



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
ISMAEL COSIO VILLEGAS

Eficacia de la inmunoterapia subcutánea en pacientes
polisensibilizados en comparación con pacientes
monosensibilizados con rinitis y asma alérgica

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE

**SUB ESPECIALISTA EN
ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA**

P R E S E N T A

DANIELA RIVERO YEVERINO

TUTORES DE TESIS:

DR. LUIS MANUEL TERAN JUÁREZ

DR. GANDHI F. PAVÓN ROMERO

MÉXICO, D.F.

AGOSTO 2013



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.

Índice	Página
I. Resumen	2
II. Antecedentes Históricos	4
III. Fisiopatología de la Alergia	6
IV. Mecanismo de acción de la inmunoterapia	6
V. Eficacia de la inmunoterapia alérgica específica	8
VI. Esquemas de la inmunoterapia alérgica específica subcutánea	13
VII. Indicaciones y contraindicaciones	15
VIII. Seguridad	17
IX. Planteamiento del problema	21
X. Justificación	22
XI. Hipótesis	23
XII. Objetivos	24
XIII. Materiales y métodos	26
XIV. Resultados	32
XV. Discusión	38
XVI. Conclusion	41
XVII. Bibliografía	42
XVIII. Anexo	45

I. Resumen

Antecedentes: La organización mundial de la salud estima que el 40% de la población mundial padece una enfermedad con fondo alérgico, siendo las más prevalentes la rinitis y el asma alérgica, su fisiopatología involucra la disregulación inmunológica, asociado a factores genéticos y ambientales que predisponen a una respuesta predominantemente por linfocitos Th2 y su patrón de citocinas (IL-4, IL-5 e IL-13) induciendo el cambio de isotipo a inmunoglobulina E específica y la quimiotaxis de eosinófilos y basófilos con la consecuente liberación de sus mediadores de inflamatorios. La historia natural de la enfermedad alérgica respiratoria se caracteriza por la sensibilización a un alérgeno e incremento progresivo en la severidad de los síntomas nasales con subsecuente desarrollo de manifestaciones pulmonares y sensibilización a otros alérgenos, convirtiendo a un individuo monosensibilizado a polisensibilizado. Actualmente la piedra angular del tratamiento de la rinitis y asma, es el uso de esteroides locales, sin embargo la inmunoterapia alérgica específica (ITAE) es el único tratamiento capaz de modificar el curso natural de la enfermedad, la ITAE es la administración repetida de alérgenos a concentraciones graduales en patologías mediadas por IgE con el objetivo de desarrollar tolerancia al (los) alérgeno(s) involucrado(s), con decremento de la inflamación crónica que prevalece en la vía aérea y subsecuente disminución de la severidad de los síntomas respiratorios. Entre los estudios que han evaluado la a eficacia de la ITAE en pacientes monosensibilizados se cita a Stelmach que aplico ITAE en un grupo de 84 niños polacos con rinitis y asma alérgica sensibilizados a polvo casero, a los tres años de tratamiento los pacientes presentaron remisión de la sintomatología de asma ($p < 0.001$) y disminución de la dosis de esteroides inhalados en un 50% ($p = 0.001$). Entre los estudios realizados en pacientes polisensibilizados, Adkinson evaluó a 121 niños estadounidenses asmáticos polisensibilizados, utilizando 7 alérgenos en promedio para conformar su ITAES reportando que no existe disminución en el número de medicamentos controladores del asma, uso de esteroide oral y mediciones del flujo espiratorio pico en comparación con el grupo placebo, en contraste Alvarez Cuesta demostró en 53 pacientes españoles con rinitis alérgica con sensibilización a *Dactylis glomerata* y *Olea europea* mejoría en la calidad de vida mediante el cuestionario RQLQ ($p < 0.0001$) y disminución en las dosis de esteroide nasal en comparación con el grupo control ($p < 0.0001$). **Justificación:** La mayoría de la población con asma y rinitis alérgica que acude al Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, ha demostrado ser polisensible, en promedio a más de 7 alérgenos, lo que representa el 80% de la población que recibe inmunoterapia. Por lo que es importante conocer el comportamiento clínico que presentan cuando alcanzan la fase de mantenimiento, a un grupo que tradicionalmente se le ha atribuido poca mejoría con esta terapéutica. **Hipótesis:** La eficacia de la inmunoterapia alérgica será igual en los pacientes polisensibilizados que en monosensibilizados. **Objetivo general:** Evaluar la eficacia de la inmunoterapia subcutánea en pacientes polisensibilizados en comparación con monosensibilizados que padezcan rinitis y asma alérgica. **Diseño experimental:** Estudio Prospectivo. **Materiales y Métodos:** Se realizarán pruebas cutáneas a los pacientes asmáticos con rinitis alérgica mexicanos de edades entre 6 y 50 años, en

aquellos pacientes que tengan un resultado positivo con indicación para iniciar inmunoterapia alérgica específica y que no tengan tratamiento anti-IgE, inmunoestimulante o hayan recibido esquemas de inmunoterapia previamente, se les invitará a participar en el estudio, aplicándoles esquema convencional de inmunoterapia alérgica específica vía subcutánea, que conlleva aplicaciones semanales de 10 UI de proteína alérgica hasta llegar a la dosis de 50 UI, de concentraciones progresivamente crecientes de alérgenos estandarizados y no estandarizados según sea el caso hasta llegar a dosis de mantenimiento. Se realizará espirometría al inicio y se revalorará en cada cambio de concentración hasta llegar a la fase de mantenimiento, además de evaluar los niveles de IgE sérica y eosinófilos séricos previo inicio de inmunoterapia y al concluir la dosis de 50 UI de frasco 3. Antes de la aplicación de inmunoterapia en cada cambio de dosis, se evaluará al paciente en base a la clasificación GINA y ARIA, se aplicará cuestionario ACT y se evaluará la dosis de esteroide inhalado que esté utilizando; se realizara análisis de medias y de frecuencias utilizando el análisis el programa SPSS v.18 .

Resultados: De un total de 23 pacientes, doce fueron monosensibilizados: 9 a ácaros, 1 a olivo, 1 a gato y 1 a perro, con una edad media de 16 años. Once pacientes polisensibilizados a ácaros, pólenes y epitelios con un promedio de 5.2 alérgenos por paciente, con una edad media de 11 años. Presentaron una dosis media de esteroide inhalado, en este caso fluticasona, de 493 mcg para control del asma en el tiempo cero. Con severidad de los síntomas similares en ambos grupos de estudio, puntaje ACT de 21 puntos al inicio. Los pacientes fueron seguidos hasta alcanzar la fase de mantenimiento aproximadamente durante 6 meses para vigilar la eficacia de la inmunoterapia. En los resultados observamos la tendencia de la IgE a mantenerse en los mismos niveles en ambos grupos ($p = 0.657$), los eosinófilos séricos se mantienen de la misma manera sin cambios ($p = 0.05$). FEV1 con mejoría significativa en ambos grupos ($p = 0.006$). Disminución general de la dosis de esteroide inhalado en un 32% ($p = 0.001$) y un incremento del puntaje del cuestionario ACT ($p = 0.001$). En lo referente a las clasificaciones ARIA se mantuvo sin cambios ($p = 0.9$) mientras que GINA muestra una tendencia global a mejorar sin significancia estadística ($p = 0.069$), teniendo en el grupo de pacientes sensibilizados mejores cifras ($p = 0.005$). **Conclusión:** El presente estudio establece que la inmunoterapia alérgica específica aplicada por vía subcutánea en pacientes con asma y rinitis alérgica polisensibilizados induce mejoría en la sintomatología del asma, reducción en la dosis de esteroide inhalado utilizado, incremento del VEF1, de la misma manera que en los pacientes monosensibilizados.

II. ANTECEDENTES HISTORICOS

La primera descripción de tolerancia inmunológica se remota a la antigua Grecia con Tucídides (460- 400 A.C), relatando que las personas expuestas a alguna enfermedad como la lepra, desarrollaban protección contra esta entidad en contactos posteriores. Durante el reinado de Mitridates VI de Ponto (132 A.C. a 63 A.C.) se realizan investigaciones acerca de la resistencia a los efectos de diferentes veneno mediante su administración progresiva y prolongada comenzando por dosis mínimas, conociéndose a esta técnica como *Mitiadrismo*.^{1,2,3} En 1908, en Londres, Schofield reporta un caso de un adolescente alérgico probablemente al huevo en el que administra pastillas con extracto de huevo en concentraciones graduales con lo cual consiguió que el paciente pudiera ingerir este alimento cotidiana en un lapso de 6 meses de tratamiento continuo⁴, sin embargo es hasta 1911 cuando se realiza el primer reporte científico del efecto de la inmunoterapia alérgica específica (ITAES) por Leonard Noon que inoculó polen de gramíneas a pacientes con fiebre de heno los cuales presentaron mejoría de sus síntomas clínicos⁵, posteriormente en 1914 Jonh Freeman replica la investigaciones de Noon estudiando a 84 pacientes sensibilizados a gramíneas a los cuales aplico extractos polínicos durante 3 años observando la disminución en la severidad del cuadro clínico después de un año de tratamiento⁶. En 1918 Robert Cooke describe el concepto de “anticuerpos bloqueantes” que son inducidos por la administración subsecuente de inmunoterapia subcutánea. En 1968 Kimishige y Ishizaka describen la inmunoglobulina E como el mecanismo fisiopatológico responsable de la inducción de la respuesta inflamatoria en pacientes alérgicos y en la década de los años 70 al anticuerpo IgG4, “el

anticuerpo bloqueante”, cuya función es bloquear la unión de IgE con su receptor de alta afinidad en mastocitos y basófilos. En la década de 1990 se verifica que existe a partir de la inmunoterapia un cambio del patrón de citocinas de Th2 a Th1 y recientemente se ha identificado la inducción de células T reguladoras (FOXP3) que sintetizan de un patrón de citocinas TGF-B e IL-10 que inducen la inhibición de la proliferación de la respuesta Th2.⁷

III. LA FISIOPATOLOGIA DE LA ALERGIA

La fisiopatología de la alergia en la vía aérea común conlleva a la inflamación del epitelio respiratorio por agentes etiológicos que en otras circunstancias sería inocuos, como el polvo, pólenes y epitelios; al entrar en contacto con los determinantes antigénicos de estos por las células presentadoras de antígenos (células de Langerhans, macrófagos o células epiteliales) son procesados y presentados hacia linfocitos T vírgenes Th0 con subsecuente activación de una respuesta inflamatoria tipo Th-2 y la síntesis de interleucinas (IL) (IL-4, IL-5 y IL-13), que inducen la producción de Inmunoglobulina E (IgE) a nivel local y sistémico, así como favorecer la quimotaxis para eosinófilos, basófilos y mastocitos que al degranularse en el sitio de lesión liberan mediadores proinflamatorios como histamina y bradicininas perpetuando un estado inflamatorio crónico en el epitelio respiratorio con generación de remodelación a nivel nasal y pulmonar, traduciéndose estos efectos en un contexto clínico por la aparición de síntomas persistentes como rinorrea, estornudos en salva constipación, prurito nasal, tos, broncorrea y broncoespasmo.⁷

IV. MECANISMO DE ACCIÓN DE LA INMUNOTERAPIA ALÉRGICA ESPECÍFICA

La inmunoterapia alérgica específica (ITAES) posee diversos mecanismos de acción, el objetivo de todos ellos es la inducción de un estado de tolerancia inmunológica.

La inmunoterapia alérgica específica (ITAES) posee diversos mecanismos de acción, el objetivo de todos ellos es lograr la inducción de un estado de tolerancia inmunológica,

para lograrlo la ITAES promueve el desarrollo de clonas de células T reguladoras específicas CD4 CD25 FOXP3 y su patrón de citocinas IL-10 y TGF- β . La IL-10 suprime la activación de las células Th0 bloqueando a sus receptores CD2, CD28 e ICOS, impidiendo de esta manera su interacción con la célula presentadora de antígenos. Suprime las moléculas coestimuladoras de la presentación antigénica y disminuye la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad tipo II. Induce la expresión del gen SOCS3 (suppressor of cytokine signaling 3) promoviendo una regulación negativa a nivel de la señalización intracelular hacia el patrón de citocinas Th2. TGF- β estimula el cambio de células *naive* hacia CD4+ CD25+ mediante la inducción de FOXP3.^{7,8.}

En algunos reportes se ha descrito que la acción de la ITAES se puede dar desde las primeras aplicaciones aumentando el umbral de activación y degranulación de los mastocitos y basófilos, evitando la liberación de mediadores de inflamación disminuyendo el riesgo de anafilaxia con posterior disminución en número de células efectoras de la respuesta alérgica así como de sus factores quimiotácticos (IL-5, IL-8, factor activador de plaquetas y proteína catiónica eosinofílica); inhibe el patrón de citocinas Th2 a través de la síntesis de IFN- γ . Al inicio de la ITAES produce un incremento súbito de IgE específica que posteriormente disminuye al transcurso de los meses de aplicación.

Uno de los efectos más estudiados de la ITAES es la generación de anticuerpos con acción bloqueante de tipo IgG1 en fases tempranas y en la fase tardía incremento de IgG4 e IgA2, no permitiendo la presentación del alérgeno a las células T mediante la inhibición de CD23 en las células presentadoras de antígenos.^{9,10.}

V. EFICACIA DE LA INMUNOTERAPIA ALÉRGICA ESPECÍFICA

Entre los estudios que han evaluado la a eficacia de la ITAES en pacientes monosensibilizados se cita a Charpin que estudio a 40 pacientes adultos con rinitis alérgica, a los cuales administró inmunoterapia durante 2 años con *Juniperus californica* observando una mejoría significativa de la sintomatología clínica en la polinización del segundo año de tratamiento. ($p=0.0001$).^{11,12} Stelmach, aplico ITAES en un grupo de 84 niños polacos con rinitis y asma alérgica sensibilizados a polvo casero, a los tres años de tratamiento los pacientes presentaron remisión de la sintomatología de asma ($p<0.001$) y disminución de la dosis de esteroides inhalados en un 50% ($p=0.001$).¹³ En 2011, James aplico ITAE a *Phleum pratense* en 44 en pacientes ingleses monosensibilizados durante cuatro años encontrando una disminución en la severidad de las manifestaciones clínicas de la enfermedad y disminución del uso de medicamentos ($p= 0.03$), así como el incremento de biomarcadores alérgicos como IgG1 e IgG4 ($p=0.003$) al compararlos con el grupo control.¹⁴

Entre los estudios realizados en pacientes polisensibilizados, Adkinson evaluó a 121 niños estadounidenses asmáticos polisensibilizados, utilizando 7 alérgenos en promedio para conformar su ITAES reportando que no existe disminución en el número de medicamentos controladores del asma, uso de esteroide oral y mediciones del flujo espiratorio pico en comparación con el grupo placebo¹⁵, en contraste Alvarez Cuesta demostró en 53 pacientes españoles con rinitis alérgica con sensibilización a *Dactylis glomerata* y *Olea europea* mejoría en la calidad de vida mediante el cuestionario RQLQ ($p<0.0001$) y

disminución en las dosis de esteroide nasal en comparación con el grupo control ($p < 0.0001$).¹⁶

Bousquet realizó un estudio en 70 pacientes con rinitis alérgica en pacientes poli y monosensibilizados, los monosensibilizados fueron vacunados con ITAES a Dactilis glomerata, mientras que a los pacientes polisensibilizados se les preparo ITAE a este componente más otros tres alérgenos. Como resultado únicamente los pacientes monosensibilizados mostraron un efecto clínico significativo respecto al grupo control comparado con los polisensibilizados que no mostraron mejoría¹¹.

Kim en 2006 comparo a 130 niños asmáticos coreanos dividido en 2 grupos (monosensibilizados y polisensibilizados), demostrando que a los 18 meses de ITAE para cada uno de los grupos existió disminución en los síntomas de la enfermedad y la reactividad cutánea sin embargo se demostró más eficiencia en el grupo monosensibilizado ($p < 0.05$) así mismo al momento de evaluar IL-10 e IgE ($p < 0.05$).¹⁷

(Cuadro 1)

Li y colaboradores estudiaron a 90 niños chinos asmáticos con alergia al polvo casero, conformando dos grupos, el grupo control tratado solo farmacológicamente, y el segundo bajo esquema de inmunoterapia, después de 3 años observaron una disminución en la sintomatología ($p < 0.01$), en la dosis media de corticoesteroide inhalados ($p < 0.05$) y en la concentración sérica de IgE específica ($p < 0.01$).

Calderón y colaboradores realizaron un meta análisis incluyendo estudios con pacientes polisensibilizados con asma y rinitis alérgica, sometidos a un esquema con aplicaciones de

18 dosis observando como resultado una reducción de la sintomatología con una SMD -0.73, IC -0.97 a -0.50 y disminución en el uso de fármacos con una SMD -0.57, IC 95% -0.82 a -0.33.¹⁸

Ross y colaboradores estudian a 759 pacientes con rinitis alérgica polisensibilizados sometidos a inmunoterapia bajo esquema convencional con un seguimiento a tres años encontrando una reducción de la sintomatología con un OR 1.81 y un intervalo de confianza de 1.48 – 2.23.

Abramson y colaboradores realizan el seguimiento de 962 pacientes asmáticos polisensibilizados a ácaros y pólenes, incluyendo en la preparación de la inmunoterapia múltiples alérgenos obteniendo después de 2 años una importante reducción de la sintomatología con una desviación estándar media -0.57 y un intervalo de confianza 95% -0.82 a -0.33.¹⁸

Año	Padecimiento	Participantes	Intervención	Resultado
2003 Charpin	Asma Rinitis	n= 40	<i>Juniperus californica</i>	Mejoría clínica significativa
2012 Stelmach	Asma Rinitis	n = 84	DPT	Tres años: Remisión de sintomatología (p <0.001) Disminución de 50% esteroide inhalado (p< 0.001)
2011 James	Asma Alérgica	n =44	<i>Phleum Pratense</i>	Disminución de la escala clínica y uso de medicamentos (p= 0.03) Incremento en IgG1 e IgG4 (p= 0.003)
2006 Kim	Asma	n= 130	Diversos aeroalergenos	Disminución de la sintomatología y al reactividad cutánea (p <0.05) Disminución de IL-10 y de IgE (p <0.05)

Cuadro 1. Eficacia de la inmunoterapia alérgica específica aplicada vía subcutánea.

Año	Padecimiento	Participantes	Intervención	Resultado
2000 Ross	Rinitis Alérgica	n= 759	Múltiples Alérgenos	Reducción de la sintomatología OR 1.81, IC 1.48 – 2.23
2006 Calderon y cols	Asma Rinitis	1645 activos 1226 placebo	Ambrosía Cedro Juniperus Bermuda	Reducción de la sintomatología SMD -0.73, IC - 0.97 a -0.50 Reducción de fármacos: SMD -0.57, IC 95% - 0.82 a -0.33
Abramson Y cols	Asma Alérgica	n =962	Ácaros Pólenes Alérgenos múltiples	Reducción de la sintomatología SMD -0.57, IC 95% -0.82 a - 0.33

Cuadro 2. Eficacia de la inmunoterapia alérgica específica aplicada vía subcutánea.

VI.ESQUEMAS DE INMUNOTERAPIA ALÉRGICA ESPECÍFICA VIA SUBCUTANEA

Los esquemas de inmunoterapia están constituidos por dos fases, la fase inicial y la fase de mantenimiento, la primera se caracteriza por el incremento gradual de la concentración del o los alérgenos administrar con el objetivo de alcanzar la dosis terapéutica máxima a tolerar por el paciente, en contraste la fase de mantenimiento se administra esta dosis de manera constante por un periodo de tiempo comprendido entre tres a cinco años.¹⁹

Se han descrito diferentes esquemas de aplicación en base al tiempo requerido para alcanzar la dosis efectiva de la fase de mantenimiento, el más utilizado en la práctica clínica es el esquema convencional, el cual consiste en administración inicial de 10UI del o los alérgenos semanalmente hasta llegar a la dosis de 50UI en un lapso de 5 semanas, este régimen se repite en los próximos 3 frascos y a partir del cuarto frasco la dosis a alcanzar solo será de 30 UI .

Los esquemas acelerados como el Cluster conlleva a administrar dos o tres dosis por día con un intervalo de 30 minutos generalmente entre cada una de las dosis, cada 2 a 3 días no consecutivos de una semana, alcanzando dosis de mantenimiento en 3-4 semanas.

El esquema Rush se aplican dosis ascendentes cada 15 a 60 minutos en un solo día, alcanzando la dosis terapéutica en lapso no mayor a tres días, éste esquema cuenta con

una variante llamada ultra-Rush que alcanza la dosis de mantenimiento en tan solo 4 horas.

En los esquemas convencionales se han realizado estudios en los cuales la administración previa de antihistamínico reduce las reacciones sistémicas y permite que más pacientes alcancen la dosis terapéutica.

Los esquemas acelerados permiten que el paciente alcance dicha dosis y la modificación de la enfermedad en un menor periodo de tiempo sin embargo también se han asociado a una mayor incidencia de reacciones adversas, por lo que se recomienda realizarse en un centro hospitalario donde se cuente con todo el equipo necesario en caso de presentar anafilaxia.^{20.}

Independientemente del esquema a utilizar es necesario un régimen de pre medicación ya que reduce el riesgo tanto de reacciones locales como sistémicas, los antagonistas de leucotrienos han mostrado también una disminución en el tamaño de la reacción local.^{21,22.}

La dosis en la fase de mantenimiento de la ITAES es personalizado y se ajusta al ambiente en que se desarrolle el paciente y las reacciones adversas leves o moderadas que se pudieran presentar, sin embargo para asegurar la eficacia de la ITAES se han establecido dosis efectivas (tabla 1).

DOSIS DE MANTENIMIENTO

ALERGENO	ESTANDARIZADOS	NO ESTANDARIZADOS
Gato	1000-4000 BAU	11.3-15 µg Fel d1
Ácaros	500-2000 BAU	7 – 10 µg Der p 1 10 µg Der f 1
Pasto	1000-4000 BAU	0.5 mL of 1:100 wt/vol
Hongos	DOSIS MAXIMA TOLERADA	
Insectos	DOSIS MAXIMA TOLERADA	

Tabla 1. Dosis terapéutica para alérgenos estandarizados y no estandarizados.

BAU- Unidad Biologicamente Activa

VII.INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES

Las indicaciones para el inicio de la inmunoterapia alérgica específica (ITAES) se han establecido en diferentes concesos estipulados por la EAACI (European Academy of Allergology and Clinical Immunology), ACAAAl (American College of Allergy asthma And Immunology) y más recientemente por CMICA (Colegio Mexicano de Inmuologia y Alergia) y COMPEDIA (Colegio Mexicano de Pediatras en Inmunología Clínica y Alergia), estableciendo su adecuado aplicación en aquellas patologías mediadas por mecanismos fisiopatológicos dependientes de IgE, donde la terapia farmacológica se encuentre en dosis altas y no ha podido ser eficaz para obtener un buen control de la patología de fondo o se presenten reacciones adversas a los medicamentos utilizados ; cuando la exposición a alérgenos identificados no puedan ser evitados con medidas preventivas, en el caso de que se identifique alergia a veneno de himenópteros y la presencia de rinitis

alérgica para evitar la evolución natural de la enfermedad hacia asma alérgica o la dermatitis atópica con sensibilización a aeroalergenos.

Con respecto a las contraindicaciones se han reportado dos clases, absolutas y relativas. Las contraindicaciones absolutas están en relación al pleiotropismo de las interleucinas y citocinas involucradas en los mecanismos de acción de la ITAES sobre otras patologías como entidades autoinmunes, enfermedades neoplásicas e inmunodeficiencias, asma con VEF1 (Volumen espiratorio forzado en el primer segundo) < 70% del predicho, uso de beta bloqueadores debido a que disminuye la eficacia del tratamiento con adrenalina en caso de eventos sistémicos como anafilaxia.

Se consideran como contraindicaciones relativas aquellas donde no se pueda garantizar su uso por una deficiente factibilidad, falta de apego al tratamiento o la incapacidad para preservar el mejor control de una patología de base o el mejor estado de salud, como infecciones agudas en pacientes con rinitis y asma alérgica controlada, pacientes VIH positivo con niveles menores a 400 linfocitos T CD3+CD4+y la ITAES en fase de mantenimiento en el estado de gravidez.¹¹ (Fig. 1)

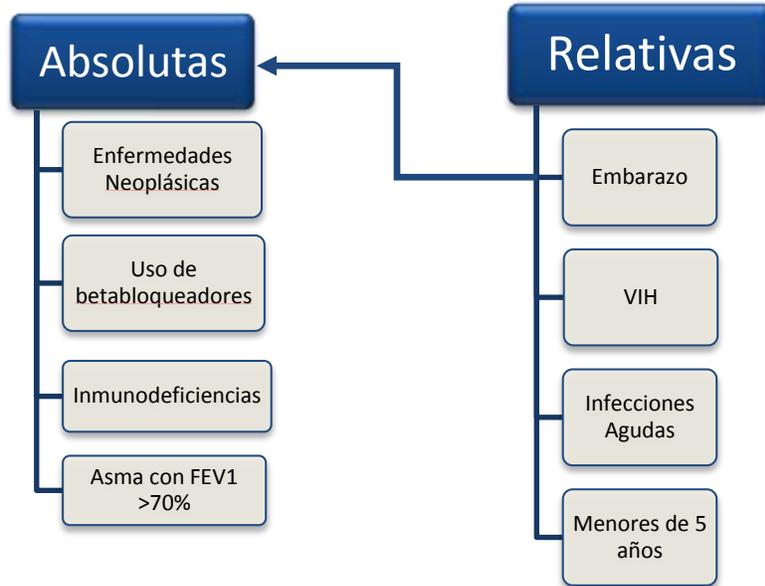


Figura 1. Contraindicaciones absolutas y relativas de la inmunoterapia alérgica específica.

VIII. SEGURIDAD

La inmunoterapia alérgica específica una herramienta terapéutica segura, Arifhodzic describe que el 1-5.2% de los pacientes que encuentran bajo tratamiento con ITAES presenta algún tipo de reacción, sin embargo solo el 0.1–0.3% presenta reacciones con involucro sistémico del total de dosis administradas. Barth C. demostró en una serie de 147 pacientes polisensibilizados que no se incrementa el riesgo cuando se aplican 2 extractos simultáneamente por vía subcutánea en independientemente del esquema de inducción utilizado, similares resultados se han encontrado en otras poblaciones como la árabe, Khan reportó que el porcentaje de pacientes que desarrollo complicaciones severas hacia la inmunoterapia con 2 alérgenos (*Cynodon dactilon* y *Chenopodium álbum*) fue del 1.9% durante la fase de ascenso.^{24,25.}

las reacciones adversas relacionadas con ITAES pueden presentarse desde el inicio de su administración y en cualquier momento de la fase de mantenimiento, existen diversas clasificaciones para estadificar las reacciones adversas a la ITAES, por ejemplo EAACI cataloga los eventos adversos de acuerdo a la severidad de los síntomas que se presentan posterior al tiempo de administración en cambio ACAAI lo hace por afección de órganos y sistemas con respecto a la severidad (Tabla 1 y 2). Definiendo como reacciones fatales aquellas que producen compromiso respiratorio, hipotensión y la necesidad de epinefrina para su tratamiento, mientras que las reacciones no fatales cursan casi exclusivamente con manifestaciones cutáneas.²⁶

Se han realizado esfuerzos para tener un panorama mundial sobre la frecuencia, severidad y factores predisponentes relacionados a estas reacciones adversas, sin embargo no se cuenta con un reporte fidedigno, Frente a esto la AAAI ha realizado encuestas para lograr una aproximación. En 2001 AAAAI (American Academy of Allergy Asthma and Immunology) estimó que se presentaba 1 reacción fatal en 2.8 millones de aplicaciones, en un estimado de 47 millones de dosis anuales en los Estados Unidos de América EUA., durante este mismo periodo solo se reportaron 3 muertes por año y 1 reacción fatal en 2 millones de aplicaciones con un estimado de 33 millones de dosis anuales.

Entre los factores identificados a incrementar el riesgo de reacciones adversas se han relacionado al asma mal controlada, administración máxima tolerada en pico de polinización, reacciones locales o sistémicas previas, uso de beta-bloqueadores o

inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, esquemas acelerados de aplicación y errores en la administración y en la dosificación de la ITAES.²⁷

Reacciones Adversas EAACI	
Grado	Síntomas
0	Sin síntomas específicos
1	Reacción adversa leve. Urticaria Exacerbación de rinitis Broncoespasmo.
2	Reacción adversa moderada. (> 15 minutos de la aplicación) Urticaria generalizada Exacerbación de rinitis Crisis asmática PEF < 40%
3	Reacción adversa severa. (< 15 minutos de la aplicación) Crisis asmática PEF > 40% Urticaria generalizada Angioedema
4	Choque Anafiláctico Eritema Urticaria generalizada o Angioedema Crisis de asma PEF 40% Hipotensión

Tabla 1. Reacciones adversas sistémicas. Clasificación EAACI.

REACCIONES ADVERSAS ACAAI	
	Síntomas o signos de alguno de los órganos o sistemas siguientes:
	Cutáneo. Prurito generalizado, urticaria, rubor o distermia, ó, angioedema.
Grado 1	Tracto respiratorio superior. Síntomas riníticos, prurito en faringe, tos.
	Conjuntiva Ocular. hiperemia, prurito, lagrimeo.
	Otros. Nauseas, sabor metálico o cefalea.
	Síntomas o signos de más de uno de de los órganos o sistemas, ó:
Grado 2	Tracto respiratorio inferior. Asma: tos, sibilancias, disnea. (PEF <40% o caída del VEF1 que responda a broncodilatador)
	Digestivo. Calambres abdominales, vomito, diarrea.
	Otros. Dolor pélvico
Grado 3	Tracto respiratorio inferior. Asma: no respuesta a broncodilatador
	Tracto respiratorio superior. Edema de la uvula, lengua o laringe con o sin estridor.
Grado 4	Tracto respiratorio superior o inferior. Falla respiratoria con o sin pérdida del estado de conciencia.
	Cardiovascular. Hipotensión con o sin perdida del estado de conciencia.
Grado 5	Muerte

Tabla 1. Reacciones adversas. Clasificación ACAAI.

IX. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente la tendencia de los estudios que evalúan la inmunoterapia alérgica específica en pacientes con asma y/o rinitis alérgica describen una eficacia clínica favorable, sin embargo en su gran mayoría son realizados en pacientes monosensibilizados; los resultados obtenidos de estas investigaciones se han transpolado hacia los pacientes polisensibilizados, sin que se haya evaluado con la misma consistencia clínica y sustento biológico.

X. JUSTIFICACIÓN

La mayoría de la población con asma y rinitis alérgica que acude al Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, ha demostrado ser polisensible, en promedio a más de 7 alérgenos, lo que representa el 80% de la población que recibe inmunoterapia. Por lo que es importante conocer el comportamiento clínico que presentan cuando alcanzan la fase de mantenimiento, a un grupo que tradicionalmente se le ha atribuido poca mejoría con esta terapéutica.

XI.HIPÓTESIS

La eficacia de la inmunoterapia alérgica será igual en los pacientes polisensibilizados que en monosensibilizados.

XII. OBJETIVOS

XII.I Objetivo general

Evaluar la eficacia de la inmunoterapia subcutánea en pacientes polisensibilizados en comparación con monosensibilizados que padezcan rinitis y asma alérgica.

XII.II. Objetivos particulares

- 1) Comparar la dosis de esteroide inhalado para el control de asma, con cada incremento en la concentración en la inmunoterapia con respecto al basal en los 2 grupos de estudio.
- 2) Evaluar control del asma de acuerdo a la clasificación de GINA 2011, con cada incremento en la concentración en la inmunoterapia con respecto al basal en los 2 grupos de estudio.
- 3) Comparar la severidad del asma de acuerdo a la clasificación de GINA 2006, con cada incremento en la concentración en la inmunoterapia con respecto al basal en los 2 grupos de estudio.
- 4) Evaluar el puntaje ACT en cada incremento de la concentración del o los alérgenos incluidos en la inmunoterapia y en los ambos grupos de estudio.

- 5) Confrontar duración y severidad de rinitis alérgica de acuerdo a la clasificación ARIA 2008, con cada incremento en la concentración de inmunoterapia y en los diferentes grupos de estudio.

- 6) Evaluar IgE y eosinófilos séricos al inicio y al final de la fase de ascenso.

XIII. MATERIALES Y MÉTODOS

A. Descripción del estudio

Se realizarán pruebas cutáneas a los pacientes asmáticos con rinitis y sospecha de componente atópico, en aquellos pacientes que tengan un resultado positivo con indicación para iniciar inmunoterapia alérgica específica, se les invitará a participar en el estudio, aplicándoles esquema convencional de inmunoterapia alérgica específica vía subcutánea, que conlleva aplicaciones semanales de 10 UI de proteína alérgica hasta llegar a la dosis de 50 UI, de concentraciones progresivamente crecientes de alérgenos estandarizados y no estandarizados según sea el caso hasta llegar a dosis de mantenimiento.

Se realizará espirometría al inicio y se revalorará en cada cambio de concentración hasta llegar a la fase de mantenimiento, además de evaluar los niveles de IgE sérica y eosinófilos séricos previo inicio de inmunoterapia y al concluir la dosis de 50 UI de frasco

3. Antes de la aplicación de inmunoterapia, se evaluará al paciente en base a la clasificación GINA y ARIA, se aplicará cuestionario ACT y se evaluará la dosis de esteroide inhalado que esté utilizando.

B. Tipo de población

Pacientes mexicanos de género indistinto con edad entre 6 y 50 años de edad, con diagnóstico de rinitis y asma alérgica, mono o polisensibilizados en tratamiento con inmunoterapia alérgica específica.

C. Criterios de Inclusión

- Pacientes mexicanos entre 6 y 50 años de edad
- Pacientes que cursen con rinitis y asma alérgica
- Pacientes mono y polisensibilizados por pruebas de prick a algún alérgeno.
- Pacientes que acepten mediante la firma del consentimiento informado participar en el presente protocolo.

D. Criterios de exclusión

- Pacientes con esquemas de inmunoterapia previos.
- Pacientes en tratamiento con inmunoestimulantes.
- Pacientes en tratamiento con anti-IgE.
- Pacientes que no acepten mediante la firma del consentimiento informado participar en el presente protocolo.

E. Criterios de eliminación

- Pacientes que presenten reacciones adversas a la inmunoterapia.

F. Tamaño de la muestra:

G. Pruebas cutáneas

Previa explicación al paciente de la técnica se realizó interrogatorio con el objetivo de conocer si existió ingesta de medicamentos que pudieran provocar falsos negativos. Los antihistamínicos debieron suspenderse con diez de anticipación, así como antidepresivos tricíclicos dos días, esteroides tópicos tres semanas y esteroides sistémicos un mes. Se

realizó asepsia en la cara anterior de los brazos, se aplicó leve presión en esta región con punta roma, 15 minutos posterior a esta maniobra se evaluó la condición de dermografismo de estar ausente, se procedió a marcar de manera transversal al eje del brazo con 3 cm de separación entre cada línea, en cada extremo de ésta se aplicaron 43 alérgenos de la marca Alk Abello distribuidos de la siguiente manera: 16 árboles (*Betula verruosa*, *Ligustrum Vulgare*, *Western Juniperus*, *Schinus molle*, *Fraxinus Americana*, *Ulmus*, *Juglans*, *Platanus*, *Prosopis*, *Acer negundo*, *Casuarina esquistifolia*), 11 pastos (*Holcus lanatus*, *Sorghum halapense*, *Dactylis glomerata*, *Lolium perenne*, *Phleum pratense*, *Agrostis alba*, *Anthoxanthum odoratum*, *Triticum aestivum*, *Cynodon dactylon*, *Hordeum Vulgare*, *Bromus pratensis*), 7 malezas (*Salsola kali*, *Taraxacum officinale*, *Artemisa vulgaris*, *Ambrosia trifida*, *Amaantus retroflexus*, *Rumex crispus*, *Lambs quarter*), *Dermatophagoides pteronyssinus* *Dermatophagoides farinae*, cucaracha, epitelio de gato, bovino, perro, caballo y conejo. Como control negativo se utilizó solución fisiológica al 0.9%, como control positivo clorhidrato de histamina (dilución 1:1000), todos los reactivos se aplicaron con lanceta de polipropileno tipo duotip, con regla graduada se midieron las lesiones y su resultado fue expresado en milímetros considerando positivas aquellas reacciones que midieron más de 3 mm comparadas con el diámetro de la roncha provocada por el control negativo, el resultado se reportó en hoja de captura de pruebas cutáneas. (anexo1)

H. Inmunoterapia

Previa explicación del procedimiento, se interrogó al paciente acerca de la ingesta de antihistamínico por lo menos 1 hora antes de la aplicación, esto con el fin de reducir los

efectos adversos, se eligió el alérgeno a aplicar según el reporte de prueba cutánea en el caso de pacientes monosensibilizados, para polisensibilizados se escogieron los alérgenos que ocasionen exacerbación de la sintomatología con respecto al grado de exposición y estacionalidad. Se revisó que el paciente no presentara exacerbación de la rinitis y asma alérgica, infecciones de vías aéreas superiores u padecimiento infeccioso. La ITAES se aplicó con jeringa de 1 mL con aguja hipodérmica en el tercio superior del brazo y posteriormente el paciente permaneció en vigilancia 30 minutos subsecuentes ya que este es el tiempo en que se presentan la mayoría de las reacciones adversas.

Se utilizó el esquema convencional propuesto por la Guía Mexicana de Inmunoterapia, que consta de la administración de 4 frascos, en los que se incrementara la concentración del alérgeno gradualmente del primer frasco al cuarto frasco.

El primer frasco se preparó a una concentración de 1:1 BAU (Unidades Biológicamente Activas-para estandarizados) y/o 1: 200,000 w/v (Peso/Volumen- para no estandarizados), el segundo 1:10 BAU y/o 1:20,000v/w, el tercero 1:100 BAU y/o 1:2,000 v/w, el cuarto 1:1000 BAU y/o 1:200v/w.

Se administró inicialmente la dosis 10UI, en cada semana se incrementó 10UI hasta llegar a la dosis de 50UI en un lapso de 5 semanas, este régimen se repite en los 3 primeros frascos; en el último frasco la dosis a alcanzar será de 30UI en 3 semanas.

I. Espirometría

Las pruebas de función respiratoria se realizaron de acuerdo a los lineamientos que establece la ATS (*American Thoracic Society*); se realizaron con un espirómetro tipo Jaegger, con el que se evaluó la CVF (Capacidad Vital Forzada) y VEF1 en relación a los predichos en población mexicana propuestos por Pérez Padilla²¹. Los resultados obtenidos se dispusieron en el formato de reporte de caso.

J. Clasificación de asma

Se evaluó control del asma conforme a la guía GINA 2011, en base a síntomas diurnos, limitación de actividades, síntomas nocturnos, medicamentos de rescate, función pulmonar y su presencia por número de días de la semana clasificándola en controlada (1), parcialmente controlada (2) y no controlada (3). Los resultados obtenidos se dispusieron en el formato de reporte de caso.

K. Clasificación de rinitis

Se evaluó la severidad de la rinitis conforme a la guía ARIA 2008. Se definió rinitis intermitente si presentan sintomatología menos de cuatro veces por semana o menos de cuatro semanas consecutivas, rinitis persistente más de cuatro veces por semana o más de cuatro semanas consecutivas, rinitis leve si incluye disturbios del sueño, deterioro de actividades diarias, deterioro de la escuela en el trabajo y síntomas presentes que no representan un problema y rinitis moderada persistente si presenta los anteriores más síntomas que si representan un problema para el paciente. Rinitis leve intermitente (1),

Rinitis leve persistente (2), Rinitis modera severa leve (3), Rinitis moderada severa persistente (4). Los resultados obtenidos se dispusieron en el formato de reporte de caso.

L. Cuestionario ACT

Se aplicaron por el evaluador el cuestionario ACT (Asthma Control Test), para la evaluación del asma, validado en población mexicana en pacientes adultos y pediátricos, en cada cambio de concentración estableciendo como punto de corte un puntaje de 19. El puntaje obtenido se reportó en formato de reporte de caso.

M. Número y dosis de medicamentos

Se evaluó uso de esteroide inhalado y nasal en cada cambio de concentración de acuerdo a los tiempos establecido por la guía GINA 2011 y ARIA 2008, la información obtenida se reportó en formato de reporte de caso.

N. Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS v.20. Se realizó análisis univariado de las variables cuantitativas las cuales fueron sometidas a prueba de normalidad con prueba de Shapiro-Wilk y kolmogorov Smirnov. Para las variables cualitativas se obtuvo la frecuencia, posteriormente se realizó el análisis bivariado entre el grupo monosensibilizado vs polisensibilizado utilizando la prueba de T student o U de Mann Whitney par comparación de medias y para el análisis de frecuencias la prueba de ji cuadrada.

XIV. RESULTADOS

Se analizaron dos grupos, el grupo de pacientes monosensibilizados con una n de 12, seis de sexo masculino y seis de sexo femenino. Edad media de 16 años. Alérgicos en 75% a ácaros (DPT, DF) 8% a olivo y 17% a epitelios. De la totalidad de los pacientes el 83% recibieron ITAES a base de alérgenos estandarizados y el 17% restante con alérgenos no estandarizados. El segundo grupo pacientes polisensibilizados con una n de 11, seis pacientes de sexo femenino y cinco de sexo masculino. Edad media de 11 años. Alérgicos a diversos alérgenos con promedio de 5.2 por paciente. La ITAES fue realizada con menos de tres alérgenos de los reportados como positivos y se realizó una combinación de alérgenos estandarizados y no estandarizados según se presentó el caso.

En los resultados del estudio se observa que la conducta antes y después de la aplicación de la inmunoterapia en lo referente a la IgE ($p= 0.961$) y los eosinófilos séricos ($p= 0.198$) no muestra cambios significativamente estadísticos en ninguno de los dos grupos. En la función pulmonar se mostró un incremento global en FEV1 ($p= 0.006$) sin embargo en el grupo de pacientes monosensibilizados no existió significancia estadística ($p=0.24$) mientras que en el grupo de polisensibilizados existió un incremento del 22% ($p= 0.008$). El cuestionario ACT en ambos grupos ($p= 0.001$) mostró mejora, en el grupo de monosensibilizados con una diferencia de 21 a 25 puntos ($p= 0.02$), y en el grupo de polisensibilizados de 21 a 26 puntos ($p= 0.003$). En lo referente al tratamiento farmacológico de base la dosis de esteroide inhalado presentó un decremento general de un 32% respecto a la inicial, en lo particular los monosensibilizados mostraron una

disminución del 41% del total contra 21% de los pacientes polisensibilizados. En la clasificación de GINA se muestra una tendencia a la disminución total ($p=0.069$) con diferencia del 36% de la medición final respecto al tiempo cero en los pacientes monosensibilizados ($p= 0.046$) y un impacto del 73% en los mismos tiempos en los pacientes polisensibilizados ($p= 0.005$). Con respecto a la clasificación ARIA no mostramos ninguna diferencia significativa en ninguno de los dos grupos. (Tabla 4, 5 y 6)

COMPORTAMIENTO DE LA INMUNOTERAPIA ALERGICA ESPECÍFICA

Variables	Tiempo 0	Tiempo 4	ρ
IgE	647	557	0.961
Eosinófilos séricos	430	385	0.198
FEV1	96	110	0.006
ACT	22	25	0.001
Dosis de esteroide inhalado	493	334	0.001
GINA	2.36	1.27	0.001
ARIA	63	81	0.9

Tabla 4. Resultados globales

**COMPORTAMIENTO DE LA INMUNOTERAPIA ALERGICA ESPECÍFICA EN
PACIENTES MONOSENSIBILIZADOS**

Variables	Tiempo 0	Tiempo 4	p
IgE	754.9	735.1	0.961
Eosinófilos séricos	422	446	0.198
FEV1	102	109	0.006
ACT	21	25	0.001
Dosis de esteroide inhalado	554	327	0.004
GINA	36	72	0.125
ARIA	81	81	0.90

Tabla 5. Resultados de pacientes monosensibilizados

**COMPORTAMIENTO DE LA INMUNOTERAPIA ALERGICA ESPECÍFICA EN
PACIENTES MONOSENSIBILIZADOS**

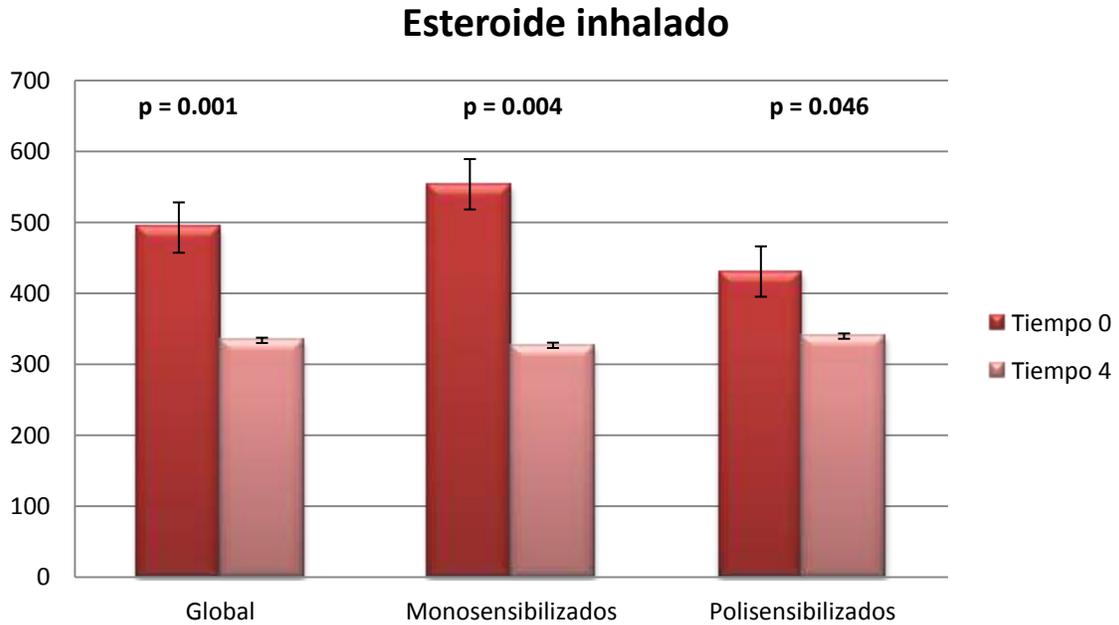
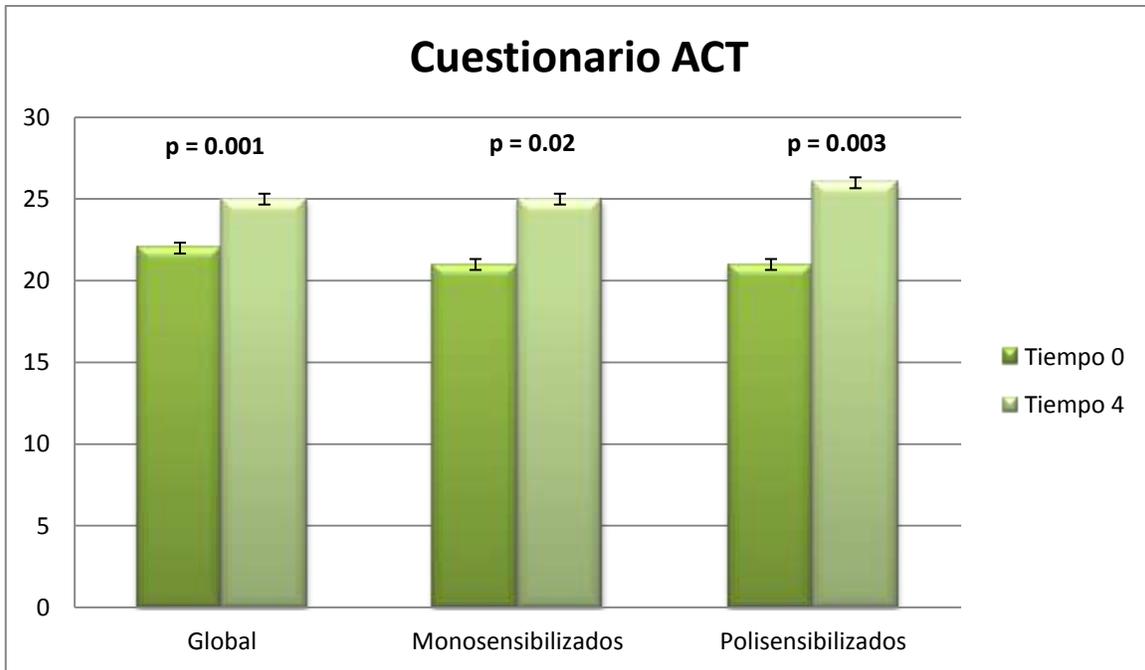
Variables	Tiempo 0	Tiempo 4	p
IgE	539	380	0.657
Eosinófilos séricos	439	328	0.05
FEV1	89.3	112.6	0.008
ACT	21	26	0.003
Dosis de esteroide inhalado	431	340	0.046
GINA	27	100	0.125
ARIA	45	81	0.9

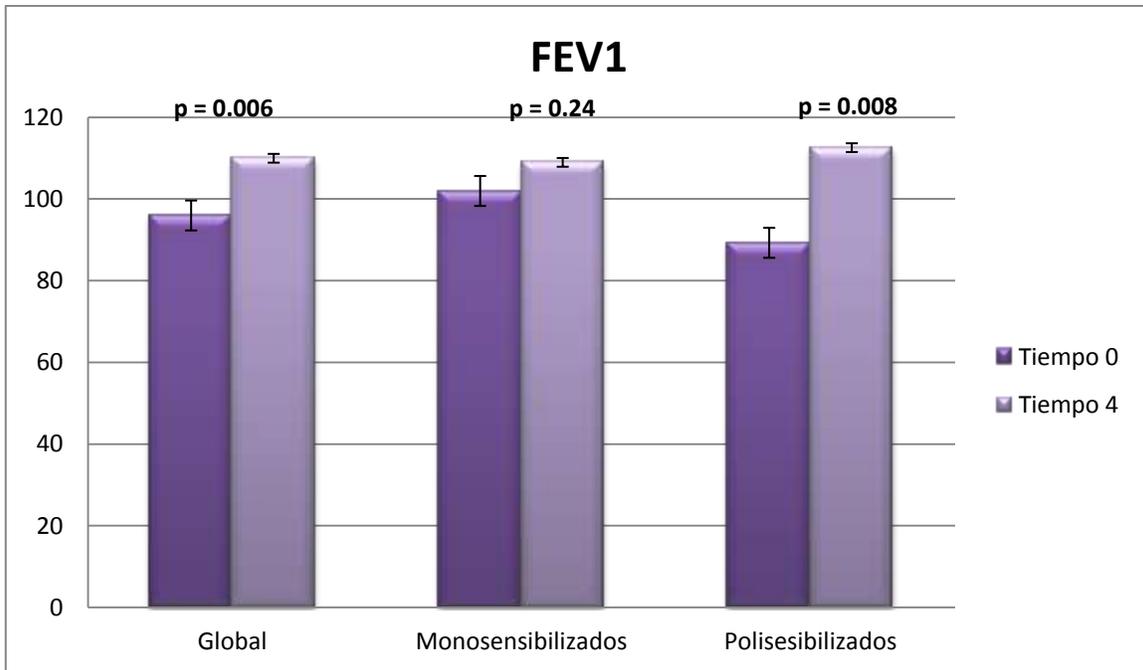
Tabla 6. Resultados de pacientes polisensibilizados

**COMPORTAMIENTO DE LA INMUNOTERAPIA ALERGICA ESPECÍFICA AL
COMPARAR PACIENTES MONOSENSIBILIZADOS VS POLISENSIBILIZADOS**

	Monosensibilizados	Polisensibilizados	<i>p</i>
IgE	735.1	380	0.10
Eosinófilos séricos	446	328	0.193
VEF1	109	112.6	0.949
ACT	25	26	0.003
Dosis de esteroide inhalado	327	340	0.438

Tabla X. Resultados comparativos entre grupo de pacientes monosensibilizados y polisensibilizados a 6 meses de tratamiento.





XV.DISCUSION

El efecto global de la inmunoterapia en el presente estudio es congruente con los consensos reportados en la literatura especializada, ya que existió reducción en la severidad de la sintomatología y demás variables fenotípicamente cuantitativas de la enfermedad.

En lo referente a la IgE y los eosinófilos séricos disminuyen sin que este cambio sea estadísticamente significativo. Adkis ha reportado que la disminución de estos biomarcadores es un efecto tardío de la ITAES que se presenta aproximadamente entre los 6 - 12 meses de iniciado el tratamiento. En nuestro estudio realizamos la medición al inicio y al llegar a la dosis de mantenimiento alrededor de los 5 meses, por lo que

probablemente estemos observando la fase temprana del descenso. Este efecto es más notorio cuando se evalúan los eosinófilos en el grupo de pacientes polisensibilizados. Al evaluar la severidad y duración de la rinitis por clasificación de ARIA no se encuentran modificaciones con respecto a la medición basal, lo que hace suponer que se necesitan otras y mejores herramientas como NRSS (*Nasal Rhinitis Score System*) que ha demostrado gran eficiencia al utilizarse en el seguimiento en pacientes con esta entidad.

Las pruebas de función pulmonar (VEF1) demostraron que existe una mejoría significativa en ambos grupos de estudio, sin embargo el incremento del VEF1 fue mayor en el grupo de pacientes polisensibilizados. No obstante al contrastar esta variable en los dos grupos de estudio no se demostró que este incremento fuera superior.

Cabe mencionar que el VEF1 de los pacientes polisensibilizados se encontraba más deteriorado al inicio del estudio en relación al otro grupo. Probablemente el tener mayor número de estímulos alérgicos inflamatorios (más de 3 alérgenos) convierta esta característica en un factor necesario y suficiente para promover el estado inflamatorio persistente y consecuentemente de mayor gravedad de la vía aérea, el consenso POLISMAIL reporta una mayor severidad en la sintomatología debido a esta causa.

El hallazgo del apartado anterior es consistente con la mejoría del puntaje ACT, el decremento de la dosis de esteroide inhalado y mejoría de la clasificación de GINA. Stelmach ha reportado que existe una reducción de la dosis de esteroide del 50% cuando se utiliza la inmunoterapia durante tres años, en este estudio se demuestra la reducción del 32% de la dosis inicial a solo seis meses, siendo este efecto perceptible por el paciente.

Keles ha descrito la disminución de la dosis de esteroide a partir de los 4 meses con el uso de inmunoterapia subcutánea, sin que este efecto sea reproducible en paciente que únicamente utilizan terapia farmacológica con esteroides, esto probablemente debido a que la ITAES promueve el decremento de la IgE específica y su consecuente cascada de inflamación, con incremento en la IgG4 específica, IFN- γ y TGF- β .²⁹ La adición de todos estos efectos biológicos induce una regulación negativa del estado inflamatorio a nivel bronquial evitando a largo plazo la remodelación de la vía aérea. La intervención temprana en la enfermedad alérgica podría considerarse la estrategia más prometedora para detener la progresión de ésta, la disminución en su gravedad y la prevención del desarrollo de la enfermedad respiratoria.

Para ratificar todos los hallazgos que demuestran a eficacia global de este estudio será necesario evaluar en futuras investigaciones biomarcadores que se han relacionado con eficacia en otros estudios, como niveles de IgE específica contra el alérgeno a evaluar, IgG4 específica, IgA2 específica, eosinófilos en moco nasal, patrón de citocinas Th2, Th1 y Treg.

Bousquet y cols. Reportaron han realizado estudios donde describieron solo mejoría en el grupo monosensibilizado y nulo en polisensibilizados, mismo caso que Ciprandi y cols. los cuales describieron una mayor mejoría clínica en pacientes monosensibilizados comparados con los polisensibilizados sin embargo en nuestro estudio se demuestra que la inmunoterapia es eficaz para los pacientes monosensibilizados y polisensibilizados de igual manera, mostrando una tendencia favorable hacia el segundo grupo.

XVI. CONCLUSION

El presente estudio establece que la inmunoterapia alérgica específica aplicada por vía subcutánea en pacientes con asma y rinitis alérgica polisensibilizados induce mejoría en la sintomatología del asma, reducción en la dosis de esteroide inhalado utilizado, incremento del VEF1, de la misma manera que en los pacientes monosensibilizados.

XVI. BIBLIOGRAFIA

1. Frew A. Allergen immunotherapy, *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: S306-13.
2. Frew A. Injection immunotherapy. *BMJ* 1993;307:919-23.
3. Niederberger V. Allergen-specific immunotherapy. *Immunology Letters* 2009; 122:131–133.
4. Hamilton R. Clinical laboratory assessment of immediate-type Hypersensitivity, *American Academy of Allergy, Asthma & Immunology*. 2010; 125(Suppl 2):S284-96.
5. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *The Lancet*. 1911; 177(4580):1572-1573.
6. Freeman J. Vaccination against hay fever: report of results during the last three years. *The Lancet*. 1914; 183 (4730):1178-1180
7. Uermosi C, et al. Mechanisms of allergen-specific desensitization. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:375-83.
8. Akdis C, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy, *American Academy of Allergy, Asthma & Immunology*. 2010. 137:21-24.
9. Maggi E, Vultaggio A, Matucci A, T-cell responses during allergen-specific immunotherapy T-cell responses during allergen-specific immunotherapy, *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012; 12:1–6.
10. Cezmi A, et al. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy, *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:18-27
11. Bousquet PJ, et al. The Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Statement applied to allergen-specific immunotherapy with inhalant allergens: A Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) article. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:49-56.
12. Bernstein D, Allergen immunotherapy: A practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol* 2011; S1-S55.
13. James L, et al. Allergen specificity of IgG4-expressing B cells in patients with grass pollen allergy undergoing immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012.

14. Calderon A, et al. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis (Review). The Cochrane Collaboration. 2008; 4:1-98.
15. Stelmach I, et al. comparison of the long-term efficacy of 3- and 5-year house dust mite allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012;109(4):274-8
16. Adkinson NF Jr, Eggleston PA, Eney D, et al. A controlled trial of immunotherapy for asthma in allergic children. *N Engl J Med* 1997; 336:324 –331.
17. Alvarez-De la Cuesta E, et al. Immunotherapy with depigmented glutaraldehyde-polymerized extracts: changes in quality of life *Clin Exp Allergy* 2005; 35:572–578.
18. Kim KW, et al. Comparison of Allergic Indices in Monosensitized and Polysensitized Patients with Childhood Asthma *J Korean Med Sci* 2006; 21: 1012-1016.
19. Cox L, Advantages and disadvantages of accelerated immunotherapy schedules *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:432-434.
20. Fernández-Tavora L, et al. Safety evaluation of rapid build-up schedules with IR-standardized allergen extracts for subcutaneous immunotherapy of allergic respiratory diseases, *Expert Opin Drug Saf.* 2011, Vol. 10 (6): 947-955.
21. Ohashi Y, Nakai Y, Murata K. Effect of pretreatment with fexofenadine on the safety of immunotherapy in patients with allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96:600-5
22. Wohrl S, Gamper S, Hemmer W, Heinze G, Stingl G, Kinaciyan T. Premedication with montelukast reduces local reactions of allergen immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol* 2007;144:137-42.
23. Hejjaoui A, Ferrando R, Dhivert H, Michel FB, Bousquet J. Systemic reactions occurring during immunotherapy with standardized pollen extracts. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:925-33, III.
24. Rezvani M, Bernstein D. Anaphylactic Reactions During Immunotherapy *Immunol Allergy Clin N Am* 2007; 27: 295–307.
25. Bernstein D, Epstein T. Systemic Reactions to Subcutaneous Allergen Immunotherapy. *Immunol Allergy Clin N Am* 2011; 31: 241–249.
26. Amin HS, Liss GM, Bernstein D. Evaluation of near-fatal reactions to allergen immunotherapy injections *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:169-75.

27. Sana A, et al. Allergen specific immunotherapy induced multi-organ failure. *Pan African Medical Journal*. 2013; 14: 155-158.
28. Senti G, Graf N, Haug S, Ruedi N, von Moos S, Sonderegger T, et al. Epicutaneous allergen administration as a novel method of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:997-1002.
29. Keles S, et al. An approach Barlan I. A novel approach in allergen-specific immunotherapy: combination of sublingual and subcutaneous routes. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Oct;128(4):808-815.

Anexo. FORMATO DE RECOLECCION DE DATOS

Tesis: "Eficacia de la inmunoterapia subcutánea en pacientes monosensibilizados y polisensibilizados con asma y rinitis alérgica."

I. Nombre. _____

II. Diagnostico. _____

III. Polisensibilizad Monosensibilizad

IV. Alérgeno (s).

V. Tratamiento.

Basal	1er frasco	2do frasco	3er frasco	4to frasco

--	--	--	--	--

VI. Evaluación de asma

Basal. _____

Primer frasco. _____

Segundo frasco. _____

Tercer frasco. _____

Cuarto frasco. _____

VII. Evaluación de la rinitis

Basal. _____

Primer frasco. _____

Segundo frasco. _____

Tercer frasco. _____

Cuarto frasco. _____

VIII. Espirometría

	FEV ₁	FEV ₁ /FVC
Basal.	_____	_____

Primer frasco.	_____	_____
----------------	-------	-------

Segundo frasco. _____ _____

Tercer frasco. _____ _____

Cuarto frasco. _____ _____

IX. Determinación de IgE, eosinófilos séricos.

IgE Sérica. Tiempo cero: _____ Tiempo
cuatro: _____

Eosinófilos séricos. Tiempo cero: _____ Tiempo
cuatro: _____