



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA

ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias  
"Dr. Ismael Cosío Villegas"  
DEPARTAMENTO DE INMUNOGENÉTICA Y ALERGIAS

**"Efectividad Clínica de la Inmunoterapia en pacientes con  
Enfermedad Alérgica en el Instituto Nacional de Enfermedades  
Respiratorias"**

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO  
DE SUBESPECIALISTA EN  
ALERGIAS E INMUNOLOGÍA CLÍNICA

Presenta:

**DRA. MA DEL ROSARIO GONZALEZ GALARZA**

DIRECTOR DE TESIS:  
Dr. Luis Manuel Terán Juárez

**AGOSTO 2011.**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

**Este trabajo fue realizado en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”, en el Departamento de Inmunogenética y Alergias, bajo la Dirección de la Dr. Luis Manuel Terán Juárez.**

**Esta tesis fue realizada por la alumna Ma. Del Rosario González Galarza, se presenta en forma con visto bueno por la Dirección de Enseñanza e Investigación a cargo del Dr. Jorge Salas, del Departamento de Inmunogenética y Alergias a cargo del Dr. Luis Manuel Terán Juárez y con asesoría de la Tesis de la Dra. Ma. de la Luz H. García Cruz con fecha del 03 Agosto de julio de 2011 para su impresión final.**

## **Autorizaciones**

**Dr. Jorge Salas Hernández**  
**Director de Enseñanza e Investigación**  
**Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Dr. Ismael Cosío Villegas”**

---

**Dr. Luis Manuel Terán Juárez**  
**Jefe del Departamento de Investigación en Inmunogenética y Alergias**  
**Profesor titular del curso de Alergia e Inmunología Clínica**  
**Asesor de Tesis**  
**Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Dr. Ismael Cosío Villegas”**

---

**Dra. Ma. de la Luz H. García Cruz**  
**Médico Adscrito al Servicio de Investigación en Inmunogenética y Alergias**  
**Asesor de Tesis**  
**Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Dr. Ismael Cosío Villegas”**

---

## AGRADECIMIENTOS

### **A mi madre...**

Gracias por todo el amor que siempre me has dado, saber que siempre estoy en tus oraciones me da fortaleza.

### **A Regina León González**

Por ser la luz que ilumina mi vida y el motivo para ser mejor cada día.

### **Dr. Luis Manuel Terán Juárez**

Por confiar en el potencial que cada uno de los residentes tenemos.

### **A Fernando, Liz, Gandhi, Carlos, Karla y Marcelino**

Quienes son grandes compañeros y de quienes aprendí el valor de la amistad y del trabajo en equipo.

### **A Dios...**

Gracias por darme la salud, por la oportunidad de ser quien soy y por esta vida maravillosa.

### **Dr. Víctor León Manzo**

Por el amor, cariño, confianza y motivación que inspiras en mi y por estar a mi lado compartiendo momentos inolvidables.

### **A mis hermanos y a Edna...**

Por compartir conmigo mis tropiezos y éxitos.

### **Dra. Ma de la Luz H. García Cruz**

Por caminar a mi lado al apoyar mi formación como subespecialista y contribuir en mi crecimiento personal.

### **A todas esas personas**

Que influyeron en mí, motivándome a alcanzar mis metas.

## I N D I C E

Antecedentes.....	1
Marco Teórico.....	3
Definición de Rinitis Alérgica.....	3
Clasificación por gravedad y severidad.....	3
Definición de asma alérgica.....	3
Clasificación por grado de control.....	4
Medicamentos en el tratamiento del Asma.....	4
Definición de Inmunoterapia.....	5
Técnica de la Inmunoterapia.....	5
Indicaciones para Inmunoterapia.....	7
Contraindicaciones de la inmunoterapia.....	8
Mecanismo de acción de la inmunoterapia.....	8
Justificación.....	14
Planteamiento del Problema.....	14
Hipótesis.....	15
Objetivo General.....	15
Material y Métodos.....	15
Resultados.....	18
Discusión .....	29
Conclusiones.....	31
Bibliografía.....	32

## EFFECTIVIDAD CLINICA DE LA INMUNOTERAPIA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD ALERGICA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS.

González Galarza, Ma. Del Rosario; García Cruz, Ma. de la Luz H.; Terán Juárez, Luis Manuel

### Antecedentes

La inmunoterapia ha sido utilizada en el manejo de la rinitis, conjuntivitis, e hipersensibilidad por asma alérgica. Se ha demostrado que la inmunoterapia con alérgenos previene el desarrollo de asma en individuos con rinitis alérgica,<sup>14</sup> su eficacia está relacionada con la duración del tratamiento y se ha propuesto que los beneficios se observan al año de tratamiento.<sup>10</sup>

La primera inmunoterapia se realizó en el Hospital de Londres St Mary. En 1911 Noon llevó a cabo inmunoterapia con *Phleum pretense* en pacientes asmáticos reduciendo la sensibilización<sup>20</sup> ya que disminuía los síntomas y la respuesta alérgica después del reto conjuntival con los mismos extractos alérgicos.<sup>23</sup> En 1954 se publicó el primer ensayo clínico controlado sobre la eficacia de la inmunoterapia en pólenes. En los años sesentas Ishizaka y Johansson descubrieron que el “efecto reaginico” se debía a otra clase de inmunoglobulina: IgE.<sup>23</sup> En 1961 se desarrolló una técnica para medir histamina in vitro antes y después de la inmunoterapia, los hallazgos demostraron que después de la inmunoterapia, se abolió la liberación de histamina en algunos casos y en otros disminuyó.<sup>20</sup> En 1968 se demostró la eficacia a largo plazo de la inmunoterapia en niños<sup>23</sup> Cinco años después Lichtenstein y Osler demostraron disminución en la sensibilidad de las células después de la inmunoterapia con ambrosia sp correlacionada con disminución de los síntomas.<sup>20</sup>

Abramson y col. Realizaron un metaanálisis de todos los ensayos clínicos publicados 50 años antes evaluando el impacto de la inmunoterapia en el asma; se concluyó que la inmunoterapia disminuyó las dosis de medicamentos utilizados, disminuyó la hiperreactividad bronquial y se vio mejoría en la escala de síntomas, no hubo mejoría en las pruebas de función pulmonar pero sí la respuesta de la vía aérea frente al alérgeno.<sup>20</sup> En 1980 se descubrió la actividad supresora alérgeno-específica de los linfocitos T como efecto de la inmunoterapia. Dos años después, se describió el incremento inicial y la disminución posterior de IgE alérgeno-específica en el curso de la inmunoterapia.<sup>23</sup>

Zhuang-gui y cols, exploraron los efectos de la inmunoterapia con extractos de DPT en 57 niños con asma, después del tratamiento el número de visitas al servicio de urgencias por crisis de asma

disminuyeron de manera significativa y en las pruebas de función pulmonar la capacidad vital forzada (CVF), el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1%) y el porcentaje de flujo espiratorio fijo (PEF%) mejoro de forma significativa.<sup>22</sup>

Blumberga et al estudio a 55 adultos con asma alérgica por acaro asignados en dos grupos: uno con inmunoterapia especifica subcutánea a acaro y otro con placebo por 3 años, evaluados cada año del estudio; demostró disminución de la hiperreactividad inespecifica de la vía aérea a los 3 años en el grupo con inmunoterapia y no hubo cambios en los dos grupos en la hiperreactividad especifica. En las pruebas cutáneas se mostro una reducción de la roncha en el grupo con inmunoterapia de 24cm en promedio a 11cm de manera significativa no así en el grupo con placebo.<sup>33</sup>

Hoiby et al evaluó la seguridad, eficacia y efectos inmunológicos de la inmunoterapia con extractos alergenicos de abedul en un estudio doble ciego, aleatorio, placebo controlado en 61 pacientes con rinoconjuntivitis alérgica, observo mejoría significativa en los síntomas y reducción en el uso de medicamentos al cabo de dos años con la inmunoterapia.<sup>37</sup>

En el estudio doble ciego controlado con placebo de Guimarães et al, al evaluar la efectividad clínica de la inmunoterapia con ácaros se demostró mejoría en base a la escala de síntomas para rinitis alérgica con una significativa disminución en el diámetro de la roncha en las pruebas cutáneas para *Dermatophaoides pteronissinus* (DPT), concluyendo que la inmunoterapia es eficaz en la disminución de los síntomas para rinitis después de un año de tratamiento.<sup>16</sup> La inmunoterapia con extractos alergenicos de gato estuvo asociada con mejoría clínica y en las pruebas de función pulmonar en pacientes con asma alérgica.<sup>28</sup>

Alkazar et al en un ensayo clínico doble ciego controlado con placebo con 242 pacientes, 82 con inmunoterapia especifica y 112 con tratamiento farmacológico, con seguimiento durante 1 año mostraron una marcada reducción de los síntomas y el uso de medicamentos asi como de los niveles séricos de IgE especifico comparado con el grupo control. La inmunoterapia fue un tratamiento efectivo que puede prevenir o disminuir la sensibilización asi como mantener los efectos beneficos despues de años de suspender la inmunoterapia.<sup>35</sup>

Eifan et al en un estudio aletorizado, prospectivo, controlado se estudiaron 48 pacientes monosensibilizados con DPT a quienes se les dividió en tres grupos, uno de los cuales recibió inmunoterapia sublingual, otro inmunoterapia subcutánea y el ultimo solo tratamiento farmacológico.

Ambas vías de administración (sublingual y subcutánea demostraron disminución de los síntomas de rinitis y asma, en el uso de medicamentos y en la reactividad cutánea al DPT cuando fue comparado con el grupo con solo farmacoterapia.<sup>36</sup>

Otro estudio que evaluó la efectividad clínica de la inmunoterapia fue el de Valovirta et al en 8 pacientes con historia de rinoconjuntivitis sensibilizados a pólenes de arboles, a los 2 años de inmunoterapia se observó disminución en la escala de síntomas y en el uso de medicamentos.<sup>40</sup>

En el metaanálisis realizado por Nelson et al, se concluyó que la administración simultánea de más de un extracto alergénico es eficaz y disminuye los síntomas clínicos.<sup>39</sup>

## **Marco Teórico**

### ***Definición de Rinitis Alérgica***

La Rinitis Alérgica es una enfermedad de la nariz desencadenada por la exposición a alérgenos mediante un mecanismo inflamatorio mediado por IgE. El diagnóstico es fácil, sin embargo es subdiagnosticado. Los síntomas incluyen rinorrea, congestión nasal prurito nasal y estornudos con espontánea remisión aun sin medicamentos.<sup>42</sup>

### ***Clasificación por severidad y gravedad***

La clasificación de la Rinitis puede ser Leve o Moderada Grave dependiendo de la severidad de los síntomas y de su impacto social, escolar y en el trabajo del individuo. La severidad de la rinitis es independiente del uso de medicamentos. La clasificación en función a la duración de los síntomas se realiza como Persistente (síntomas diarios y/o por más de 4 semanas) o Intermitente (síntomas menos de 4 semanas).<sup>42</sup>

### ***Definición de Asma alérgica***

El asma alérgica se reconoce como una enfermedad inflamatoria crónica de la vía aérea en la cual muchas células juegan un rol en particular los mastocitos, eosinófilos, linfocitos T y B y células epiteliales. Se caracteriza por la producción de IgE alérgeno-específica, obstrucción de la vía aérea reversible, hiperreactividad de la vía aérea a una variedad de estímulos específicos y no específicos, inflamación crónica y remodelación de la vía aérea. El desarrollo de asma alérgica requiere sensibilización por un alérgeno, antes de que ocurran los síntomas.<sup>20</sup>

Para la sensibilización alérgica, se requiere que el alérgeno sea reconocido por células presentadoras de antígeno (CPA) como las células dendríticas (CD) y presentarlos a las células T alérgeno-específicas que subsecuentemente se diferencian en células T-helper tipo 2 (Th2). Las células Th2 inician la producción de citocinas inflamatorias tales como interleucina-4 (IL-4) e interleucina-3 (IL-3), estimulando así a las células B alérgeno-específicas e inicia la producción de IgE. La IgE se une al receptor FcεRI de alta afinidad en los mastocitos. Tras la reexposición el alérgeno se une a la IgE específica con los mastocitos formando el complejo IgE FcεRI liberando mediadores preformados como la histamina y otros. Estos mediadores provocan la reacción asmática inmediata que se caracteriza por broncoconstricción del músculo liso bronquial, hipersecreción de moco, hiperreactividad de la vía aérea y reclutamiento de células inflamatorias. En el 50% esta fase temprana va seguida de una fase tardía, que se caracteriza por infiltrado de células inflamatorias, tales como los eosinófilos, linfocitos T y macrófagos, que liberan mediadores inflamatorios.<sup>20</sup>

### ***Clasificación por grado de control***

El grado de control del asma no solo se mide con la mejoría de los síntomas si no también con la disminución del riesgo de tener factores exacerbantes y que se mantenga la mejoría a largo plazo. Los grados de control de asma se mencionan en base al GINA en el siguiente cuadro:

NIVELES DE CONTROL DEL ASMA (GINA)			
CARACTERÍSTICAS	CONTROLADO	PARCIALMENTE CONTROLADO	DESCONTROLADO
Síntomas diarios	2 veces o menos a la semana	Más de dos veces a la semana	Tres o más características del parciamente controlado en una semana
Limitación de actividades	Ninguno	Ninguno	
Síntomas nocturnos	Ninguno	Ninguno	
Medicamentos de rescate	2 veces o menos a la semana	Más de dos veces a la semana	
Función pulmonar (PEF o FEV1)	Normal	<80% del predicho o del mejor valor personal	

### ***Medicamentos en el tratamiento del Asma***

Los glucocorticoides inhalados son la terapia de control más efectiva y por lo tanto se recomiendan en el tratamiento del asma para niños y adultos. Se ha demostrado mejoría clínica rápida con dosis diarias bajas de esteroide inhalado, sin embargo los pacientes de difícil control requieren dosis diaria media o

alta de esteroide inhalado. La estimación de las dosis diarias equivalentes de glucocorticoides inhalados se realiza de la siguiente manera:

Medicamento	Dosis diaria baja	Dosis diaria media	Dosis diaria alta
Beclometasona	100-200	>200-400	>400
Budesonide	100-200	>200-400	>400
Ciclesonide	80-160	>160-320	>320
Propionato de Fluticasona	100-200	>200-500	>500
Fluorato de Mometasona	100-200	>200-400	>400

### ***Definición de Inmunoterapia***

La inmunoterapia ha sido utilizada por más un siglo como una terapia de desensibilización para enfermedades alérgicas como la rinitis y asma en Europa y Estados Unidos, desde la primera descripción por Noon y Freeman en 1911. Representa el método específico y curativo del tratamiento. La administración de concentraciones adecuadas de extractos alérgicos es efectiva de forma reproducible cuando los pacientes son cuidadosamente seleccionados.<sup>1</sup> Es un proceso de inmunización lenta que a través de la administración parenteral de dosis crecientes de un aeroalérgeno específico en pacientes con enfermedad de etiología alérgica demostrable, induce tolerancia progresivamente mayor al alérgeno involucrado, y en consecuencia, disminución paulatina de sus síntomas.<sup>9</sup>

La terapia farmacológica actual para asma alérgica tales como broncodilatadores y corticoesteroides inhalados son efectivos para reducir el desarrollo de síntomas pero no revierte la progresión ni cura esta enfermedad; la inmunoterapia no solo reduce los síntomas del asma, también induce remisión de la enfermedad a largo plazo.<sup>20</sup>

El objetivo de la inmunoterapia es la transformación de un individuo con alergia a un estado de tolerancia al exponerse al alérgeno.<sup>20</sup>

### ***Técnica de la inmunoterapia***

Para el inicio de la inmunoterapia se debe evaluar cuidadosamente a los pacientes con sospecha de rinoconjuntivitis y asma alérgica, que incluye una historia detallada, un examen físico apropiado y selección de pruebas de laboratorio. Los pacientes con rinoconjuntivitis o asma alérgica candidatos a

inmunoterapia son aquellos pacientes que no controlan los síntomas con medicamentos o requieren altas dosis, múltiples medicamentos, o ambos para mantener el control de su enfermedad alérgica, sin embargo para administrar la inmunoterapia se debe lograr el control del asma y los síntomas nasales. El diagnóstico definitivo depende de las pruebas de alergias: pruebas cutáneas e IgE específica, el método más utilizado son las pruebas cutáneas.<sup>14</sup> Las técnicas y extractos alérgicos empleados para la administración de la inmunoterapia son diferentes en Estados Unidos y Europa. En Estados Unidos los extractos alérgicos son regulados por la Food and Drug Administration (FDA) Centro de Evaluación e Investigación Biológica (CBER); se fabrican de dos formas: estandarizados y no estandarizados. Los extractos no estandarizados no tienen una unidad estándar del contenido y se expresan en peso/volumen (w/v) que es el peso de materia prima que se extrae con un determinado volumen de extracción de unidades de líquidos o proteínas de nitrógeno. En Europa son regulados por European Medicinal Agency (EMA).<sup>5</sup> Los extractos estandarizados son los ideales para la inmunoterapia, están disponibles en Estados Unidos: *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, piel de gato, pelo de gato, ambrosia, pastos (Bermuda, Kentucky azul, festuca, Orchard, centeno perenne, red top, sweet vernal y Timothy).<sup>8</sup> La calidad de los extractos alérgicos a utilizar es importante, también al realizar mezclas con los extractos se debe considerar la reactividad cruzada entre ellos y el riesgo potencial de degradación por enzimas proteolíticas.<sup>14</sup> La inmunoterapia se inicia con una fase de inducción de la tolerancia en donde se administran dosis de extractos alérgicos que van en aumento de forma secuencial hasta alcanzar una dosis de mantenimiento; la dosis terapéutica eficaz y dosis de mantenimiento es la dosis que proporciona una eficacia terapéutica sin grandes reacciones locales o sistémicas.<sup>14</sup> Desde el inicio de la inmunoterapia el paciente debe saber reconocer los efectos adversos a la misma.<sup>14</sup> En los esquema de administración de inmunoterapia Después de la administración de la inmunoterapia los pacientes deben esperar al menos 30 minutos después de la inyección ya que el porcentaje más alto de efectos adversos se presentan en este lapso.<sup>14</sup> Los efectos adversos de la inmunoterapia incluye desde reacciones locales hasta sistémicas. Las reacciones locales pueden ser manejadas con tratamiento local o antihistamínicos. Las reacciones sistémicas pueden ser leves o severas (Anafilaxia), en la que se prefiere como tratamiento la administración de epinefrina intramuscular aunque la vía subcutánea es aceptable. Los medicamentos de segunda elección para el tratamiento de la anafilaxia son los antihistamínicos y esteroides sistémicos.<sup>14</sup>

Se debe disponer de personal calificado, equipo médico y la experiencia necesaria para tratar reacciones adversas: anafilaxia y exacerbaciones de asma; los síntomas y signos de anafilaxia en niños son más difíciles de identificar por los niveles de verbalización, apreciación y expresión descriptiva.<sup>8</sup>

La dosis óptima de mantenimiento se define como la dosis de vacuna alergénica que induce un efecto clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes sin dar lugar a efectos adversos inaceptables.<sup>10</sup> Para el seguimiento de pacientes con dosis de mantenimiento las visitas deben ser al menos cada 6 a 12 meses.<sup>14</sup>

No hay marcadores específicos para predecir la eficacia clínica al finalizar la inmunoterapia, la mayoría de los pacientes experimentan una remisión completa de los síntomas al suspenderla pero otros pueden presentar recurrencia de los síntomas.<sup>14</sup>

### ***Indicaciones para la inmunoterapia***

Los criterios precisos incluyen:

- 1) Presencia de alguna (s) de las enfermedades mediadas por IgE que responden a la ITE (asma, rinitis y alergia a himenópteros).
- 2) Documentación, mediante pruebas cutáneas o RAST, de sensibilidad a aeroalergenos específicos y correlación laboratorio-clínica.
- 3) Severidad de la enfermedad que justifique los inconvenientes de la ITE; esto se valora por medio de las características, intensidad, duración, progresión y recurrencias de los síntomas, afectación de la calidad de vida y falla del control ambiental y tratamiento farmacológico.
- 4) Debe ser administrada con extractos alergénicos de estandarización óptima, en dosis y tiempo suficientes y por especialistas en alergia e inmunología clínica.<sup>9</sup>

El criterio principal a considerar para iniciar inmunoterapia es el diagnóstico de una enfermedad mediada por IgE potencialmente susceptible a inmunoterapia, entre las que se encuentran la rinoconjuntivitis alérgica, asma con desencadenante alérgico o anafilaxia por himenópteros, con pruebas cutáneas alérgico específicas positivas o IgE específica sérica positiva. Los síntomas y signos de la rinitis, asma o anafilaxia deben correlacionarse con la exposición al alérgeno. Antes de iniciar inmunoterapia se debe dar un tratamiento médico adecuado.<sup>8</sup> Se debe obtener el consentimiento o asentimiento informado, especificando los riesgos relativos y beneficios del tratamiento.<sup>8</sup>

***Contraindicaciones para la inmunoterapia:***

- Alergia alimentaria
- Cardiopatías no estables o enfermedad cardiovascular severa (angina inestable, historia de infarto miocardio, hipertensión arterial sistémica no controlada, etc.)
- Asma grave no controlada con tratamiento farmacológico y/u obstrucción irreversible de vías aéreas con FEV1 <70% después de un tratamiento adecuado.<sup>23</sup>
- Patología sistémica grave que pudiera reducir la supervivencia ante unchoque anafiláctico.
- Reacción cutánea aislada por insectos

***Contraindicaciones relativas:***

- Inmunodeficiencia severa subyacente
- Neoplasias malignas
- Dermatitis atópica aislada
- Embarazo (se contraíndica el incremento de las dosis no la terapia de mantenimiento)
- Paciente bajo tratamiento con  $\beta$  bloqueadores o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)
- Trastornos psicológicos severos que deterioren la capacidad de comunicación del paciente
- Cooperación deficiente para el seguimiento del tratamiento.
- Enfermedad autoinmune activa
- Niños menores de 5 años.<sup>8,9</sup>

***Mecanismo de acción***

La inmunoterapia induce un cambio en el tipo de respuesta Th2 (en el que predominan las enfermedades alérgicas y que se caracteriza por la producción de IL-4, IL-5 e IL-13) a una respuesta inmune de tipo Th1 en el que se caracteriza por alta producción de interferon  $\gamma$ .<sup>4</sup>

Los efectos tempranos de la inmunoterapia están relacionados con la desensibilización de los mastocitos y basófilos. Los efectos intermedios se relacionan con los cambios en las células T alérgeno-específicas y los efectos finales están relacionados con las células B e IgE, así como mastocitos, basófilos y eosinófilos.<sup>1</sup>

Durante la Inmunoterapia específica subcutánea, se liberan mediadores de la anafilaxia, como la histamina y leucotrienos sin inducir la respuesta anafiláctica, ya que su liberación en niveles por abajo del umbral para anafilaxia puede afectar el umbral de activación de los mastocitos y basófilos.<sup>1</sup>

La inducción de un estado de tolerancia en las células T periféricas es un paso esencial en la Inmunoterapia específica. La tolerancia de las células T periféricas se caracteriza principalmente por la generación de células Treg alérgeno específicas.<sup>1</sup>

En la inmunoterapia la tolerancia de células T periféricas se inicia por acción autocrina de IL-10 y TGF b, las cuales se incrementan al ser producidas por células T antígeno-específicas. Se ha sugerido que la disregulación de las células Treg CD4+ y CD 25+ juega un papel importante en la inmunoterapia. TGF b juega un papel dual en la enfermedad alérgica: suprime las células T alérgeno-específicas y participa en la remodelación de los tejidos, solo falta aclarar si las funciones de TGF b en la enfermedad alérgica agravan la enfermedad en lugar de controlarla.<sup>1</sup>

El rol de las células Treg no se limita a suprimir células Th2. La tolerancia periférica utiliza múltiples mecanismos para suprimir la inflamación alérgica. Aparentemente las células Treg contribuyen al control de la respuesta inmune alérgico-específica por 5 principales vías: supresión de células presentadoras de antígenos que apoyan la generación de células efectoras Th2 y Th1: supresión de células Th2 y Th1: supresión de IgE alérgeno específico e inducción de IgG4 y/o IgA: supresión de mastocitos, basófilos, y eosinófilos y la interacción con las células de tejidos residentes y remodelación.<sup>1</sup>

La IgE específica sérica y unida al receptor FcεRI de los mastocitos y basófilos es una característica de la enfermedad alérgica. Se observa tolerancia específica para las células T periférica en etapas tempranas de la inmunoterapia pero no para las células B. La exposición natural al alérgeno esta frecuentemente asociado con un incremento en la síntesis de IgE.<sup>1</sup>

La inmunoterapia específica induce un incremento transitorio de los niveles de IgE en etapas tempranas, mientras que la liberación de histamina por los basófilos o la sensibilidad al órgano diana disminuyen al mismo tiempo, seguido de una gradual disminución de la IgE específica sobre un periodo de meses a años de tratamiento. Los cambios en los niveles de IgE no pueden explicar la disminución de la sensibilidad a los alérgenos específicos como resultado de la inmunoterapia ya que la disminución de la IgE es relativamente tardía y no se correlaciona con la mejoría clínica después de la inmunoterapia.<sup>1</sup>

La inmunoterapia induce un aumento de células B con producción de subclases de IgG como la IgG1 , IgG4 e IgA.<sup>4</sup> Las subclases de IgG, especialmente IgG4 se cree que captura los alérgenos antes de unirse a las células efectoras con destino IgE y por lo tanto evitar la activación de mastocitos y basófilos. La elevación de las concentraciones séricas de IgG específica se correlaciona con la mejoría clínica solo en algunos pacientes. Los anticuerpos IgG inducidos por inmunoterapia pueden actuar como anticuerpos bloqueantes del alérgeno (Teoría del anticuerpo bloqueante) al bloquear la activación del mastocito dependiente de IgE. Se ha demostrado un incremento de las subclases de IgG1 e IgG4 de 10 a 100 veces y su función está más relacionada con su función que con la cantidad. IgG4 tiene funciones antiinflamatorias al tener baja afinidad con Fc<sub>γ</sub> y no unirse al complemento.<sup>1</sup>

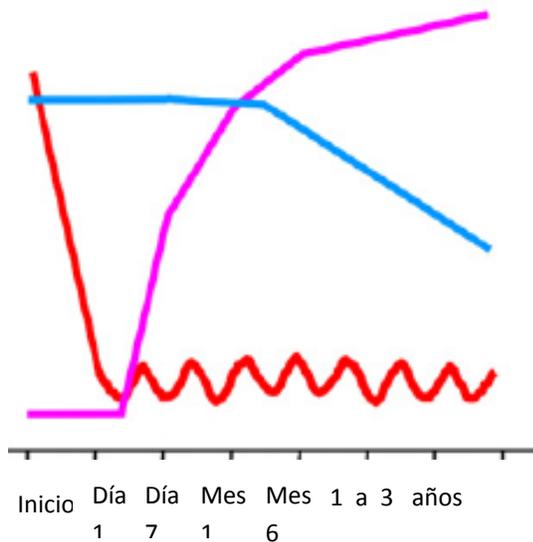
IL-10 es un importante supresor de la IgE específica y total además de aumentar la producción de IgG4, no solo genera tolerancia en las células T sino también regula la formación de isotipos específicos y sesga la respuesta específica de IgE. El incremento de IgG4 e IgA coincide con el incremento de IL-10 y TGF β respectivamente IL-10 regula a la baja la función de los eosinófilos y suprime la IL-5 por células en reposo humana.<sup>1</sup>

A largo plazo la inmunoterapia se asocia no solo con una reducción de la respuesta inmediata a la provocación con alérgenos, sino también la reacción de fase tardía en las fosas nasales, mucosa bronquial y piel. La fase tardía involucra el reclutamiento, activación y persistencia de eosinófilos y activación de células T en los sitios de exposición del alérgeno.



**Efectos clínicos y en biomarcadores**

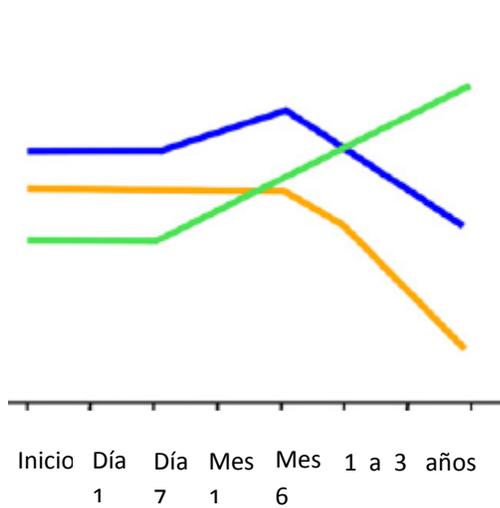
<p><b>Parámetros clínicos</b>                  Curación a largo plazo                  Disminución de los síntomas y uso de drogas                  Disminución de la respuesta a las pruebas de provocación con alérgeno                  Disminución del tamaño y afluencia celular en la piel en reacciones de fase tardía                  Disminución en la piel de la respuesta de hipersensibilidad tipo 1                  Mejor calidad de vida</p>	<p><b>Efectos en los mastocitos</b>                  Temprano efecto de desensibilización                  Reducción del número en los tejidos                  Disminución de la liberación de mediadores                  Disminución en la producción de citocinas inflamatorias</p>
<p><b>Efectos en los basofilos</b>                  Temprano efecto de desensibilización                  Disminución de la liberación de mediadores                  Disminución en la producción de citocinas inflamatorias</p>	<p><b>Efectos en los eosinofilos</b>                  Reducción del número en los tejidos                  Disminución de la liberación de mediadores</p>
<p><b>Efectos en células T</b>                  Disminución en la producción inducida por alérgenos                  Inducción de la células Treg                  Aumento en la secreción de interleucina 10 y TGF b                  Supresión de células Th2 y las citocinas                  Disminución de células T en la reacción de fase tardía</p>	<p><b>Efectos en células B</b>                  Incremento temprano y disminución al final de la IgE específica sérica                  Incremento de la IgG4 sérica específica                  Incremento de la IgG1 sérica específica (relativamente bajo en comparación de IgG4)                  Incremento de la IgA sérica específica                  Supresión de la IgE facilitadora en la presentación de antígenos</p>
<p><b>Efectos en células dendríticas</b>                  Diferentes subconjuntos pueden ser selectivos en función del adyuvante                  Supresión de la IgE facilitadora en la presentación de antígenos</p>	<p><b>Efectos en los monocitos</b>                  Incremento en la producción de IL-10<sup>1</sup></p>



Disminución temprana en la activación de mastocitos y basofilos para la degranulación y anafilaxia sistémica

Inducción de tolerancia de las células T por células Treg, supresión de células Th2

Disminución en los tejidos de mastocitos y eosinofilos y disminución de sus mediadores disminuyendo la repuesta de la fase tardía.



Reactividad tipo 1 en la prueba cutánea

Incremento temprano con disminución de los niveles de IgE

Incremento en los niveles de IgG4 y en algunos estudios IgA e IgG1

Figura 2. Cambios inmunológicos durante el curso de la Inmunoterapia

## **Justificación**

El asma afecta a 14-15 millones de personas en USA (48 millones de niños), la prevalencia aumentó de 3.1% en 1980 a 5.4% en 1994 siendo el mayor incremento (160%) en los niños menores de 5 años y en algunos estudios se han reportado hasta un 26% de prevalencia global, al año ocasiona 470,000 hospitalizaciones, más de 5,000 muertes, 100 millones de días de actividad laboral restringida y los costos directos e indirectos en 1990 eran de 6.2 billones de dólares.<sup>9</sup>

Para la rinitis alérgica se han reportado en diversas partes del mundo prevalencias desde el 1.4% hasta el 39.7%, en USA afecta al 20% de la población (desde 1% hasta 35% dependiendo del grupo etario) y se ha reportado hasta 42% en menores de 6 años, al año se requieren 16.7 millones de consultas para sólo un 14% de los afectados, ocasiona más de 4 millones de días de actividad laboral restringida, 811,000 días laborales perdidos, 0.8 a 2 millones de días escolares perdidos y los costos anuales directos se calculan en 6 billones de dólares.<sup>9</sup>

En el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias se atendieron en el servicio de alergias 3027 y 3421 pacientes con asma de primera vez en los años 2009 y 2010 respectivamente, de los cuales el 19.8% y el 2.5% respectivamente fueron hospitalizados, en la consulta externa el número de pacientes con asma de primera vez fueron 1558, siendo un total de 5683 pacientes y solo 1284 (22.6%) de ellos fueron valorados en el servicio de alergias e inmunología clínica y actualmente la mayoría recibe los beneficios de la inmunoterapia, logrando mejor control de síntomas y disminución en los costos por medicamentos, considerando que la inmunoterapia en el Instituto se proporciona a bajo costo, superando el beneficio.

Por lo anterior es importante describir los efectos clínicos que ha tenido la inmunoterapia, en los pacientes con rinitis y asma alérgica al utilizar extractos alergenicos de alta calidad como lo son ALK-abello, en pacientes atendidos y referidos al servicio de Inmunogenetica y Alergias.

## **Planteamiento del Problema**

Se ha demostrado que la inmunoterapia es el único tratamiento que puede alterar el curso natural de las enfermedades alérgicas, y también puede impedir el desarrollo de asma en los pacientes con rinitis alérgica<sup>10</sup> Los fármacos proporcionan un tratamiento sintomático, mientras que la evitación del alérgeno

y la inmunoterapia son las únicas modalidades terapéuticas que tienen la posibilidad de modificar el curso natural de la enfermedad.<sup>10</sup>

Cuál es el efecto clínico de la inmunoterapia en pacientes con Rinitis y Asma Alérgica atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias?

### **Hipótesis**

La inmunoterapia induce tolerancia a alérgenos específicos en pacientes con enfermedad alérgica, disminuyendo los síntomas que causa.

### **Objetivo General**

Describir los efectos clínicos de la inmunoterapia en pacientes con enfermedad alérgica.

### **Objetivos Específicos**

- Determinar el patrón de positividad de las pruebas cutáneas en pacientes con inmunoterapia en el servicio de alergias
- Determinar el patrón de positividad de las pruebas cutáneas por enfermedad alérgica
- Describir los cambios clínicos postinmunoterapia en pacientes con Rinitis y Asma alérgica.
- Describir los efectos en las pruebas de función pulmonar de pacientes con asma alérgica que reciben inmunoterapia.

### **Material y Métodos**

#### ***Diseño del estudio***

El diseño del estudio fue ambispectivo, observacional, que involucro 47 pacientes, con una revisión retrospectiva de los síntomas clínicos y uso de medicamentos al inicio de la inmunoterapia y de manera prospectiva se evaluaron los síntomas y uso de medicamentos posteriores a la inmunoterapia.

#### ***Tamaño de muestra***

Selección aleatoria de 47 pacientes con inmunoterapia en el servicio de Inmunogenética y Alergias, con rinitis y/o asma alérgica que cumplieran con los criterios de inclusión establecidos.

### ***Criterios de Inclusión***

Paciente con Rinitis y/o Asma alérgica

Pruebas cutáneas positivas

Todos los grupos de edad

Con más de 12 meses de tratamiento con inmunoterapia subcutánea específica

### ***Criterios de Exclusión***

No consentimiento informado

### ***Criterios de Eliminación***

Suspensión o administración irregular de la inmunoterapia por cualquier circunstancia.

Cambio en el tipo de alérgenos administrados durante la inmunoterapia en el lapso de 12 meses de tratamiento.

No contar con pruebas de función pulmonar, pruebas cutáneas pre y post inmunoterapia.

### **Técnica de las Pruebas Cutáneas**

Previo a realizar pruebas cutáneas se suspendieron medicamentos como antihistamínicos anti H1 de primera y segunda generación 7 días previos, los antidepresivos tricíclicos y anti H2 un día antes. De tal manera que para demostrar la presencia de IgE específica, se realizaron pruebas cutáneas a los 47 pacientes incluidos, con 63 extractos alérgicos más relevantes de la región (acaros; epitelios; pólenes de árboles, malezas, pastos; hongos) antes y después de la inmunoterapia, mediante prick; se utilizó una solución de histamina 10mg/1ml y Solución Fisiológica 0.9% para los controles positivos y negativos respectivamente (ALK-abello). Las reacciones en la piel fueron leídas 15 minutos después, midiendo el diámetro de la roncha y el eritema. Se consideró una prueba cutánea positiva cuando el diámetro de la roncha fue 3 mm mayor al diámetro de la roncha del control negativo. Se consideró como prueba falsa negativa aquella que no causó roncha en ninguno de los extractos alérgicos incluyendo el control positivo (histamina).

### **Inmunoterapia**

Los extractos alérgicos administrados en cada paciente se individualizaron en base a los resultados de las pruebas cutáneas, considerando las reacciones cruzadas entre ellos y eliminando aquellos con poca

presencia en la región. Se premedico a los pacientes con antihistamínico para reducir la presencia y severidad de los efectos adversos asociados a la inmunoterapia; se utilizaron extractos alérgicos de alta calidad ALK-abello con administración vía subcutánea en el tercio proximal del brazo, el incremento de las concentraciones para extractos alérgicos estandarizados se realizó con diluciones 1:1, 1:10, 1:100 y 1:1000, y para extractos no estandarizados diluciones de 1:100,000; 1:10,000; 1:1000 y 1:100, con dosis incrementadas de 10, 20, 30, 40 y 50 UI en la fase de inducción de la tolerancia y 10, 20 y 30 UI en la fase de mantenimiento.

### **Evaluación de la eficacia clínica**

Fue evaluada antes y después de la inmunoterapia a través de los síntomas de rinitis y asma, así como uso de medicamentos. Los síntomas y clasificación de Rinitis se realizó en base a la severidad y duración, mencionada en el ARIA, aplicando un cuestionario en el que se interrogó sobre la presencia de prurito u obstrucción nasal, estornudos, rinorrea, (para cada uno de los síntomas se dio una puntuación en base al número de días de la semana que estaba presente, con una puntuación máxima de 7), alteraciones del sueño o en actividades cotidianas y en el trabajo o escuela, (para cada uno de los criterios de alteración en la vida cotidiana se dio una puntuación de 1 para Si y 0 para No), así como frecuencia de los mismos. La puntuación máxima total es de 31 puntos que indican mayor severidad y frecuencia de los síntomas.

Para evaluar la efectividad clínica del asma se utilizaron los criterios para clasificar asma por grado de control: presencia de tos, sibilancias, percepción de falta de aire, uso de broncodilatador, limitación de actividades cotidianas, síntomas nocturnos y número de crisis de asma, dando una puntuación de acuerdo al número de días de la semana en que se presentaban los síntomas con un máximo de 7, y para la limitación de actividades cotidianas, síntomas nocturnos se dio un 1 al presentarlos y las crisis de asma en base a la frecuencia de presentación al mes. A mayor puntuación mayor grado de descontrol del paciente. La clasificación del asma se realizó en base al Global Initiative for Asthma (GINA) por grado de control.

### **Recolección de Datos y Análisis Estadístico**

Para la captura y análisis de datos se utilizó el paquete estadístico SPSS V.14. Se calcularon medidas de tendencia central y desviación estándar para variables cuantitativas, proporciones, t student y  $\chi^2$  con un intervalo de confianza del 95%, valor p 0.05. Para comparación de la diferencia de los síntomas de

rinitis y asma, antes y después de la inmunoterapia se utilizó la prueba de T pareada para variables paramétricas y prueba de Wilcoxon para variables no paramétricas.

## Resultados

Se estudiaron 47 pacientes de entre 6 y 56 años de edad, con una media de 20 años (DE 14), el 65.9% se encontró en el grupo de 6 a 18 años de edad (fig.1), el 51.1% fue del sexo femenino. El 96.7% con diagnóstico de Rinitis alérgica, el 72.3% con Asma alérgica, el 25% con conjuntivitis alérgica y dermatitis atópica y el 23.4% con alergia alimentaria. El 66% cursaba con rinitis y asma de manera simultánea. Las enfermedades concomitantes más frecuentes fueron Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE) 23.4%, Síndrome de Apnea obstructiva del sueño (SAOS) 10.6% y Ronquido primario 8.5%. No se encontró relación entre la rinitis alérgica y las comorbilidades descritas, el 21.3% de los pacientes con asma cursaban con ERGE (valor  $p > 0.05$ ).

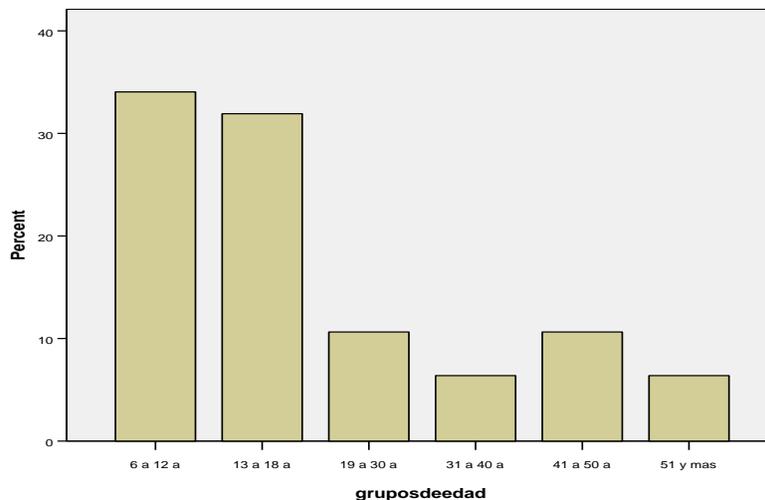
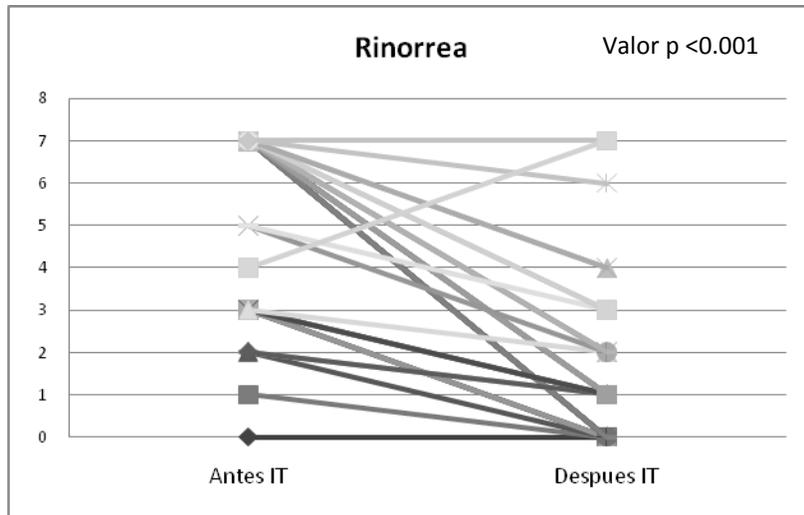


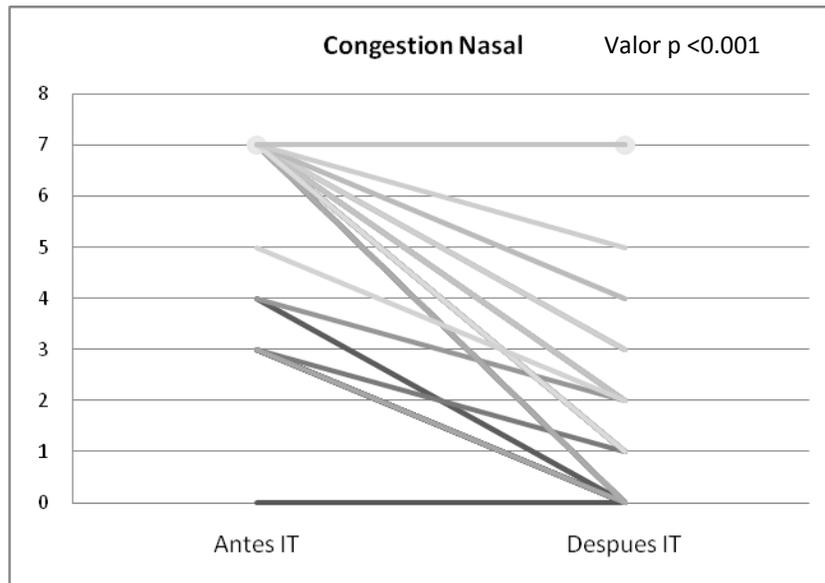
Fig. 1 Grupos de edad de los pacientes con inmunoterapia

Antes de la inmunoterapia el 68.1% de los pacientes cursaban con Rinitis Moderada Grave Persistente, el 14.9% con Rinitis Moderada Grave Intermitente, Rinitis leve intermitente 8.5% y Rinitis Leve Persistente 8.5%. Al año de inmunoterapia el 66% curso con Rinitis Leve intermitente, el 25% con Rinitis Moderada Grave Intermitente, Rinitis leve persistente 4.3% y Moderada Persistente en el 4.3%. En un análisis con prueba de T pareada para variables paramétricas y con Wilcoxon para variables paramétricas se observó mejoría significativa en los síntomas por Rinitis, el porcentaje de mejoría de pacientes fue

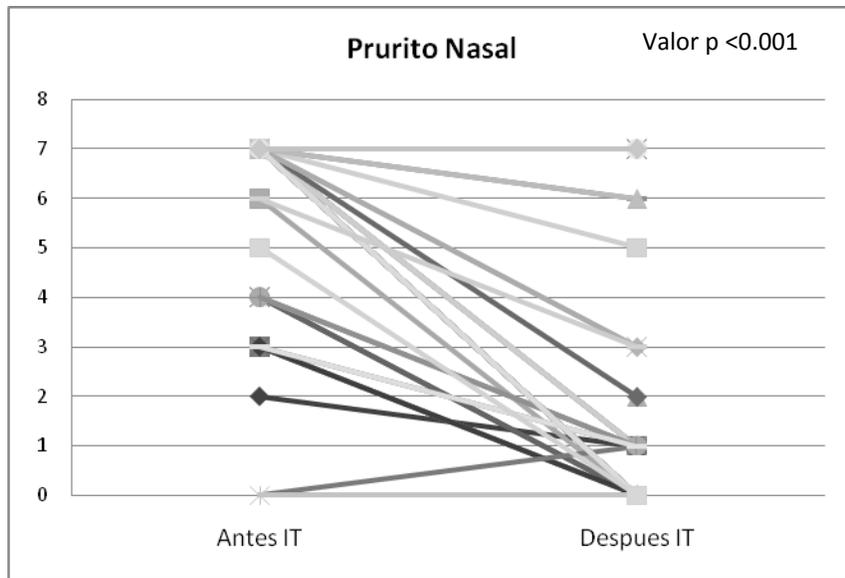
de 85% para rinorrea, 87.2% en congestión nasal, 78.7% para prurito nasal, 96.7% de dejar de presentar despertares nocturnos por síntomas nasales, 73% de dejar de presentar síntomas nasales al realizar actividades físicas, en el 75% remitieron los síntomas nasales en el trabajo o escuela. (Fig 2 y 3)



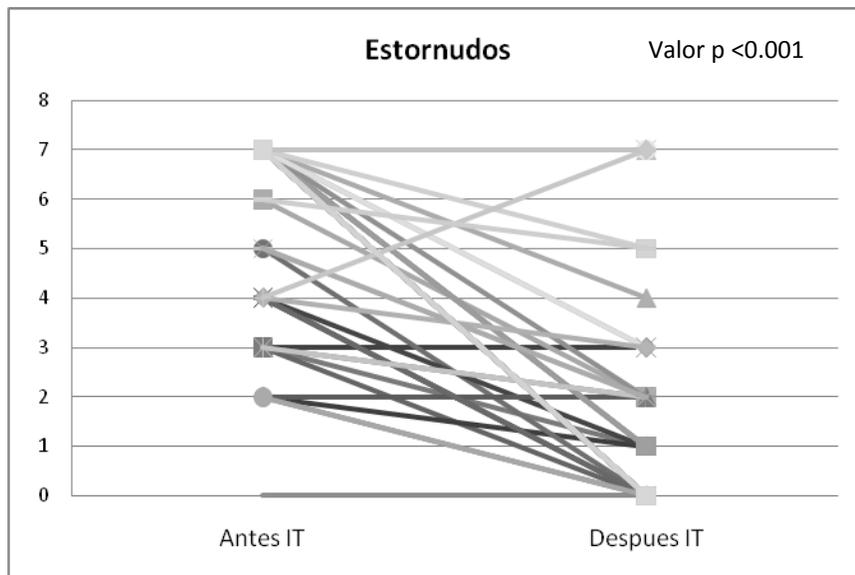
(a)



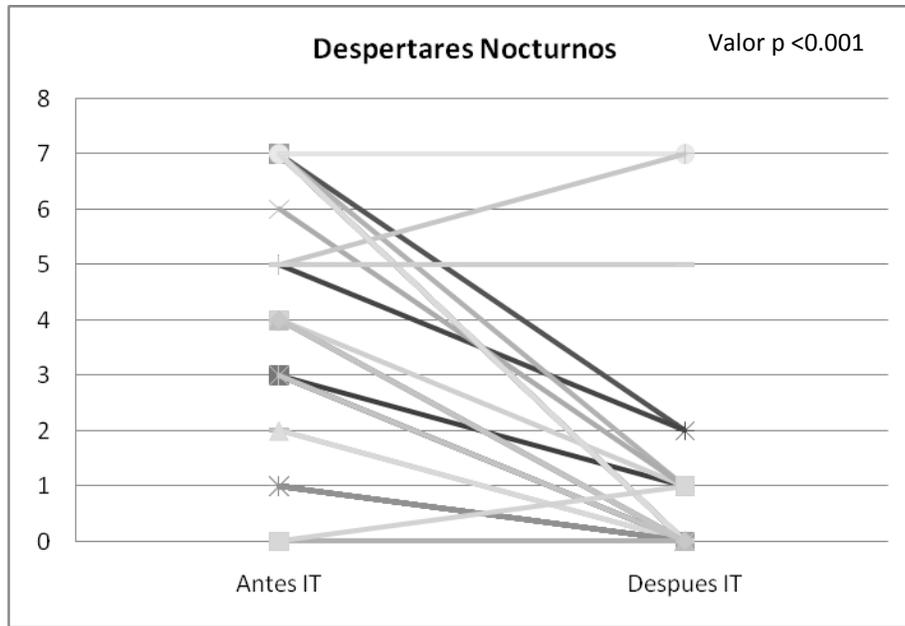
(b)



(c)



(d)



(e)

Fig 2. Cambios en los síntomas de pacientes con Rinitis Alérgica e Inmunoterapia alérgeno específica: (a) Rinorrea, (b) Congestión nasal, (c) Prurito nasal, (d) Estornudos, (e) Despertares Nocturnos. Valor  $p < 0.001$

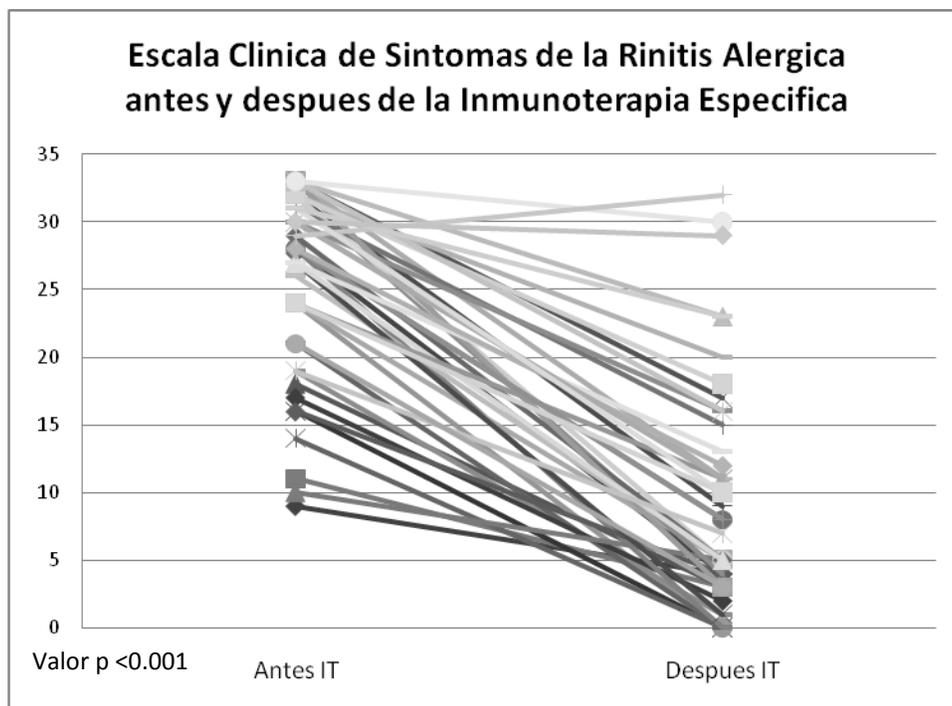


Fig 3. Escala Clínica de síntomas de la Rinitis Alérgica antes y después de la Inmunoterapia Específica. Valor  $p < 0.001$

El porcentaje de pacientes con síntomas nasales continuos por menos de 4 semanas, aumento después de la inmunoterapia especifica de 38.3% a 89.3%. (Fig. 4)

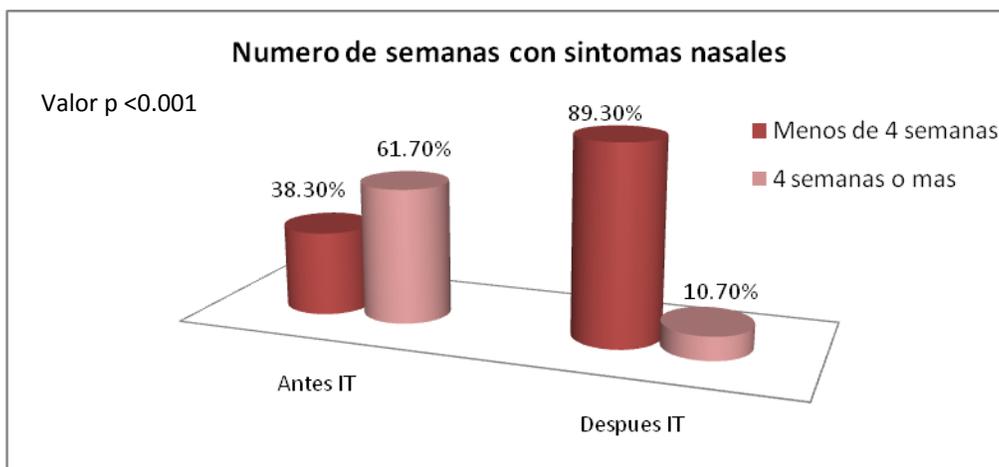


Fig 4. Número de semanas con síntomas nasales antes y después de la inmunoterapia especifica

En relación a conjuntivitis alérgica antes de la inmunoterapia el 66% presentaba hiperemia conjuntival y el 61% prurito ocular. Posterior a la inmunoterapia solo el 42.1% presento hiperemia conjuntival y prurito ocular. (Valor p <0.002).

En la evaluación clínica de los pacientes con Asma alérgica el 10.5% tenía síntomas controlados antes de la inmunoterapia, en la evaluación final el porcentaje de pacientes controlados fue del 68.1%. (Fig 5). El porcentaje de mejoría en cada uno de los síntomas de pacientes con asma fue: 100% para la presencia de tos, 100% sibilancias, 100% en la percepción de falta de aire, 96.5% en la disminución en el uso de broncodilatador, 72.7% en la limitación de actividades cotidianas, 87.5% de síntomas nocturnos y en el 100% de los pacientes disminuyo del numero de crisis de asma al mes (rango 1 a 5 pre inmunoterapia y 0 postinmunoterapia, solo un paciente presento 1 crisis de asma y otro 2 crisis de asma al mes), Valor p <0.001 en base a pruebas de Wilcoxon y T pareada.

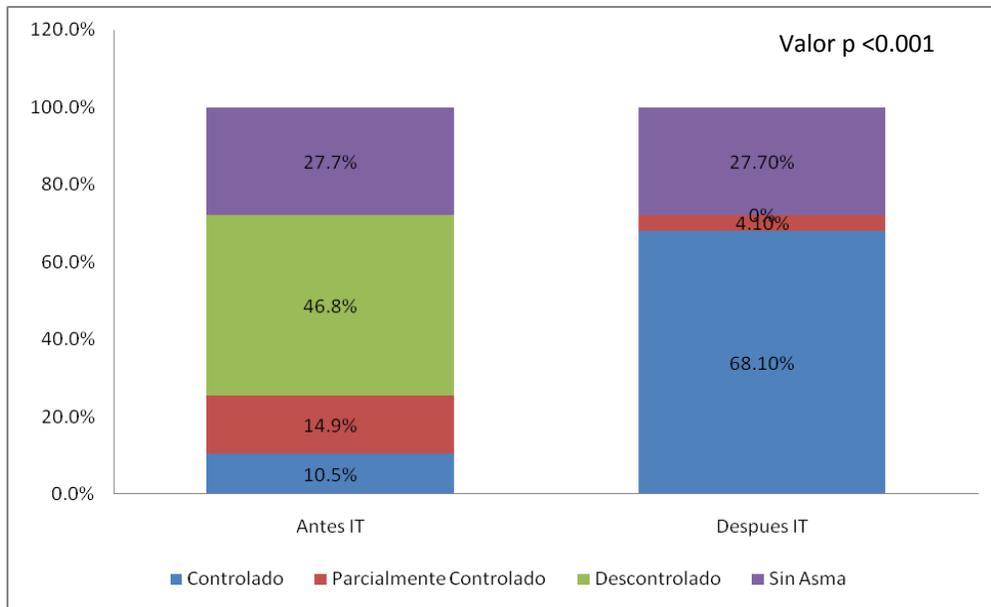
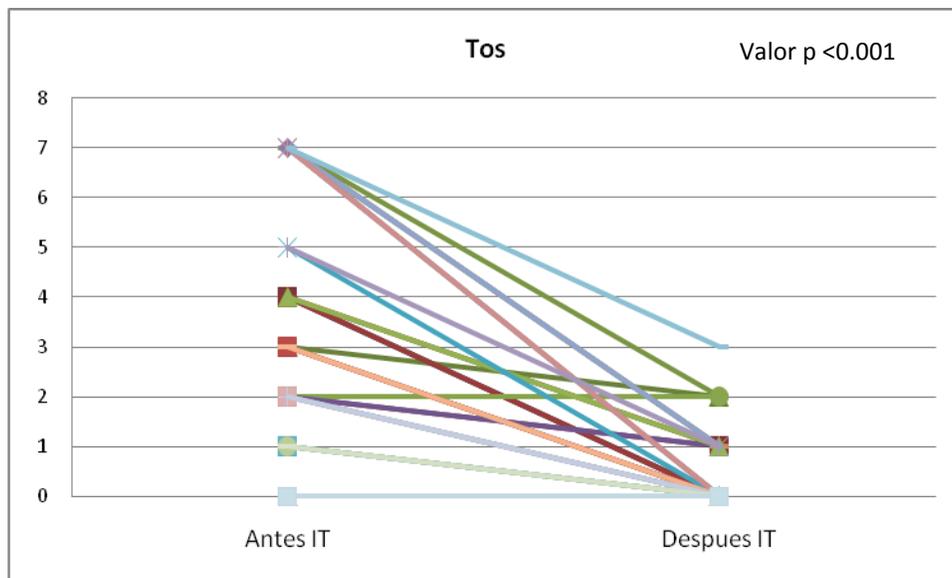
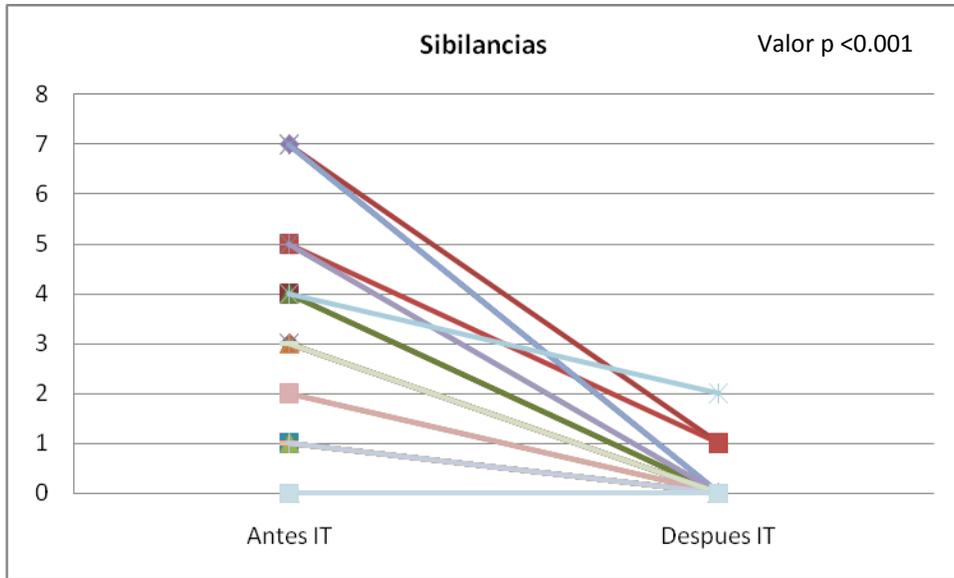


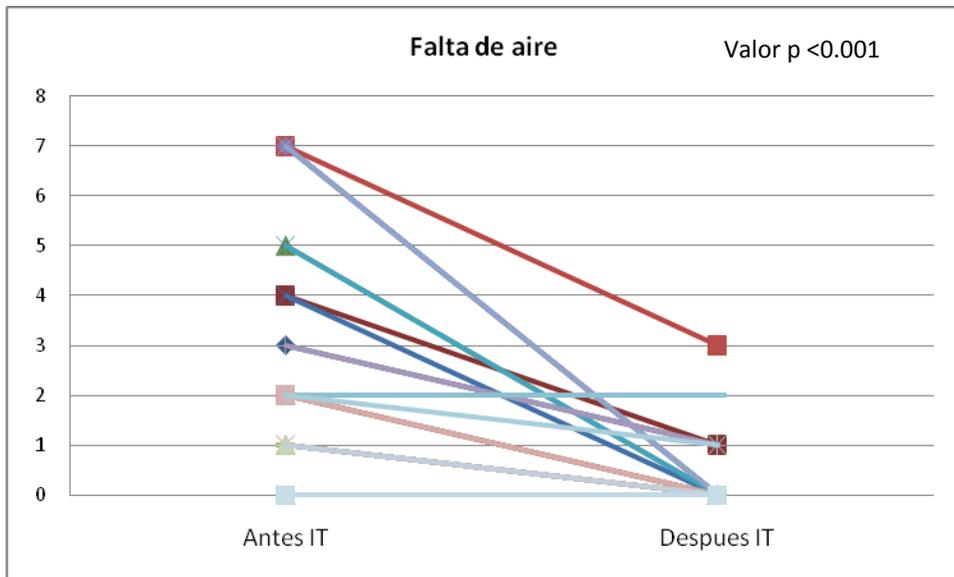
Fig 5. Grado de control en pacientes con asma alérgica antes y después de la inmunoterapia.



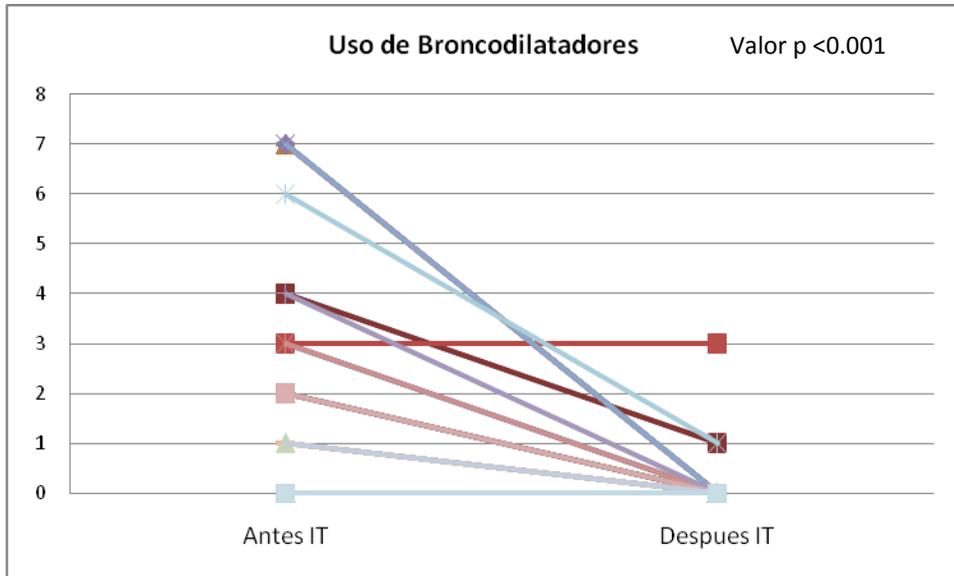
(a)



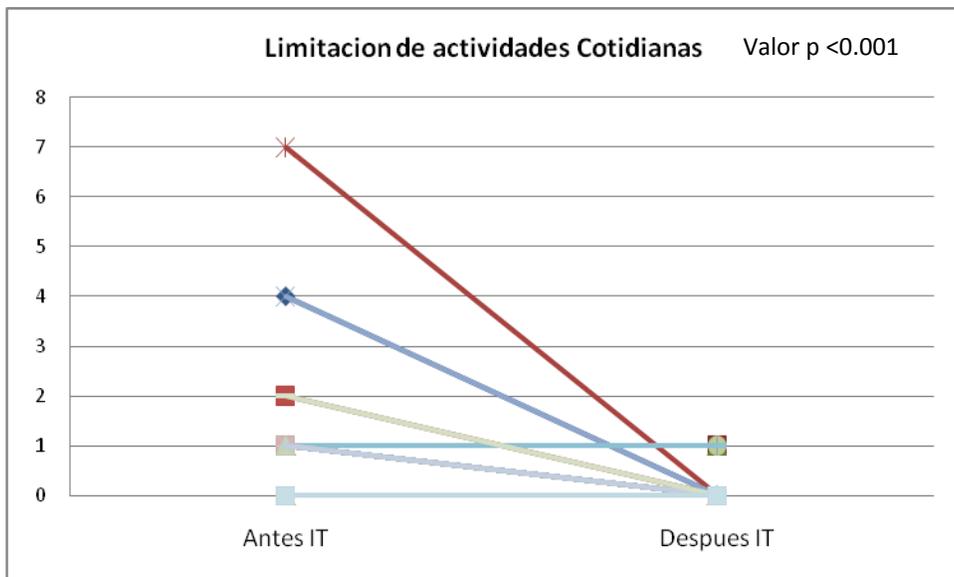
(b)



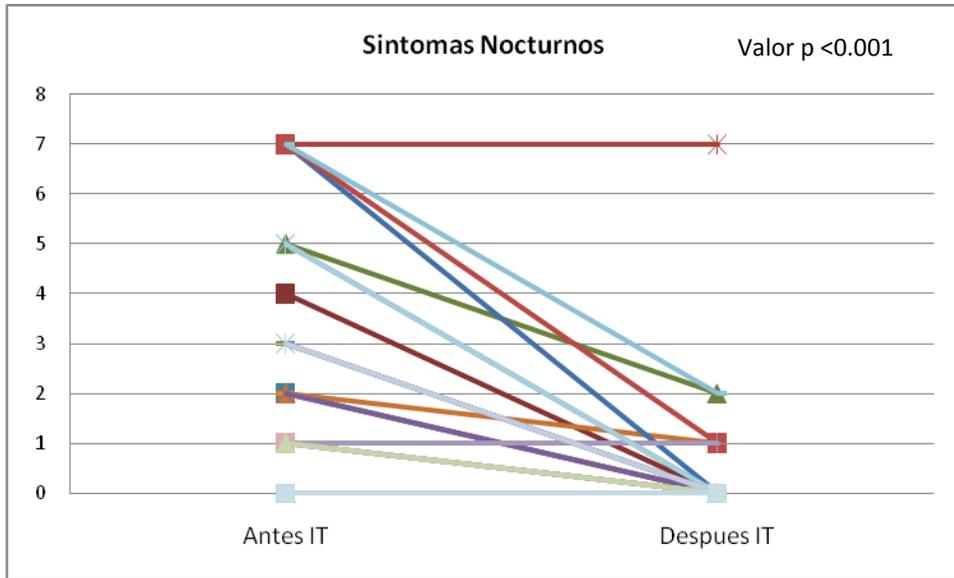
(c)



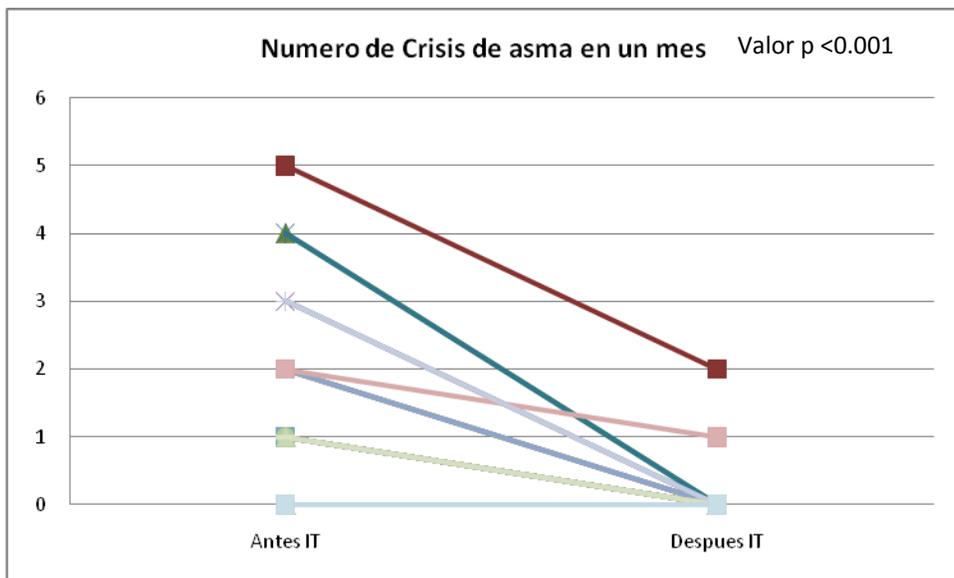
(d)



(e)



(f)



(g)

Fig 5. Cambios en los síntomas de pacientes con Asma Alérgica con Inmunoterapia alérgeno específica: (a) Tos, (b) Sibilancias, (c) Falta de aire, (d) Uso de broncodilatadores, (e) Limitación de actividades cotidianas, (f) Síntomas nocturnos y (g) Numero de crisis de asma en un mes. Valor  $p < 0.001$

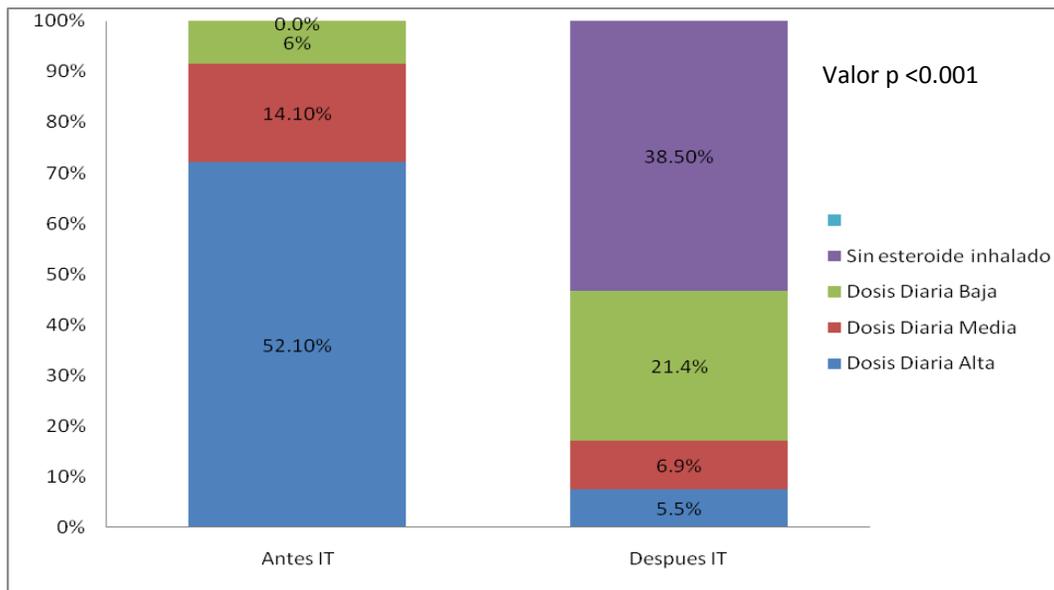


Fig 6. Dosis diaria de esteroides inhalados en pacientes con asma alérgica antes y después de la inmunoterapia. Valor p < 0.001

La dosis diaria alta de esteroides inhalados antes de la Inmunoterapia fue del 52.1%, y después de la Inmunoterapia fue del 5.5%; en dosis diaria media antes de la inmunoterapia fue del 14.1% y posterior a la inmunoterapia del 6.9%. El 38.5% de los pacientes después de la inmunoterapia suspendió el uso de esteroides inhalados. (Fig 6)

El patrón de positividad (Cuadro 1) muestra que el *Dermatophagoides pteronyssinus* (66%), *Dermatophagoides farinae* (46.8%), Gato (38.3%), *Fraxinus excelsior* (31.9%), *Ligustrum vulgare* (28.9%), *Betula verrucosa* (27.7%), *Platanus occidentalis* (21.3%), Cipres (19.1%), *Quercus alba* (19.1%), Pirul (17%), Olmo (17%), Perro (14.9%), *Quercus rubra* (14.9%), *Juniperus virginiana* (14.9%), *Casuarina sp* (14.9%), entre otros, fueron los alérgenos más frecuentes en las pruebas cutáneas. En las pruebas cutáneas postinmunoterapia se observó que las ronchas y eritemas de *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* disminuyeron (Valor p < 0.05); y el resto de alérgenos que incluyó epitelios, polenes de árboles, malezas y pastos desaparecieron (Valor p > 0.05). El patrón de positividad en las pruebas cutáneas postinmunoterapia fue *Dermatophagoides pteronyssinus* (18.4%), *Dermatophagoides farinae* (16.5%), *Olea europea* (8.7%), *Cat Pelt* (7.8%), *Casuarina sp* (7.8%), *Alnus verrucosa* (6.8%), *Betula verrucosa* (6.8%), *Liquidambar styraciflua* (5.8%), *Fraxinus excelsior* (5.8%), *Juniperus virginiana*. (Cuadro 2)

Pre Inmunoterapia			
Alergeno	Frecuencia	Promedio de Roncha	Promedio de Eritema
D. pteronyssinus	66	13.6	24.8
Derma mezcla	46.8	10.7	20.45
Gato (Cat Pelt)	38.3	7.06	15.1
White ash/Fresno/Fraxinus excelsior	31.9	10.8	16.6
Privet/Trueno/Ligustrum vulgare	29.8	8.57	14.7
White Birch/Abedul/Betula verrucosa	27.7	11	18.3
American Sycamore/Platano/Platanus occidentalis	21.3	7.5	10.9
Cipres	19.1	6.3	10.5
White oak/Roble blanco/Quercus alba	19.1	11.8	16.3
Pirul	17	5.88	7.38
Olmo	17	5.3	6.6
Perro	14.9	5.86	9.71
Red oak/Roble rojo/Quercus rubra	14.9	10.5	14.1
Red Cedar/Cedro/Juniperus virginiana	14.9	4.1	9.7
Australian Pine/Casuarina sp	14.9	6.2	11.4
Timothy	14.9	11.8	18.43
Cucaracha	12.8	5.3	9
Acacia	12.8	3.1	3.6
Mezquite	12.8	3.5	6.5
Caballo	10.6	3.4	4.8

Cuadro 1. Patrón de positividad en pruebas cutáneas pre inmunoterapia con promedio de roncha y eritema por alérgeno específico. Valor  $p < 0.001$

Post Inmunoterapia			
Alergeno	Frecuencia	Promedio de Roncha	Promedio de Eritema
D. pteronyssinus	18.4	6.3	13.1
D. farinae	16.5	6.29	15.3
Olivo/Olea europaea	8.7	8.2	15.7
Gato (Cat Pelt)	7.8	6	12.6
Australian Pine/Casuarina sp	7.8	9	17
Alder Black/Alnus verrucosa	6.8	6.1	11.7
White Birch/Abedul/Betula verrucosa	6.8	10.5	22.5
Sweetgum/Liquidambar styraciflua	5.8	6.1	11.1
White ash/Fresno/Fraxinus excelsior	5.8	14	31.8
Red Cedar/Cedro/Juniperus virginiana	4.9	4.8	10.8
White oak/Roble blanco/Quercus alba	4.9	7.8	14
Red oak/Roble rojo/Quercus rubra	4.9	12.4	20.6
American Sycamore/Platano/Platanus occidentalis	4.9	6.2	11.4
Cottonwood/Populus deltoides	4.9	6.6	9
Perro	3.9	4.7	8
Privet/Trueno/Ligustrum vulgare	3.9	5	10.7
Western Juniperus/Juniperus californica	3.9	5.5	8.5
Meadow Fescue Grass/Festuca/Festuca pratensis	3.9	9.7	13.5
Perennial Rye Grass/Lolium perenne	3.9	8	13.2
Wild Oat/Avena fatua (Polen)	2.9	5.6	11.6

Cuadro 2. Patrón de positividad en pruebas cutáneas post inmunoterapia con promedio de roncha y eritema por alérgeno específico. Valor  $p < 0.001$

## Discusión

Desde el inicio de la inmunoterapia se ha demostrado su eficacia clínica y efectos inmunológicos. Las enfermedades en las que se ha descrito la efectividad de la inmunoterapia son la Rinocojuntivitis e hipersensibilidad por asma alérgica<sup>14</sup> En nuestro estudio corroboramos lo anterior al observar cambios en la clasificación de la rinitis alérgica del estado en el que se presentaba preinmunoterapia y postinmunoterapia. De tal manera que observamos una mayor prevalencia de Rinitis Moderada a Grave persistente antes de la inmunoterapia y Rinitis Leve Intermitente posterior a la inmunoterapia. También se ha descrito la efectividad de la inmunoterapia ya con 12 meses de tratamiento, lo cual observo en nuestros resultados con la disminución en la severidad y frecuencia de los síntomas de Rinitis Alérgica y

con mayor impacto en la presencia de rinorrea y congestión nasal. La duración de los síntomas disminuyó de manera significativa, con una duración postinmunoterapia menor a 4 semanas. El efecto en la conjuntivitis también se ha demostrado, sin embargo en nuestro estudio los síntomas aunque disminuyeron después de la inmunoterapia, la reducción no tuvo significancia estadística.

Zhuang-gui y cols demostró que la inmunoterapia específica con DPT disminuyó de manera significativa las visitas al servicio de urgencias por crisis de asma y mejoría en las pruebas de función pulmonar.<sup>22</sup> Blumberg y cols, demostraron disminución de la hiperreactividad de la vía aérea, disminución de la roncha en los pacientes con inmunoterapia.<sup>33</sup> Nuestros resultados muestran cambios en el grado de control del asma después de la inmunoterapia, con incremento de 58 puntos porcentuales en pacientes controlados. Esto también se sustenta con la mejoría significativa de los síntomas de asma, en mayor porcentaje que la mejoría de los síntomas de la rinitis. El síntoma en el que se observó menor mejoría fue en la presencia de síntomas nocturnos. Hubo disminución en el número de crisis de asma de 5 a 1 o 2 crisis de asma.

La disminución de las dosis de medicamentos como el esteroide inhalado tuvo significancia estadística, al grado que un porcentaje de pacientes suspendió este medicamento al lograr un adecuado control de los síntomas con la inmunoterapia.

En las pruebas cutáneas realizadas posterior a la inmunoterapia se observó disminución en la roncha de DPT y DF con correlación en la disminución de los síntomas, en el resto de los alérgenos ya no hubo roncha ni eritema. Sin embargo, uno de los riesgos de la inmunoterapia es la presentación de nuevas sensibilizaciones a otros alérgenos como que las que se muestran en los pacientes estudiados en esta serie, en ellos observamos cambios en el patrón de positividad de las pruebas cutáneas antes y después de la inmunoterapia, con tendencia a negativizarse en relación a los resultados de las pruebas cutáneas basales, y tendencia a presentar un nuevo patrón de sensibilización. En los estudios de efectividad clínica ya se describía la negativización de las pruebas cutáneas con la inmunoterapia. Para disminuir estos efectos de la inmunoterapia actualmente se estudia la inmunoterapia hipoalergizante, que promete mejorar la eficacia de la inmunoterapia al disminuir los efectos colaterales y disminuir el riesgo de nuevas sensibilizaciones en el paciente.

El presente estudio representa la evaluación inicial de la inmunoterapia en este Instituto, y tiene limitaciones que en un futuro seguimiento es posible mejorar como la probable presencia de sesgo de memoria en los pacientes al interrogarse los síntomas previos a la inmunoterapia, los datos obtenidos sobre síntomas se corroboraron en el expediente clínico. Otros indicadores de efectividad clínica de relevancia en estos padecimientos son las pruebas de función pulmonar, que al realizar el estudio de

manera ambispectiva, no fue posible obtener los resultados de las espirometrias de todos los pacientes, lo cual puede mejorarse con un estudio prospectivo, longitudinal; al igual que la evaluación de los efectos adversos como parte de la seguridad de este tratamiento.

También se observan sus efectos a nivel de biomarcadores disminuyendo los niveles de IgE total y específica séricas a diferencia del tratamiento convencional.<sup>35</sup>

### **Conclusiones**

La inmunoterapia tiene efectividad clínica en la Rinoconjuntivitis y Asma alérgica. Reduce los síntomas, la medicación y los episodios de crisis de asma. Las pruebas cutáneas se negativizan después de la inmunoterapia, con traducción clínica en el control sintomático de los pacientes. Es una buena opción terapéutica, con altos beneficios para los pacientes a largo plazo ya que tiene una fuerte influencia al modificar el curso de la enfermedad.

## BIBLIOGRAFIA

1. Akdis MB, Akdis C, Switzerland D. **Mechanisms of allergen-specific immunotherapy.** J Allergy Clin Immunol 2007; 119:780-9
2. Cox L, Nelson H, Lockey R. **Allergen immunotherapy: A practice parameter third update.** J Allergy Clin Immunol 2011; 127(1):1-55
3. Passalacqua G, Durham S. **Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma update: Allergen immunotherapy.** J Allergy Clin Immunol 2007;119:881-91
4. Novak N. **Targeting Dendritic Cells in Allergen Immunotherapy.** Immunol Allergy Clin N Am 26 (2006) 307– 319
5. Cox L, Jacobsen L **Comparison of allergen immunotherapy practice patterns in the United States and Europe.** Ann Allergy Asthma Immunol. 2009;103:451–460
6. Basagan~ a M, Bartolome B, Pastor C, Torres F, Alonso R, Vivanco F, Cistero´ -Bahí´ma A. **Allergy to human seminal fluid: Cross-reactivity with dog dander.** J Allergy Clin Immunol 2008;121:233-9
7. Foley S, Pre´fontaine D, D’Antoni M, Hamid Q. **Regulatory T cells in allergic disease.** J Allergy Clin Immunol 2007;120:482-6.
8. Moss M. **Immunotherapy: First Do No Harm.** Immunol Allergy Clin N Am 25 (2005) 421– 439
9. Consenso del Comité de Inmunoterapia del Colegio Mexicano de Alergia, Asma e Inmunología Pediátrica. **Inmunoterapia en el niño con Enfermedades Alérgicas**
10. Artículo de opinión de la O.M.S. **Inmunoterapia con alérgenos: Vacunas terapéuticas para las enfermedades alérgicas.** Ginebra. 27-29 de Enero, 1997
11. Comité Nacional de Alergia. **Inmunoterapia con alérgenos para la prevención y el tratamiento de las enfermedades alérgicas respiratorias de la infancia.** Arch Argent Pediatr 2010;108(3):258-265 / 258
12. Rolland J, O’Hehir R. **Allergen immunotherapy: Current and new therapeutic strategies.** Allergology International (2002) 51: 221–231
13. Nelson H. **Specific immunotherapy with allergen mixes: what is the evidence?** Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology 2009, 9:549–553
14. Cox L. **Allergen immunotherapy: A practice parameter second update.** J Allergy Clin Immunol 2007;120:S25-85

15. Verhagen J, Blaser K, Akdis C, Akdis M. **Mechanisms of Allergen-Specific Immunotherapy: T-Regulatory Cells and More.** *Immunol Allergy Clin N Am* 26 (2006) 207– 231
16. Guimarães M, Oliveira DA, Alves R, Fukuhara H, Soares de Amaral VB, Almeida KC, Ynoue LH, et al. **Mite-Specific Immunotherapy Using Allergen and/or Bacterial Extracts in Atopic Patients in Brazil** *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008; Vol. 18(2): 84-92
17. Guardia P, Corral V, Rufino P, Jiménez T, Ponce J, Seño MI, Hueso M. **Recomendaciones para el Manejo de la Inmunoterapia.** Servicio Andaluz de Salud Consejería de la Salud.
18. Chatila T. **Role of regulatory T cells in human diseases.** *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:949-59.
19. Prieto L, Palacios R, Aldana D, Ferrer A, Perez-Frances C, Lopez V, Rojas R. **Effect of allergen-specific immunotherapy with purified Alt a1 on AMP responsiveness, exhaled nitric oxide and exhaled breath condensate pH: a randomized double blind study.** *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2010, 6:27
20. Taher Y, Henricks P, Van Oosterhout A. **Allergen-specific subcutaneous immunotherapy in allergic asthma: immunologic mechanisms and improvement.** *J Med* 2010, 5: 5303
21. Pfaar O, Barth C, Jaschke C, Ludger Klimek K. **Sublingual Allergen-Specific Immunotherapy Adjuvanted with Monophosphoryl Lipid A: A Phase I/IIa Study.** *Int Arch Allergy Immunol* 2011;154:336–344
22. Zhuang-gui Ch, Ming L, Yan-feng Ch, Jing-zhi J, Ya-ting L, Wei Ch, Fen-hua CH, et al. **Effects of dermatophagoides pteronyssinus allergen-specific immunotherapy on the serum interleukin-13 and pulmonary functions in asthmatic children.** *Chinese Medical Journal* 2009;122(10):1157-1161
23. Larenas-Linnemann D, Ortega-Martell JA, Del Río-Navarro B, Rodríguez-Pérez N, Arias-Cruz A, Estrada-Cardona A, Becerril-Ángeles M, et al. **Guía Mexicana de Práctica Clínica de Inmunoterapia 2011.** *Rev Alergia Mex*, Vol. 58, Núm. 1, 2011
24. Saranz R, Lozano A, Cáceres ME, Arnolt R, Máspero J, Bozzola C, Neffen H. **Inmunoterapia con alérgenos para la prevención y el tratamiento de las enfermedades alérgicas respiratorias de la infancia.** *Arch Argent Pediatr* 2010;108(3):258-265
25. Mascarell L, Van Overtvelt L, Moingeon P. **Novel Ways for Immune Intervention in Immunotherapy: Mucosal Allergy Vaccines.** *Immunol Allergy Clin N Am* 26 (2006) 283– 306
26. Lorente F, Dávila I, Laffond E, Moreno E, Romo A. **Mecanismos de acción de la inmunoterapia en enfermedades alérgicas.** *Inmunología Clínica. Hospital Clínico y Universitario de Salamanca*

27. Pfaar O, Barth Ch, Jaschke Ch, Hörmann K, Klimek L. **Sublingual Allergen-Specific Immunotherapy Adjuvanted with Monophosphoryl Lipid A: A Phase I/IIa Study** *Int Arch Allergy Immunol* 2011;154:336–344
28. Larche M. **Update on the current status of peptide immunotherapy.** *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:906-9
29. Woodfolk J. **T-cell responses to allergens.** *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:280-94
30. Bousquet J, Jockey R, Mailing HJ. WORLD HEALTH ORGANIZATION **Inmunoterapia con alergenos: Vacunas terapéuticas para las enfermedades alérgicas.** Artículo de Opinión de la O.M.S. *Allergy* 44 (53), 2-42, 1998
31. Iglesias-Cadarso, A.; Hernandez-Weigand, P.; Reano, M.; PerezPimiento, A.; Nunez, J.A.V.; delaTorre, F. Risk Factors for Systemic Reactions to Allergen-Specific Subcutaneous Immunotherapy
32. Sabin B, Saltoun C, Avila P. **Advances in upper airway diseases and allergen immunotherapy.** *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:342-50.
33. Blumberga G, Groes L, Dahl R. **SQ-standardized house dust mite immunotherapy as an immunomodulatory treatment in patients with asthma.** *Allergy* 2011; 66: 178–185.
34. Zuberbier T, Bachert C, Bousquet PJ, Passalacqua G, Walter Canonica G, Merk H, Worm M, Wahn U, Bousquet J. **GAZLEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma.** *Allergy* 2010; 65: 1525–1530.
35. Alzakar R, Mohamad Alsamarai A. **Efficacy of immunotherapy for treatment of allergic asthma in children.** *Allergy Asthma Proc* 2010; 31:324-330
36. Eifan A, Akkoc T, Yildiz A, Keles S, OzdemirC, Bahceciler N, Barlan B. **Clinical efficacy and immunological mechanisms of sublingual and subcutaneous immunotherapy in asthmatic/rhinitis children sensitized to house dust mite: an open randomized controlled trial.** *Clinical & Experimental Allergy*, 40, 922–932
37. Hoiby, A.S.; Strand, V.; Robinson, D.S.; Sager, A.; Rak, S. **Efficacy, safety, and immunological effects of a 2-year immunotherapy with Depigoid(R) birch pollen extract: a randomized, double-blind, placebo-controlled study.** *Clinical & Experimental Allergy*, 2010 (40) 1062-1070.
38. Cox L, Larenas-Linnemann D, Lockey R, MD, Passalacqua G. **Speaking the same language: The World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System.** *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:569-74

39. Nelson H. **Multiallergen immunotherapy for allergic rhinitis and asthma.** J Allergy Clin Immunol 2009;123:763-9
40. Valovirta E, Jacobsen L, Ljørring C, Koivikko A, Savolainen J. **Clinical efficacy and safety of sublingual immunotherapy with tree pollen extract in children.** Allergy 2006; 61: 1177–1183
41. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2009 (update) GINA.
42. ARIA