

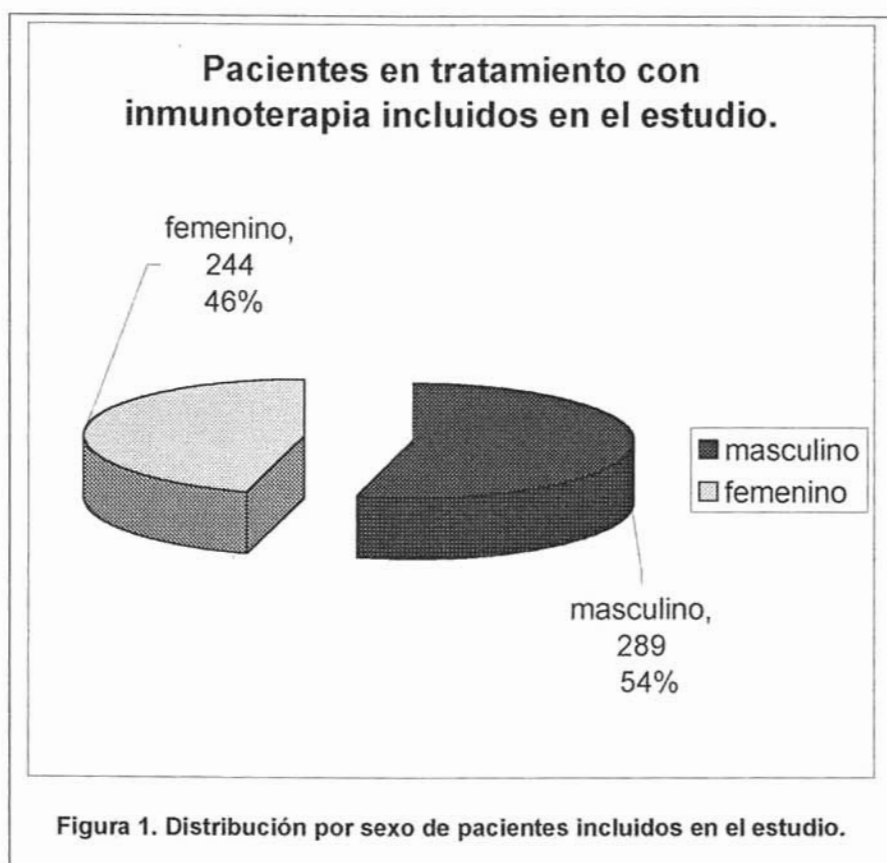
24. Meissner N, Kochs S, Coutelle J, Kussebi F, Baumgarten C, Lowenstein H, et al. Modified T-cell activation pattern during specific immunotherapy (SIT) in cat-allergic patients. *Clin Exp Allergy* 1999; 29:618-25.

25. Wilson DR, Nouri-Aria KT, Walker SM, Pajno GB, O'Brien F, Jacobson MR, et al. Grass pollen immunotherapy: symptomatic improvement correlates with reductions in eosinophils and IL-5 mRNA expression in the nasal mucosa during the pollen season. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:971-6.

26. Li J, Lockey R, Berntsen L et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90: 1-40.
27. Lockey RF, Benedict LM, Turkeltaub PC, Bukantz SC. Fatalities from immunotherapy and skin testing. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79:660-7.
28. Tabar A, García B, Rodríguez A. A prospective safety monitoring study of immunotherapy with biological standardized extracts. *Allergy* 1993; 48:450-453.
29. Muñoz V, López L, Pedroza A, Huerta J. Reacciones adversas en 100 niños con inmunoterapia supervisada: un año de seguimiento. *Alergia e Inmunología Pediátrica* 1994; 3:45-6.
30. Hejjaoni A, Ferrando R, Drive RH, Mole BF, Bousquet J. Systemic reaction occurring immunotherapy with standardized pollen extracts. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 189:925-33.
31. Levine ML. Systemic reactions to immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1979; 63:209.
32. Lamson RW. Sudden death associated with injection of foreign substances. *JAMA* 1924; 82:1090-8.
33. Lamson RW. So-called fatal anaphylaxis in man. *JAMA* 1929; 23:1975-8.
34. Lockey RF, Benedict LM, Turkeltaub PC. Fatalities from immunotherapy and skin testing. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79:660-77.
35. Reid MJ, Lockey RF, Turkeltaub PC, Platts-Milis TA. Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92(pt1):6-15.
36. Committee on safety of medicine. CSM update: desensitizing vaccines. *Br Med J* 1986; 293:948.

37. Rands DA. Anaphylactic reaction to desensitization for allergic rhinitis and asthma. *Br Med J* 1980; 281:854.
38. Tinkelman DG, Cole WQ III, Tunno J. Immunotherapy: A one-year prospective study to evaluate risk factors of systemic reactions. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95:8-14.
39. World Health Organization International Union of Immunologic Societies. Current status of allergen immunotherapy. Working Group Report abridgment. *Lancet* 1989; 259-61.
40. Bukantz SC, Lockey RF. Adverse effects and fatalities associated with allergen immunotherapy. In: Bukantz SC, Lockey RF, editors. *Allergen immunotherapy*. New York: Marcel Dekker, 1991: 233-63.
41. Dirk K. Risk management in allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1996. 98:6 (pt3):330-4.
42. Wells J. Systemic reactions to immunotherapy: Comparison between two large allergy practices. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97 (4):1030-32.
43. Bousquet J, Lockey RF, Malling HJ. Inmunoterapia con alérgenos: vacunas terapéuticas para las enfermedades alérgicas. Ginebra World Health Organization. 1997; 1-47.
44. Avila L, Lerma-Ortiz L, Velásquez Y, et al. Reacciones adversas a la inmunoterapia en pacientes pediátricos. *Rev Alergia Mex* 2003;50:182-6.
45. Rodríguez N, Ambríz M, Pizarro U. Reacciones sistémicas no fatales por inmunoterapia y pruebas cutáneas. *Rev Alergia Mex* 2002; 49:69-73.
46. Lockey RF, Nicoara-Kasti GL, Theodoropoulos DS, Dukantz SC. Systemic reactions and fatalities associated with allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87:47-55.

47. Malling HJ. Minimising the risks of allergen specific injection immunotherapy. *Drug Saf* 2000; 23:323-332.
48. Greenberg MA, Kaufman CR, González GE, et al. Late and immediate systemic allergic reactions to inhalant allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77:865-870.
49. Matloff SM, Bailit IW, Parks P, et al. Systemic reactions to immunotherapy. *Allergy Proc* 1993; 14:347-350.
50. Akcakaya N, Hassanzadeh A, Camcoglu Y, et al. Local and Systemic reactions during immunotherapy with adsorbed extracts of house dust mite in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85(4):317-21.
51. Møllerup M, Hahn G, Poulsen L, et al. Safety of allergen specific immunotherapy. Relation between dosage regimen, allergen extract, diseases and systemic side-effects during induction treatment. *Clin Exp Allergy* 2000; 30:1423-29.



frecuencia de patologías

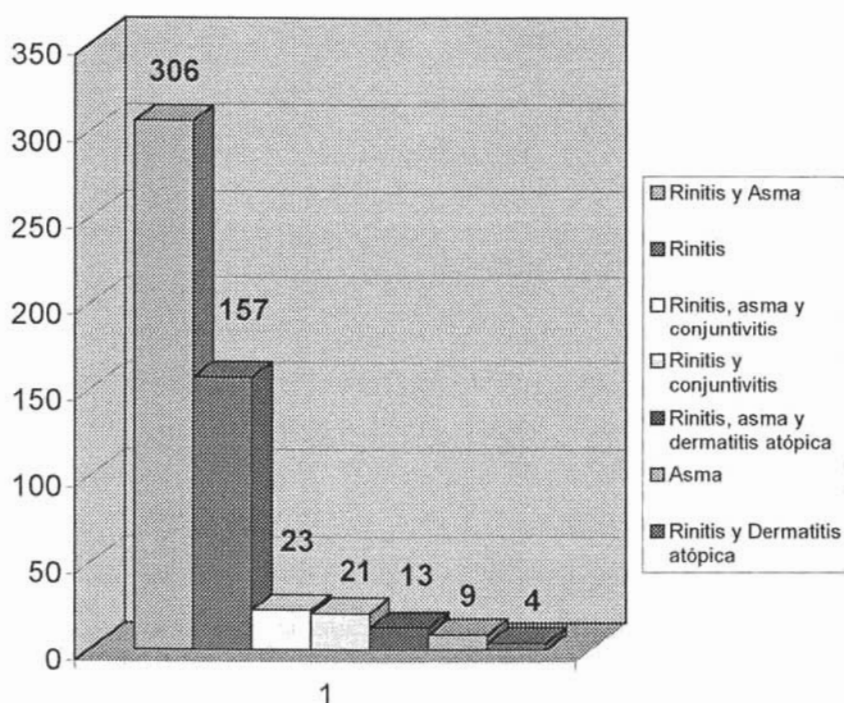
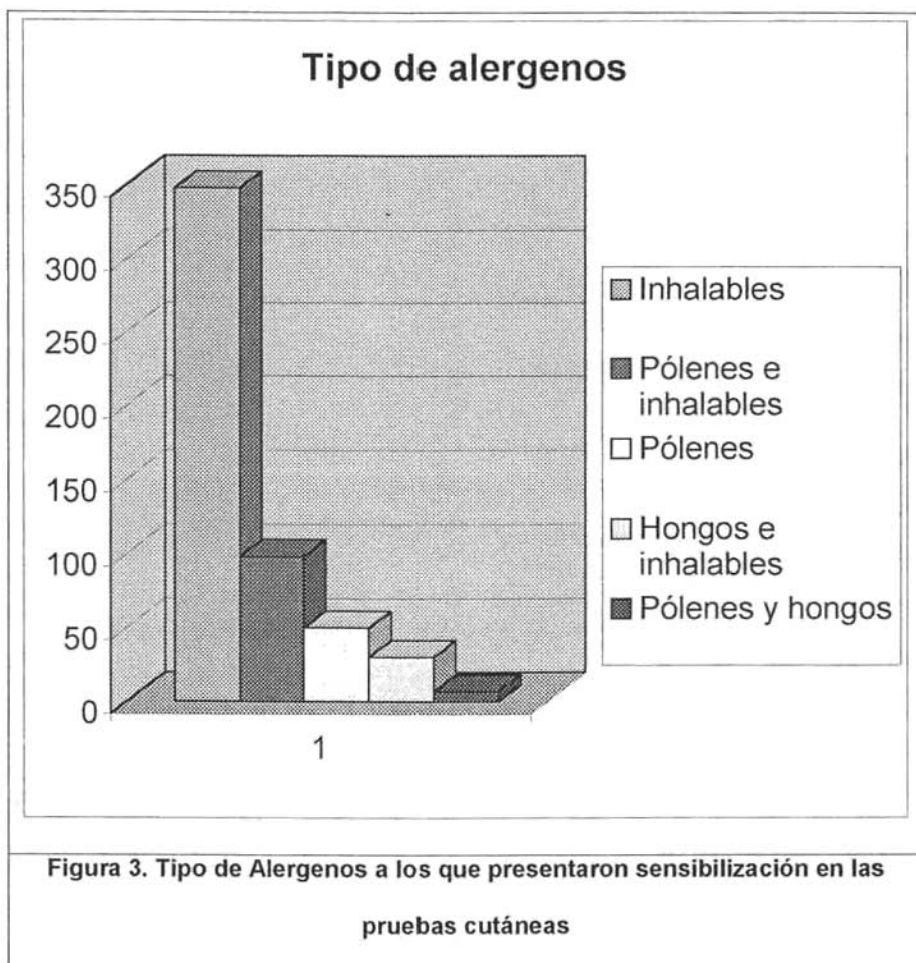


Figura 2. Distribución de pacientes en tratamiento con inmunoterapia por patología alérgica.



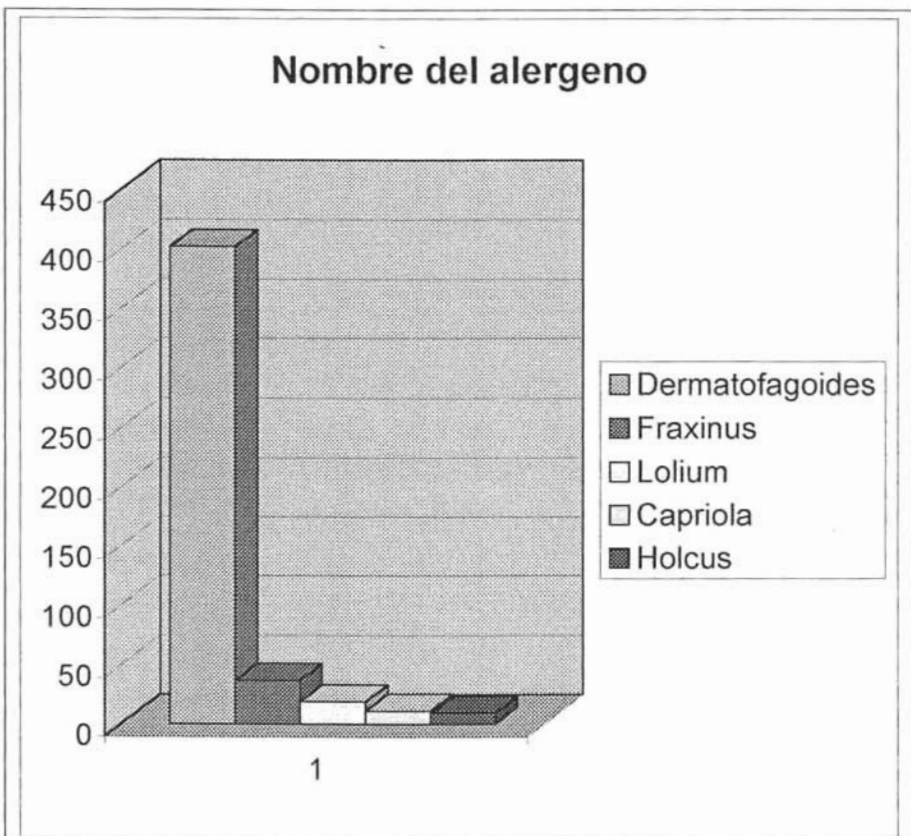
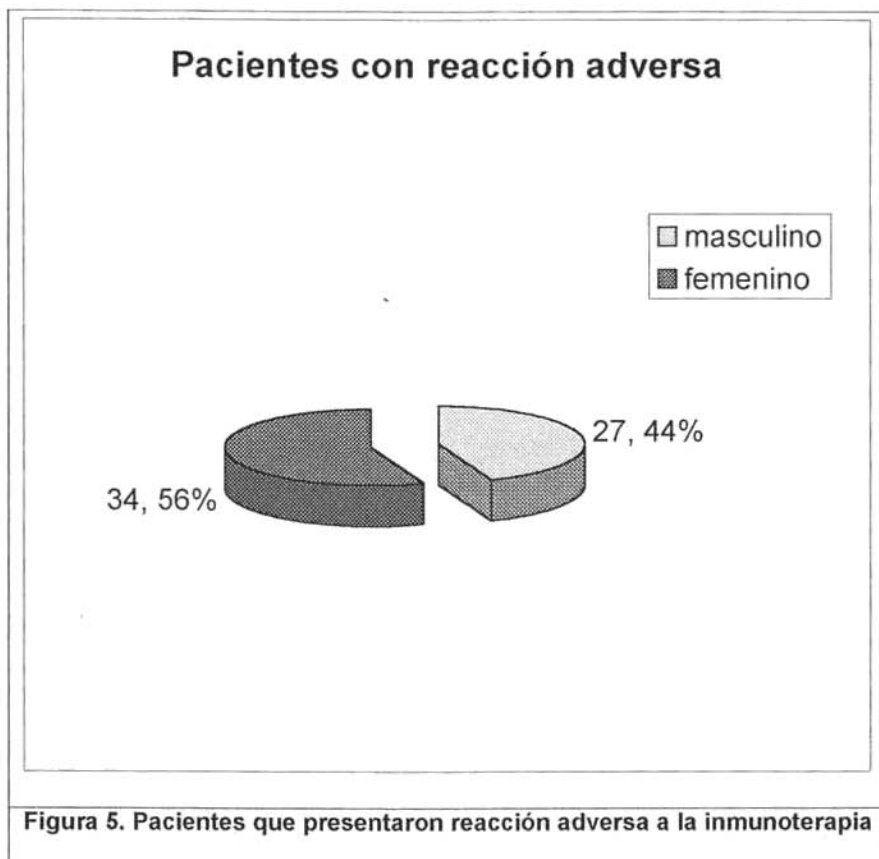


Figura 4. Nombre del alergen al que presentaron mayor sensibilización, resultados de toda la cohorte.



Reacción adversa a la inmunoterapia

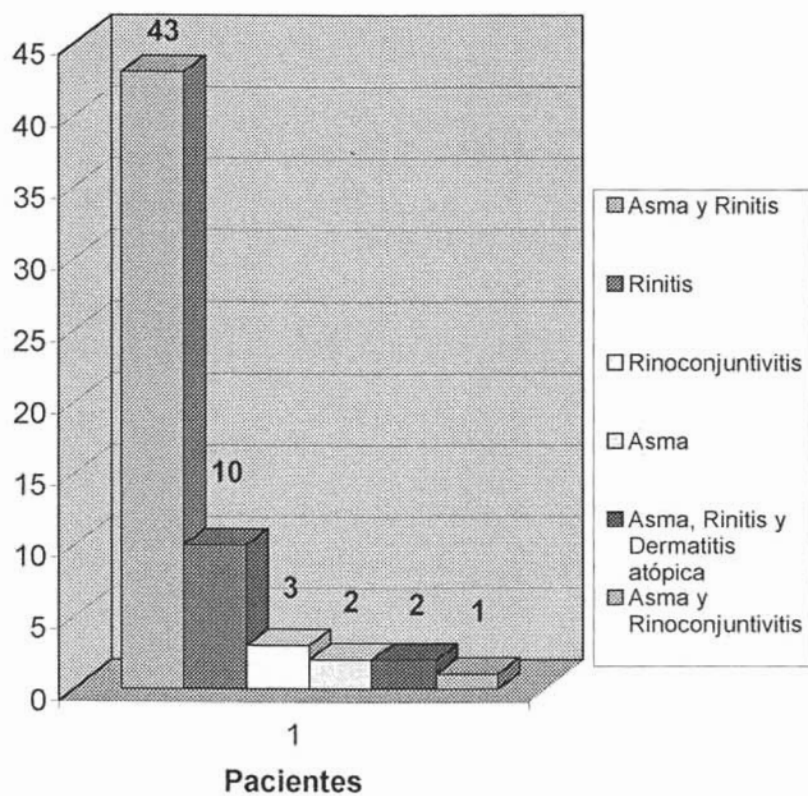
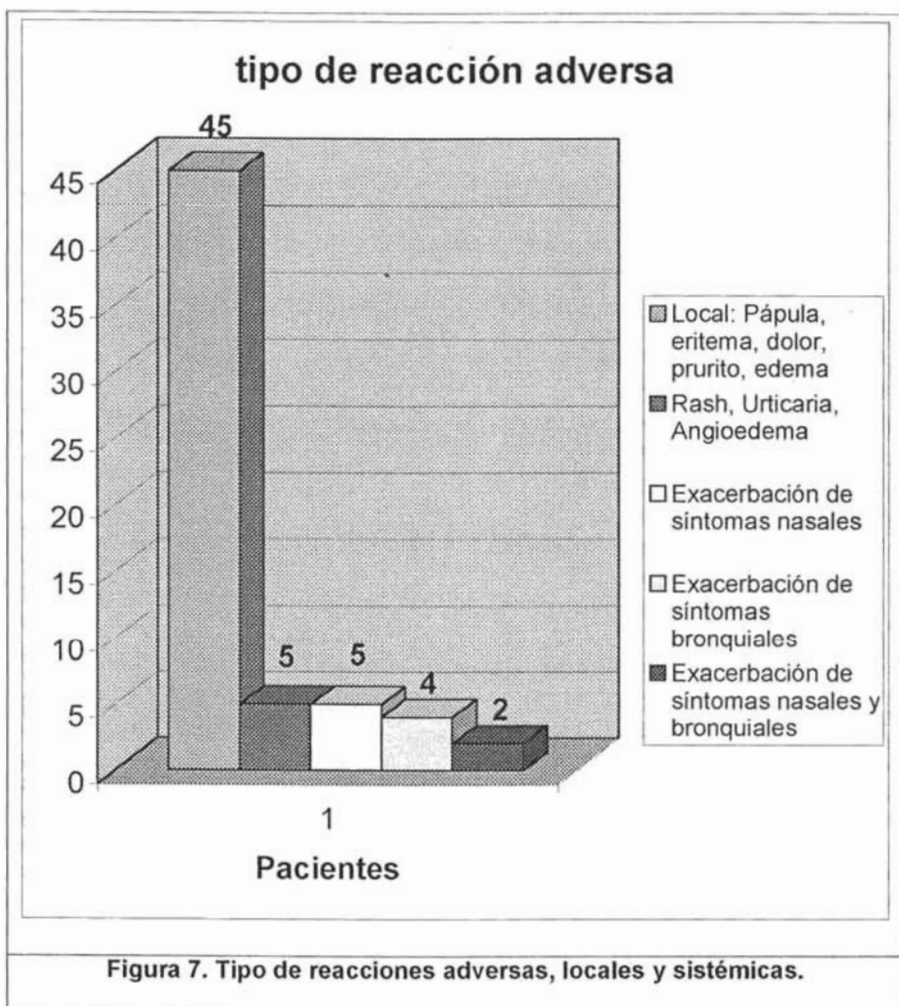


Figura 6. Distribución de pacientes con reacción adversa a la inmunoterapia por tipo de patología alérgica.



Nombre del alergeno en pacientes con reacción adversa

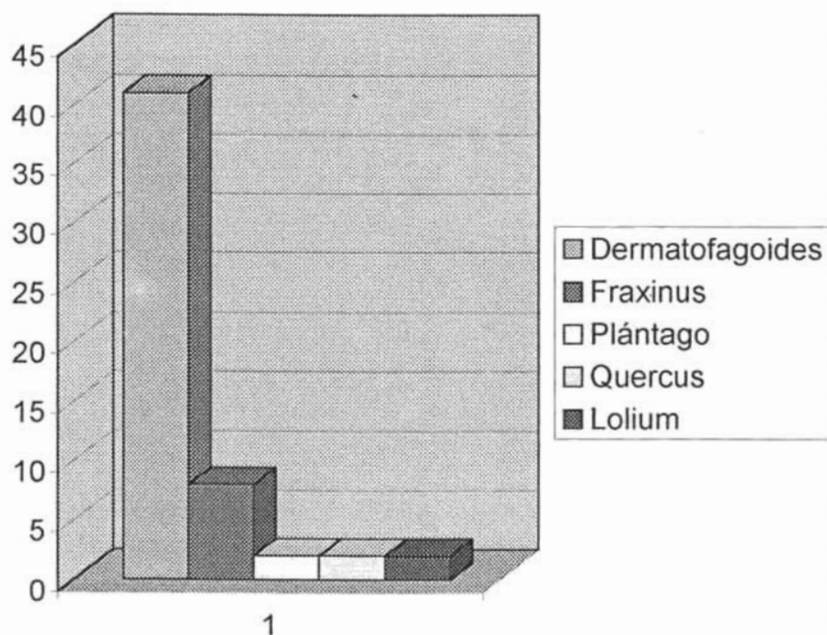


Figura 8. Nombre del alergeno al que presentaron mayor sensibilización los pacientes que presentaron reacción adversa.

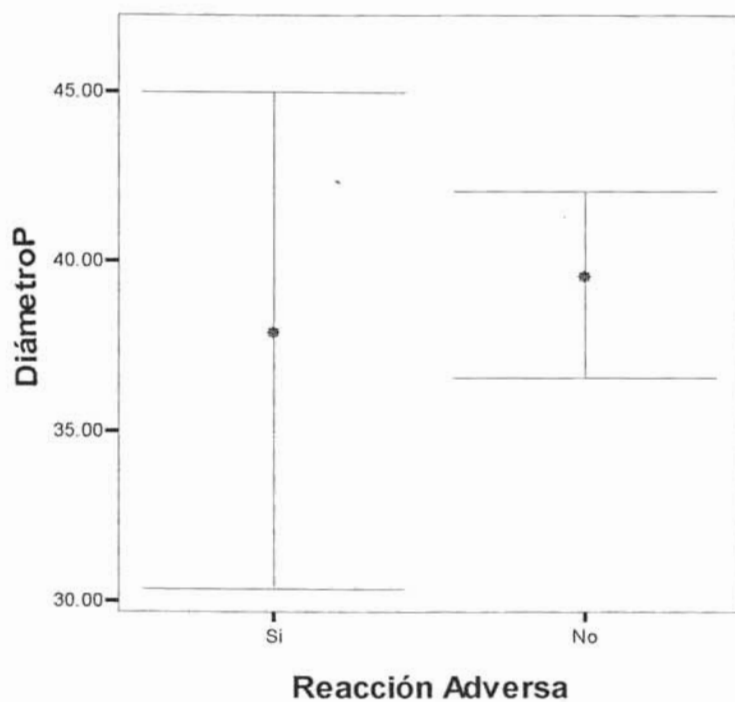


Figura 9. Correlación entre el diámetro de la pápula mayor de los pacientes que presentaron reacción adversa con quienes no la presentaron. Valor de $p = 0.690$

Tabla 1. Tipo de Reacción adversa y Sexo del paciente

| Tipo de Reacción | | | Sexo del paciente | | Total |
|--|----------------------|--|-------------------|----------|--------|
| | | | Masculino | Femenino | |
| Local: Pápula, eritema, dolor, prurito, ardor, edema local | Número de Pacientes: | | 22 | 23 | 45 |
| | Porcentaje: | | 48.9% | 51.1% | 100.0% |
| Sistémica: Rash, Urticaria, angioedema | Número de Pacientes: | | 1 | 4 | 5 |
| | Porcentaje: | | 20.0% | 80.0% | 100.0% |
| Exacerbación de síntomas nasales | Número de Pacientes: | | 2 | 3 | 5 |
| | Porcentaje: | | 40.0% | 60.0% | 100.0% |
| Exacerbación de síntomas bronquiales | Número de Pacientes: | | 2 | 2 | 4 |
| | Porcentaje: | | 50.0% | 50.0% | 100.0% |
| Exacerbación de síntomas nasales y bronquiales | Número de Pacientes: | | 0 | 2 | 2 |
| | Porcentaje: | | 0% | 100.0% | 100.0% |
| Total | Número de Pacientes: | | 27 | 34 | 61 |
| | Porcentaje: | | 44.3% | 55.7% | 100.0% |

Tabla 2. Frecuencia y porcentaje de alérgeno al que los pacientes presentaron mayor sensibilización (diámetro de la pápula mayor).

| Nombre del Alérgeno | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje acumulado |
|---------------------|------------|------------|----------------------|
| Dermatofagoides | 402 | 75.4 | 75.4 |
| Fraxinus | 37 | 6.9 | 82.4 |
| Lolium | 19 | 3.6 | 85.9 |
| Capriola | 11 | 2.1 | 88.0 |
| Holcus | 9 | 1.7 | 89.7 |
| Quercus | 8 | 1.5 | 91.2 |
| Plántago | 6 | 1.1 | 92.3 |
| Ligustrum | 6 | 1.1 | 93.4 |
| Aspergillus | 5 | .9 | 94.4 |
| Maíz | 4 | .8 | 95.1 |
| Polvo casero | 4 | .8 | 95.9 |
| Helianthus A | 4 | .8 | 96.6 |
| Ambrosia E | 3 | .6 | 97.2 |
| Salsola | 3 | .6 | 97.7 |
| Cephalosporium | 3 | .6 | 98.3 |
| Chenopodium | 2 | .4 | 98.7 |
| Rhizopus | 2 | .4 | 99.1 |
| Cándida | 2 | .4 | 99.4 |
| Schinus | 1 | .2 | 99.6 |
| Absidia | 1 | .2 | 99.8 |
| Alamo | 1 | .2 | 100.0 |
| Total | 533 | 100.0 | |

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

Tabla 3. Nombre del alergeno que causó la pápula mayor en los pacientes que presentaron reacción adversa.

| Nombre del Alergeno | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje acumulado |
|---------------------|------------|------------|----------------------|
| Dermatofagoides | 41 | 67.2 | 67.2 |
| Fraxinus | 8 | 13.1 | 80.3 |
| Plántago | 2 | 3.3 | 83.6 |
| Lolium | 2 | 3.3 | 86.9 |
| Ambrosia E | 1 | 1.6 | 88.5 |
| Quercus | 2 | 3.3 | 91.8 |
| Holcus | 1 | 1.6 | 93.4 |
| Salsola | 1 | 1.6 | 95.1 |
| Maiz | 2 | 3.3 | 98.4 |
| Rhizopus | 1 | 1.6 | 100.0 |
| Total | 61 | 100.0 | |

Tabla 4. Mes de tratamiento con inmunoterapia en el que se presentó la reacción adversa.

| Mes** | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje acumulado |
|-------|------------|------------|----------------------|
| 3 | 8 | 13.1 | 13.1 |
| 4 | 6 | 9.8 | 23.0 |
| 6 | 5 | 8.2 | 31.1 |
| 8 | 5 | 8.2 | 39.3 |
| 2 | 4 | 6.6 | 45.9 |
| 12 | 4 | 6.6 | 52.5 |
| 1 | 3 | 4.9 | 57.4 |
| 5 | 3 | 4.9 | 62.3 |
| 20 | 3 | 4.9 | 67.2 |
| 10 | 2 | 3.3 | 70.5 |
| 11 | 2 | 3.3 | 73.8 |
| 14 | 2 | 3.3 | 77.0 |
| 18 | 2 | 3.3 | 80.3 |
| 19 | 2 | 3.3 | 83.6 |
| 26 | 2 | 3.3 | 86.9 |
| 7 | 1 | 1.6 | 88.5 |
| 13 | 1 | 1.6 | 90.2 |
| 15 | 1 | 1.6 | 91.8 |
| 22 | 1 | 1.6 | 93.4 |
| 24 | 1 | 1.6 | 95.1 |
| 28 | 1 | 1.6 | 96.7 |
| 48 | 1 | 1.6 | 98.4 |
| 50 | 1 | 1.6 | 100.0 |
| Total | 61 | 100.0 | |