



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

“Causas de abandono de inmunoterapia subcutánea alérgeno  
específica en pacientes con enfermedad alérgica del Hospital  
Infantil de México Federico Gómez en los últimos 5 años”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

P R E S E N T A:

Dra. Alejandra Paz Rebolledo



TUTORES:  
Dra. Blanca Estela Del Río Navarro  
Dra. Elsy Maureen Navarrete Rodríguez

TUTOR METODOLÓGICO  
Dr. Omar Josué Saucedo Ramírez

CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2017.





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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

“Causas de abandono de inmunoterapia subcutánea alérgeno específica en pacientes con enfermedad alérgica del Hospital Infantil De México Federico Gómez en los últimos 5 años “

PRESENTA:  
**Dra. Alejandra Paz Rebolledo**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA:  
**EN PEDIATRÍA**

Dra. Blanca Estela del Río Navarro  
Jefa de Servicio del Departamento de Alergología e Inmunología Clínica Pediátrica  
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dr. Omar Josué Saucedo Ramírez  
Médico Adscrito al Departamento de Alergología e Inmunología Clínica Pediátrica  
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dra. Elsy Maureen Navarrete Rodríguez  
Médico Adscrito al Departamento de Alergología e Inmunología Clínica Pediátrica  
Hospital Infantil de México Federico Gómez



CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2017.

## *Agradecimientos:*

*A Dios,*

*por siempre guiar mi camino y mis acciones para ayudar a los niños*

*A mi padre:*

*Alfonso*

*Aunque ya no estas físicamente, te llevo conmigo en todo momento*

*A mi madre,*

*Mónica*

*Por su ejemplo, si he llegado hasta aquí es por tu apoyo y amor incondicional*

*A mi hermano*

*Carlos*

*por ser mi compañero de vida y pilar .*

*A mis pacientes*

*por inyectarme esa pasión por lo importante en la vida, son mi motor.*

## ÍNDICE.

	<b>Página.</b>
1. RESUMEN.....	5
2. INTRODUCCIÓN.....	8
3. MARCO TEÓRICO.....	10
4. ANTECEDENTES.....	17
5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	22
6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	23
7. JUSTIFICACIÓN.....	23
8. OBJETIVOS.....	24
8.1 General	
8.2 Específico	
9. MÉTODOS.....	24
10. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	27
11. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	27
12. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES.....	28
13. RESULTADOS FINALES.....	34
14. DISCUSIÓN .....	43
15. CONCLUSIÓN .....	46
16. LIMITACIÓN DEL ESTUDIO.....	48
17. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	48
18. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	49

## RESUMEN

Las enfermedades alérgicas ocupan uno de los primeros lugares entre los motivos de atención médica y hospitalización entre las enfermedades crónicas de los niños y los adolescentes. Su creciente prevalencia (30-40% de la población mundial), impacto socioeconómico, disminución de la calidad de vida, y la morbi-mortalidad que representan, reclaman la adopción de políticas de salud y medicina preventiva más eficaces.

La inmunoterapia alérgeno específica es el único tratamiento dirigido a las causas de hipersensibilidad y no sólo a los síntomas. Dentro de los beneficios clínicos de la inmunoterapia subcutánea se incluyen una reducción en el número y severidad de síntomas alérgicos, del uso de tratamiento sintomático y de las complicaciones, además de que detiene la progresión de la enfermedad alérgica, el desarrollo de nuevas sensibilizaciones, así como el desarrollo de asma. Beneficios que puede persistir 12 años después de una inmunoterapia completa con duración de 3 a 5 años. A pesar de los beneficios ya mencionados, las publicaciones de tasas de adherencia a la inmunoterapia subcutánea varían ampliamente en rangos tan bajos como del 13% y tan altos como 89%. Es difícil comparar las tasas de adherencia a la inmunoterapia subcutánea entre estudios debido a que la definición de adherencia no ha sido estandarizada. El abandono prematuro resulta en un beneficio subóptimo y de menor duración, con aumento en la morbimortalidad así como los costos relacionados.

Las causas de abandono de la inmunoterapia subcutánea reportadas en la literatura son numerosas y varían de acuerdo a la población en estudio. Dentro de dichas causas se encuentran con más frecuencia las siguientes: inconveniente para acudir al centro de salud para la administración de las inyecciones, coexistencia de comorbilidades mal controladas, percepción de tratamiento inefectivo, control satisfactorio con tratamiento sintomático o sin tratamiento, costos inalcanzables, efectos adversos sistémicos y síntomas resueltos antes de terminar un régimen completo. Algunos estudios señalan como las causas más importantes la percepción de falta de eficacia y los costos elevados

Con el fin de crear estrategias encaminadas a mejorar la adherencia a la inmunoterapia subcutánea y aumentar el número de pacientes con enfermedad alérgica que gocen al máximo los beneficio que otorga este tratamiento, se realizó un estudio observacional, transversal, retrospectivo, descriptivo cuyo objetivo general fue describir las causas de abandono de a la inmunoterapia subcutánea en pacientes alérgicos del Hospital Infantil de

México Federico Gómez en los últimos 5 años, mientras que el objetivo específico fue describir las características de los pacientes con enfermedad alérgica asociadas a abandono de la inmunoterapia. Para este estudio se definió abandono como la suspensión de la inmunoterapia subcutánea durante tres meses o más. Para esto se incluyó una población total de 1389 pacientes de la cual se extrajo una muestra representativa de 300 pacientes a estudiar. Para la recolección de datos se analizaron los registros internos del servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Infantil de México Federico Gómez, así como los expedientes de los pacientes.

En dicha población los factores demográficos asociados fueron masculinos con un 60%, escolares 56%, lo cual contrasta con lo descrito sin embargo puede deberse a una menor cooperación por parte del paciente y a mejores prácticas de introducción a la enfermedad y tratamiento que hacen menos frecuente su proporción en adolescentes y en pacientes que no tienen antecedentes familiares de atopia.

Las comorbilidades no son un factor de riesgo abrumador como lo descrito en la literatura, lo y seguramente es por que, el Hospital Infantil de México Federico Gómez, es una Institución de concentración, donde su prevalencia es mayor que en otros centros.

Los efectos adversos que pudiera pensarse que son una causa frecuente de abandono, en nuestra población solo haciendo al 9%, de los que 71% son síntomas bronquiales exacerbados que responden a broncodilatador y solo 1 evento de anafilaxia.

En cambio las primeras tres causas de abandono referidas por los pacientes fueron con un 7.3% mejoría clínica, en segundo lugar la exacerbación de los síntomas con un 6% y en tercer lugar infecciones 5.7%.

Se encontró que una mayor proporción de pacientes en la última fase de inmunoterapia con una percepción de mejoría clínica subjetiva excelente abandonaron en mayor proporción la inmunoterapia con una correlación significativamente estadística con una Chi Cuadrada de Pearson de 52.316 con una  $p= 0.000$ .

La historia de abandono de un régimen de inmunoterapia previa, confieren un riesgo para abandono que llega hasta un 80.7%, por lo que sería pertinente evaluar si son candidatos a esta terapia. Del mismo modo habrá que fomentar la administración de inmunoterapia completa ya que se observó que (78.7%) que no la obtuvieron presentaron abandono prematuro de la inmunoterapia.

Un bajo nivel socioeconómico (78.8%), escolaridad menor a la media superior (75.4%), aunado a lejanía de la residencia con respecto al hospital (59.7%), pueden ser un obstáculo para lograr un adecuado entendimiento de la enfermedad alérgica, así como la importancia y los grandes beneficios que confiere la inmunoterapia significativa a los tres años. De tan manera que los costos implicados en la inmunoterapia subcutánea son completamente compensados a los cuatro años de haber terminado el tratamiento; además de ser el único tratamiento que evita la progresión de la enfermedad alérgica, es lo que debemos inculcar en nuestros pacientes para que con convicción terminen su inmunoterapia.

Es importante recalcar que este estudio demostró, que impartir sesiones informativas sobre las enfermedades alérgicas, así como la naturaleza de la inmunoterapia, los riesgos y beneficios de la misma, así como, su seguridad y eficacia tiene impacto en la susceptibilidad pronostica propia del paciente y con ello mejor apego a su tratamiento.

Este estudio es el primero en su clase en el Hospital Infantil de México Federico Gómez por lo que servirá para encaminar próximas investigaciones causales de manera que se atiendan las necesidades de los pacientes y se disminuyan sus factores de riesgo para el abandono de la inmunoterapia subcutánea.

## INTRODUCCIÓN

La rinitis alérgica es una enfermedad respiratoria crónica definida como inflamación de la mucosa nasal, la cual se caracteriza por estornudos, lagrimeo, purito nasal y ótico, rinorrea anterior y posterior, entre otras manifestaciones. Es la causa más común de rinitis no infecciosa y esta asociada a respuesta inmune medida por IgE contra alérgenos específicos, que típicamente incluyen polvo, pasto, polen, pelo de gato, perro y moho, a los que el paciente se encuentra sensibilizado. Se trata un problema global de salud que afecta a pacientes de todas la etnias, estados socioeconómicos y edades. Su prevalencia se estima en un 40% en países desarrollados.

La rinitis alérgica severa esta asociada a una gran morbilidad, tiene un impacto negativo en la calidad de vida, bienestar emocional, rendimiento escolar y a nivel económico. Los niños con rinitis alérgica mal controlada tienen un riesgo incrementado para desarrollar otro tipo de alergias, pólipos nasales, otitis media, desórdenes del sueño e infecciones de vías aéreas superiores [1].

Por otro lado El asma es una enfermedad respiratoria crónica que se caracteriza por la inflamación de las vías respiratorias inferiores, hiperreactividad, obstrucción, y remodelación. Su compleja patogénesis y los factores que influyen en el asma provocan que existan varios fenotipos y endotipos de esta enfermedad. El asma afecta a unos 300 millones de personas en todo el mundo, lo que representa una causa importante de morbilidad y mortalidad, y un problema importante de salud pública.

La rinitis alérgica y el asma son comorbilidades frecuentes. Ambas enfermedades afectan la mucosa respiratoria, tienen una fisiopatología común y pueden considerarse por lo tanto parte de la misma enfermedad alérgica [2]. Existe evidencia amplia de que la rinitis alérgica en niños comúnmente predice el desarrollo de asma [3].

El manejo de la rinitis alérgica y del asma incluye evitar el alérgeno además de la farmacoterapia que provee alivio sintomático. Sin embargo, algunos pacientes no la toleran y sólo alrededor del 20% tienen un alivio y control parcial de los síntomas sistémicos. En estos pacientes la inmunoterapia es una alternativa terapéutica con la ventaja de que los beneficios clínicos se mantienen después de terminar el tratamiento. Además de tratar los síntomas, existe evidencia de que la inmunoterapia detiene la progresión de la enfermedad, el desarrollo de nuevas sensibilizaciones, así como el desarrollo de asma. Los pacientes que reciben inmunoterapia para rinitis alérgica tiene un riesgo de 3 a 6 veces menor de desarrollar asma [1].

Históricamente la vía de administración de la inmunoterapia ha sido subcutánea. No hay guías explícitas que señalen en qué circunstancias utilizar la vía subcutánea o la sublingual [4]. Cabe mencionar que la vía subcutánea fue la única aprobada por la Food and Drug Administration hasta abril de 2014.

Hace más de 2000 años, Hipócrates describió lo importante que es para los pacientes la adherencia al tratamiento, ya que se encuentra estrechamente ligada al éxito ésta. Por su parte, la no adherencia a la inmunoterapia es tan vieja como el tratamiento mismo, teniéndose por Braun en 1925 el primer reporte, en el cual una paciente tratada con inmunoterapia contra el veneno de abeja suspendió el manejo debido a reacciones adversas locales repetidas [5].

## MARCO TEÓRICO

La inmunoterapia alérgeno específica es la práctica de administrar dosis gradualmente mayores del alérgeno al que el paciente está sensibilizado para reducir la reactividad clínica. Es el único tratamiento dirigido a las causas de hipersensibilidad y no sólo a los síntomas [6]. Se sabe que su uso data de principios del siglo XX, por el trabajo pionero de Noon y Freeman en 1911 [7, 8]. A raíz de esto, fue ampliamente utilizado como tratamiento para la fiebre del heno en Europa y Norte América. Sin embargo, el Comité de Seguridad Farmacológica en el Reino Unido reportó 26 muertes relacionadas con el uso de inmunoterapia de 1957 a 1986 lo cual forzó la implementación de recomendaciones de seguridad, tales como un periodo de observación de dos horas posteriores a la administración del tratamiento. Como consecuencia, se dio una disminución en el uso de la inmunoterapia sólo en el Reino Unido.

En los últimos años, ha mejorado la seguridad y la eficacia con nuevas rutas de administración. Se ha incrementado la evidencia de que la inmunoterapia temprana modifica la historia natural de las enfermedades alérgicas [9].

### *Mecanismo de acción*

#### 1.- Modulación de la respuesta de anticuerpos alérgeno específicos

Se induce un aumento inicial de la IgE, IgG4 e IgA seguida de una disminución gradual de IgE a lo largo de meses o años de tratamiento. El papel de la IgG4 y de la IgA es impedir la activación de basófilos y mastocitos, así como dificultar su presentación a los linfocitos T.

#### 2.- Disminución del reclutamiento y activación de células proinflamatorias

#### 3.- Cambio en el patrón de respuesta de células T alérgeno específicas

La inmunoterapia alérgica crea una tolerancia periférica o anergia de los linfocitos T ya que induce una desviación inmune cambiando la respuesta de Th2 a Th1 [10]. Incrementa la producción linfocitos T reguladores alérgeno específicos, así como de interferón gamma, interleucina 2, interleucina 10 y factor de crecimiento tumoral beta y reduce la actividad Th2 [11].

La inmunoterapia subcutánea tiene efectos sobre los síntomas entre semanas y meses después de su inicio, sin embargo se requieren varios años para que haya un cambio en el sistema inmune y se logre una tolerancia inmunológica dada por una modificación de linfocitos Th2 a Th1 [12].

### *Dosis y duración*

La inmunoterapia convencional incluye inyecciones subcutáneas con incremento gradual semanal de la dosis, a lo que se le llama fase de iniciación, hasta alcanzar una dosis o fase de mantenimiento. Existen esquemas con acortamiento del intervalo entre los incrementos de las dosis, con lo que se alcanza más rápidamente una dosis de mantenimiento, sin embargo el riesgo de reacciones adversas es mayor. El intervalo entre las dosis de mantenimiento se incrementa gradualmente hasta alcanzar 4 a 8 semanas entre una dosis y otra. La duración de la inmunoterapia subcutánea en niños usualmente es de 3 años [13].

### *Edad*

No existen estudios doble ciego aleatorizados placebo controlados de inmunoterapia subcutánea en niños. Un estudio controlado aleatorizado en niños con rinitis alérgica a pasto y polen demostró eficacia después de un seguimiento de 10 años [14]. Otro estudio de casos y controles de 27 pacientes de 6 a 18 años con rinitis alérgica a pasto y polen demostró una mejoría sintomática significativa y menor uso de medicamento comparado con tratamiento médico estándar [15].

Referente a la edad de inicio de inmunoterapia subcutánea, hay pocos estudios con calidad de la evidencia moderada y baja sobre su uso en niños a partir de los dos años de edad; por otro lado en Reino Unido se instaure a partir de los 5 años. La mayoría de estudios con calidad de evidencia alta son en mayores de seis años [16].

### *Indicaciones*

En Reino Unido las indicaciones aprobadas para el uso de inmunoterapia subcutánea en niños mayores de cinco años incluyen rinitis alérgica refractaria a tratamiento farmacológico convencional y alergia severa a veneno de insectos; mientras que en Europa y los Estados Unidos se usa también para asma.

De acuerdo a la mayoría de las guías, la inmunoterapia subcutánea típicamente es una opción de tratamiento para pacientes con alergia respiratoria mediada por IgE moderada a severa en quienes los medicamentos tales como antihistamínicos y glucocorticoides tópicos a dosis moderadas, junto con medidas para control ambiental, proveen un control insuficiente de los síntomas [12].

La Guía Mexicana de Práctica Clínica de Inmunoterapia señala las siguientes características de los pacientes en quienes la inmunoterapia subcutánea está indicada, una vez identificado el alérgeno causal [16]:

- Mal control de síntomas alérgicos con el uso único de medicamentos sintomáticos (opinión consensada de expertos mexicanos).
- Reacciones adversas a medicamentos antialérgicos y antiinflamatorios usados para controlar sus alergias y que desean suspender su uso (opinión consensada de expertos mexicanos).
- En rinitis alérgica, para reducir el uso de antihistamínicos orales y oculares (calidad de evidencia alta).
- En asma persistente moderada para favorecer la disminución del uso de esteroides inhalados (calidad de evidencia alta).
- Rinitis alérgica y asma concomitante (calidad de evidencia moderada).
- Rinitis alérgica estacional con síntomas moderados a graves estacionales (calidad de evidencia moderada).
- En niños con rinitis alérgica para prevenir el desarrollo de asma (calidad de evidencia moderada).
- Cuando no se puede evitar la exposición a alérgenos ambientales (opinión de alergólogos mexicanos y expertos).

Por último, la inmunoterapia subcutánea contra el veneno de insectos está indicada en niños con historia de reacciones severas a veneno de Hymenoptera y una sensibilización documentada con pruebas cutáneas específicas o IgE específica. En niños con reacciones severas iniciales la inmunoterapia subcutánea disminuye significativamente el riesgo de reacciones sistémicas subsecuentes. Los protocolos de desensibilización rápidos son seguros en este tipo de pacientes [17].

## *Reacciones adversas*

El riesgo de reacciones adversas debido a inmunoterapia subcutánea, incluyendo anafilaxia, ha sido reconocido desde el inicio de su uso. Debido a que los pacientes son expuestos a alérgenos a los que se conocen sensibles, las reacciones adversas son esperadas. Es importante que el médico que administra el tratamiento tome precauciones para minimizar las reacciones sistémicas, como una apropiada selección de pacientes, ajuste de dosis y contar con recursos para reanimación inmediata de ser necesaria. La Academia de Alergia e Inmunología Clínica Europea (EAACI por sus siglas en inglés) recomienda por lo menos 30 minutos de observación después de cada inyección [18]. Después de las recomendaciones de 1986 del Comité de Seguridad Farmacológica, no ha habido muertes relacionadas a inmunoterapia en el Reino Unido. El riesgo de muerte por anafilaxia durante la inmunoterapia se estima de 1 en 2.5 millones de inyecciones.

Un grupo de trabajo internacional compuesto por representantes de diversas organizaciones de atención a la salud, dentro de las que se encontraban el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas, así como la Comunidad de Investigación Alergología Clínica de Estados Unidos de América; desarrollaron un sistema de clasificación universal de las reacciones adversas sistémicas secundarias a la inmunoterapia subcutánea. El proyecto final fue discutido en una reunión de la Organización Mundial de Alergología (WAO) en París en enero de 2009.[19]

El uso constante del sistema de clasificación permite una mejor comparación de las reacciones adversas sistémicas en la práctica de inmunoterapia y un mejor enfoque para el tratamiento.

Este sistema de clasificación se compone de 5 grados. Cada uno se basa en el sistema de órganos implicados y la gravedad.

*Grado 1.* Con tan solo un signo o síntoma de los siguientes órganos:

Cutáneo: prurito generalizado, urticaria, enrojecimiento, hipertermia o fiebre.

Angioedema (no laringotraqueal, lingual ni uvular)

Aparato respiratorio superior: tos y rinitis (estornudos, rinorrea, prurito nasal y congestión)

Conjuntival (eritema, prurito o epífora)

Otros como náusea, sabor metálico o cefalea.

*Grado 2.* Signos o síntomas de más de un órgano:

Aparato respiratorio inferior: asma (tos, sibilancias, espiración acortada, menos de 40% de PEF o FEV1 que responde a broncodilatador inhalado).

Gastrointestinal: cólicos abdominales, vómito o diarrea

Otros: cólicos uterinos.

*Grado 3.*

Aparato respiratorio inferior como asma (menos de 40% de PEF o FEV1 que no responde a broncodilatador inhalado) o superior como edema laríngeo, de úvula, acompañado o no de estridor.

*Grado 4.*

Aparato respiratorio inferior: falla respiratoria con o sin pérdida del estado de alerta.

Cardiovascular: hipotensión con o sin pérdida del estado de alerta.

*Grado 5.* Muerte.

### *Contraindicaciones*

La inmunoterapia subcutánea no está recomendada en niños con alergia a veneno de Hymenoptera cuando existen reacciones locales o sistémicas leves sin síntomas respiratorios o cardiovasculares ya que en muchos casos la sensibilidad disminuye al crecer y el riesgo de reacciones severas subsecuentes es bajo [17].

De la misma forma, no está indicada actualmente en el tratamiento de la dermatitis atópica. La mayoría de la evidencia publicada sobre su eficacia se deriva de estudios en los que hubo mejoría de la dermatitis asociada a la inmunoterapia para rinitis alérgica [20].

Por otro lado cabe mencionar que el rol de la inmunoterapia en asma es controversial. En Reino Unido no se usa actualmente en el tratamiento de asma y está contraindicada en pacientes con rinitis alérgica o alergia a veneno de insectos que cursan con asma severa o mal controlada. Esto se debe a que en una revisión de la Academia Americana de Alergología, Asma e Inmunología Clínica (AAAAI), se reportó que 15 de 17 muertes durante la inmunoterapia subcutánea, sucedieron en pacientes con asma [21]. Por su parte, el Comité de Seguridad Farmacológica del Reino Unido identificó el asma mal controlado como un

factor de riesgo para muerte en pacientes sometidos a inmunoterapia subcutánea. Sin embargo una revisión del uso de inmunoterapia para el tratamiento de asma demostró una mejoría significativa en los síntomas y una disminución del uso de medicamentos sintomáticos [22].

Se consideran como contraindicaciones relativas de la inmunoterapia subcutánea, aquellas comorbilidades que reducen la capacidad del paciente a sobrevivir a una reacción anafiláctica, como cardiopatías graves o asma grave mal controlada; o aquellas condiciones médicas que dificultan la reversión de la anafilaxia (por ejemplo: uso de  $\beta$ -bloqueadores en cuyo caso se sugiere en lo posible cambiar de anti-hipertensivo antes de iniciar la inmunoterapia subcutánea) (16). También se incluyen condiciones aún sin evidencia científica en las que la inmunoterapia subcutánea, podría alterar el curso de la enfermedad de base (tales como: cáncer, inmunodeficiencias primarias o secundarias incluyendo SIDA y enfermedades autoinmunes) [23]. Sin embargo, se debe ponderar la relación riesgo/beneficio del uso de la inmunoterapia subcutánea en cada paciente [16].

Existe poca evidencia acerca del uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) con la inmunoterapia subcutánea. Algunos reportes de casos no muestran mayor incidencia de reacciones adversas severas, mientras que en otros casos se ha observado que los IECA pueden exacerbarlas [16].

### *Costo-beneficio*

La rinitis alérgica ocasiona 13.4 millones de visitas médicas y 2 millones de días escolares perdidos en Estados Unidos. Los pacientes con rinitis alérgica gastan aproximadamente 11 mil millones de dólares anuales: 7 mil millones en fármacos prescritos y 4 mil millones en fármacos no prescritos. Por su parte el asma es el padecimiento que más frecuentemente causa hospitalizaciones en niños y días escolares perdidos. Los costos anuales exceden los 6 mil millones de dólares [1].

Como inconvenientes de la inmunoterapia subcutánea se puede mencionar que es costosa e implica adherencia al tratamiento por 3 a 5 años, administración de dosis cada 4 a 6 semanas y traslados al centro de salud para la administración de las inyecciones [24].

Dentro de los beneficios clínicos de la inmunoterapia subcutánea se incluyen una reducción en el número y severidad de síntomas alérgicos, del uso de tratamiento sintomático y de las

complicaciones. Este beneficio puede persistir 12 años después de una inmunoterapia completa con duración de 3 a 5 años [1].

En el aspecto económico, se observa una disminución estable de los gastos relacionados con el uso de medicamentos sintomáticos un año después del inicio de la inmunoterapia y dicha disminución es estadísticamente significativa a los tres años. Finalmente, los costos implicados en la inmunoterapia subcutánea son completamente compensados a los cuatro años de haber terminado el tratamiento [25]. Los pacientes que no completan la inmunoterapia subcutánea tienen costos duplicados por hospitalizaciones comparados con los que sí completaron el tratamiento [26].

Por lo anterior la inmunoterapia subcutánea se considera un tratamiento costo efectivo a mediano y largo plazo.

## **ANTECEDENTES**

### *Adherencia*

Se define como el apego a las indicaciones médicas, lo cual requiere compromiso del paciente; implica no solamente la aceptación y entendimiento de la terapia recomendada, sino también vigilancia del cumplimiento de la misma. Esto puede estar afectado por múltiples factores incluyendo características psicológicas o sociodemográficas; severidad e impacto de la enfermedad alérgica en la calidad de vida personal y de la familia; eficacia, seguridad y complejidad del tratamiento; así como cobertura de los gastos médicos por el sistema de salud [8].

Los pacientes pueden tener como inconveniente, que la inmunoterapia subcutánea deber ser administrada semanal a mensualmente en el consultorio médico, y puede no existir una mejoría clínica en los primeros seis meses de haber iniciado la inmunoterapia subcutánea. Hay que tomar en cuenta que los pacientes a quienes se les ofrece la inmunoterapia subcutánea han estado expuestos a tratamientos fallidos (sintomático y estrategias de control ambiental) por lo que su actitud frente a la efectividad de la inmunoterapia subcutánea puede no ser adecuada [27].

En general, la adherencia del tratamiento de enfermedades crónicas se estima en 50%. La adherencia a la inmunoterapia subcutánea en específico se ha reportado como el porcentaje de pacientes que mantienen el régimen del tratamiento a través de un periodo definido de tiempo. Las publicaciones de tasas de adherencia a la inmunoterapia subcutánea varían ampliamente en rangos tan bajos como del 13% y tan altos como 89%. Es difícil comparar las tasas de adherencia a la inmunoterapia subcutánea entre estudios debido a que la definición de adherencia no ha sido estandarizada. En la literatura, la adherencia a la inmunoterapia se ha descrito como el porcentaje de los medicamentos prescritos por el médico que efectivamente son tomados por el paciente, con un rango entre el 60 y el 80% [12]. Quizá la definición más específica de un curso completo de inmunoterapia subcutánea es la utilizada por Donahue et al [26]: 20 o más inyecciones durante los primeros seis meses de la terapia, 30 o más inyecciones durante el primer año, 31 inyecciones en los siguientes 2.5 años con un mínimo total de 61 inyecciones a través del periodo de 3.5 años.

La falta de adherencia puede ser definida en las siguientes categorías [27]:

- Subóptima: cuando se administran menos dosis que las recomendadas.
- Falla: cuando hay inconsistencia en la aplicación de la de la terapia a través del tiempo.
- No persistente: cuando se abandona la terapia prematuramente.
- Primaria: cuando no se inició el tratamiento.

#### *Características del paciente asociadas a abandono de la inmunoterapia subcutánea*

Existen muchas características que pueden ayudar a identificar a los pacientes con alto riesgo de abandono a la inmunoterapia subcutánea, incluyendo historia de mal apego a otros tratamientos, problemas psicológicos y una percepción negativa de la inmunoterapia [28]. En cuanto a los factores demográficos, Lower et al. [29] identificó al género masculino como un factor predictor positivo para la adherencia en niños. Mientras que Rhodes [21] encontró que pacientes del género masculino de 16 a 25 años eran más propensos a abandonar el tratamiento; por otro lado refirió que las pacientes del género femenino que abandonaron la inmunoterapia lo hicieron más tempranamente y a una edad menor (11 a 15 años). Esto parece estar asociado en ambos géneros a problemas psicológicos (como trastorno de ansiedad) y falta de compromiso con el manejo.

En cuanto a la etnia, los pacientes hispánicos en un estudio fueron más propensos a iniciar la inmunoterapia en comparación con los afroamericanos y los caucásicos, sin embargo tuvieron un riesgo 1.5 veces mayor de abandono. Por su parte los niños caucásicos demostraron tener una tasa de adherencia mayor de forma estadísticamente significativa. Esto se puede explicar por las creencias culturales que afectan el apego a la inmunoterapia subcutánea [30].

Incluso en poblaciones de alto riesgo, donde la adherencia a la inmunoterapia potencialmente puede salvar la vida (por ejemplo zonas endémicas de hormiga *Solenopsis*) la adherencia sigue siendo pobre. Esto queda demostrado en el estudio de Stokes *et al* donde el 71% iniciaron la inmunoterapia posterior a la indicación del alergólogo y sólo el 35% permanecieron adherentes al tratamiento un año después. La severidad de la reacción inicial, la edad, el género, el tipo de régimen no predijeron la adherencia [31].

Mahesh *et al* [28] en un estudio de casos y controles que incluyó un total de 100 pacientes encontró los siguientes factores de riesgo para no adherencia al tratamiento: género femenino (OR 1.5), presencia de conjuntivitis alérgica (OR 8.8), progresión de la enfermedad (OR 2.3), ausencia de historia familiar de atopia (OR 4.6), una percepción negativa del efecto de la inmunoterapia (OR 27.6), continuar con requerimiento de tratamiento sintomático (OR 6.6) y un patrón de pérdida de dosis mayor de 2 inyecciones (OR 13.5). De todos ellos, se encontró

que el factor independiente más importante para el abandono fue la percepción negativa de inutilidad individual de la inmunoterapia subcutánea. Las características de los pacientes que abandonaron la inmunoterapia en el estudio anterior se pueden explicar por lo siguiente:

- La historia familiar de atopia negativa se asoció a un desconocimiento general de la enfermedad alérgica.
- La conjuntivitis alérgica tiene una mala respuesta a la inmunoterapia subcutánea *per se*.
- El continuar con el mismo requerimiento de tratamiento sintomático puede no cumplir con las expectativas del paciente al iniciar la inmunoterapia.

Otro factor importante es el conocimiento de la enfermedad y la expectativa que tiene el paciente acerca del tiempo entre el inicio de la inmunoterapia subcutánea y el alivio de los síntomas, así como el grado de mejoría que se alcanzará. En algunas ocasiones los pacientes tienen una expectativa irreal sobre la rapidez de la mejoría sintomática esperada con la inmunoterapia subcutánea, ya que creen que será similar a la experimentada con los antihistamínicos o los corticoesteroides nasales [12]. En un estudio se encontró que 39% de los pacientes esperan una completa recuperación, 35% alguna mejoría y 16% prevención del desarrollo de nuevas alergias y 10% protección contra el asma. El conocimiento respecto al tiempo de duración de la inmunoterapia subcutánea es malo: 60% desconocen la duración óptima, 21% piensan que dura un año y 8% piensan que es de por vida. Treinta y tres por ciento no están al tanto del riesgo de efectos adversos, 35% consideran que es completamente seguro, 19% reconocen que está asociado a riesgos significativos y 13% que algunas veces está asociado con reacciones adversas

Veintiocho por ciento de los pacientes desconocen el alérgeno específico con el que están siendo tratados, 27% ignoran que la alergia es una enfermedad crónica, 24% no están al tanto de la naturaleza progresiva de la enfermedad alérgica [32].

La historia familiar de atopia manejada con inmunoterapia se asoció con una disminución en la no-adherencia con un odds ratio de 0.31 (IC 95% 0.11-0.88). Otros factores reportados en la literatura que se relacionan con abandono son: ausencia de historia familiar de atopia, pérdida repetida de dosis, continuar con requerimiento de tratamiento sintomático, una percepción negativa de la inmunoterapia o tener conjuntivitis alérgica [33].

De forma importante, Donahue et al encontró que los pacientes con rinitis alérgica y asma concomitantes tienen una mayor probabilidad de terminar la inmunoterapia que aquellos que sólo tienen una de las dos condiciones [26, 29]. Se ha observado también un aumento significativo en la adherencia cuando los pacientes reciben las inyecciones en el consultorio de su médico tratante (89.23%) comparado con aquellos que las recibieron en otro lugar (65.18%) [27].

Un estudio prospectivo pragmático realizado en Madrid tuvo como objetivo determinar si la elección de la ruta de administración por los pacientes modifica la adherencia al tratamiento o no. Se incluyeron a 376 pacientes a quienes se les impartieron sesiones informativas sobre los riesgos y beneficios de cada ruta, esquema, técnicas de aplicación, seguridad y eficacia. A 273 pacientes se les permitió escoger la vía de administración y 103 se incluyeron como grupo de control. Entre los pacientes que escogieron la ruta, 204 (74.7%) escogieron de forma activa pero 69 (25.3%) delegaron la decisión al médico tratante. Después de seis meses, 46 pacientes abandonaron el tratamiento (11% del grupo activo y 21% del grupo control), con una p significativa de 0.02 [34].

#### *Causas de abandono de la inmunoterapia subcutánea*

En uno de los primeros estudios sobre la no adherencia a la inmunoterapia subcutánea se contactó a 217 pacientes que la abandonaron tempranamente (definido como un periodo de 6 meses sin acudir a consulta durante los primeros dos años del tratamiento). Dichos pacientes reportaron como principales causas de abandono el inconveniente de acudir al centro de salud para la administración de las inyecciones (44%), comorbilidades mal controladas (10%), tratamiento inefectivo (8%), control satisfactorio con tratamiento sintomático (7%) y sin tratamiento (7%) [35]. Otras razones comunes incluyen costos inalcanzables, efectos adversos sistémicos, síntomas resueltos antes terminar un régimen completo y días escolares perdidos [23]. Algunos estudios señalan que la percepción de falta de eficacia y los costos elevados representan un 39% de las causas de abandono cada uno [12].

Kiel *et al* [36] en un estudio retrospectivo que incluyó 6486 pacientes que iniciaron inmunoterapia con uno o más alérgenos de 1994 al 2009 encontró que la prescripción por un médico especialista, el uso de un solo alérgeno en la inmunoterapia, un bajo nivel socioeconómico y una edad joven fueron factores predictores independientes para abandono prematuro. En el estudio anteriormente mencionado por Stokes *et al*, la inconveniencia y el miedo parecen ser los impedimentos más significativos para la adherencia [31].

En 2014 un estudio observacional, transversal en un hospital universitario portugués incluyó pacientes que iniciaron inmunoterapia subcutánea durante un periodo cuatro años. Cincuenta y seis paciente se confirmaron como no adherentes al tratamiento. De éstos, el 40% consideraron el costo de la inmunoterapia como el factor más importante de abandono, 19% reportaron otros costos asociados (administración del fármaco y transporte). Cerca del 27% refirieron una mejoría pobre y 20% efectos adversos como causa de abandono. Al menos 7% de los pacientes olvidaron acudir para la administración de la terapia y 5% asumieron que no

entendieron los beneficios o que desconocían la necesidad de continuar con el tratamiento después de la primera aplicación [24].

En cuanto a la vía de administración se ha mencionado que una proporción mayor de pacientes que reciben inmunoterapia sublingual vs subcutánea refieren mala eficacia como razón para el abandono de la misma [1].

### *Áreas de oportunidad*

Se han intentado muchas estrategias a lo largo de los años para maximizar la adherencia a las inmunoterapia subcutánea incluyendo manuales informativos dirigidos a los pacientes, información en línea, llamadas telefónicas para seguimiento, recordatorios por parte del médico, cartas motivaciones, horarios accesibles, ajustes en los protocolos, así como optimización del número de inyecciones. Sin embargo los resultados en cuanto a la mejoría del apego a la inmunoterapia subcutánea han sido inconsistentes [21].

Diversos estudios han demostrado repetidamente que una comunicación efectiva entre el paciente y el médico considerando los deseos del paciente, habilidades y preferencias es de vital importancia para maximizar la adherencia y de esta manera la eficacia de la inmunoterapia [27].

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las enfermedades alérgicas ocupan uno de los primeros lugares entre los motivos de atención médica y hospitalización entre las enfermedades crónicas de los niños y los adolescentes. Su creciente prevalencia (30-40% de la población mundial), impacto socioeconómico, disminución de la calidad de vida, y la morbi-mortalidad que representan, reclaman la adopción de políticas de salud y medicina preventiva más eficaces.

Entre los resultados oficiales del estudio ISAAC, fases I y II en América Latina, se reportó una prevalencia media para asma de 17% y para la rinitis de 16.2% [37]. En México, la prevalencia de rinitis y asma alérgicas ha aumentado considerablemente en las últimas décadas, hasta llegar en algunos estados de la República Mexicana a niveles cercanos al diez por ciento para asma y arriba del quince por ciento para rinitis alérgica [16]. La rinitis alérgica y el asma son enfermedades comórbidas: un alto porcentaje de pacientes con rinitis alérgica (50%) tiene asma, mientras que un 80 a 90% de asmáticos tienen rinitis [37].

En la actualidad el único tratamiento causal y potencialmente modificador de la enfermedad tanto de rinitis como de asma alérgica es la inmunoterapia específica con alérgenos (ITE), tal como es reconocido por la Organización Mundial de la Salud desde la década pasada [35]. Además, en poblaciones endémicas (por ejemplo aquellas expuestas a *Solenopsis* o *Hymenoptera*) la inmunoterapia subcutánea representa un tratamiento que puede salvar la vida.

A pesar de los beneficios ya mencionados, muchas publicaciones a lo largo de los años, han revelado un alto y constante porcentaje de abandono a los programas de inmunoterapia subcutánea antes del tiempo recomendado (12 al 50%). El abandono prematuro resulta en un beneficio subóptimo y de menor duración, con aumento en la morbimortalidad así como los costos relacionados.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

- ¿Cuáles son las causas de abandono de la inmunoterapia subcutánea en pacientes con enfermedad alérgica del Hospital Infantil de México Federico Gómez en los últimos cinco años?
- ¿Cuáles son las características del paciente con enfermedad alérgica asociadas con el abandono a la inmunoterapia subcutánea del Hospital Infantil de México Federico Gómez en los últimos cinco años?

## **JUSTIFICACIÓN**

La adherencia al tratamiento es uno de los factores más importantes relacionados con la eficacia de la inmunoterapia subcutánea alérgeno específica a mediano y largo plazo.

La adherencia deficiente a la inmunoterapia subcutánea puede llevar a sufrimiento innecesario, aumento en la necesidad de atención médica, disminución de la calidad de vida y aumento de costos. Por ejemplo, los pacientes que no completan la inmunoterapia subcutánea tienen costos duplicados por hospitalizaciones y un riesgo mayor de progresión de la enfermedad alérgica, comparados con los que sí la completaron [28].

Claramente, los factores relacionados con la adherencia son extremadamente complejos e involucran al paciente, al médico tratante y al tratamiento por sí mismo [27]. En nuestro país, existe escasa información sobre las causas de abandono a la inmunoterapia subcutánea así como las características de los pacientes asociadas a dicho fenómeno.

Analizar las causas de abandono de la inmunoterapia subcutánea en los pacientes con enfermedad alérgica del Hospital Infantil del México Federico Gómez permitirá implementar estrategias específicas para mejorar la adherencia al tratamiento. Esto tendrá como consecuencia que los pacientes alcancen todos los beneficios inherentes a un régimen completo de inmunoterapia subcutánea (entre ellos, modificación del curso de la enfermedad, detención del progreso a asma, prevención del desarrollo de otras alergias, disminución en la intensidad de los síntomas, menor uso de medicamentos sintomáticos, mejoría de la calidad de vida, disminución de costos y hospitalizaciones).

## OBJETIVOS

- General: describir las causas de abandono de inmunoterapia subcutánea en pacientes con enfermedad alérgica del Hospital Infantil de México Federico Gómez en los últimos cinco años.
- Específico: describir las características de los pacientes con enfermedad alérgica asociadas a abandono de la inmunoterapia subcutánea en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en los últimos cinco años.

## MÉTODOS

En la figura 1 se resume el diseño arquitectónico del estudio.

Diseño del estudio: observacional, transversal, retrospectivo, descriptivo.

Lugar de estudio: Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Periodo: enero de 2010 a diciembre de 2015.

Población de estudio: pacientes con enfermedad alérgica sometidos a inmunoterapia subcutánea en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en los últimos cinco años.

Tamaño de la muestra: el total de pacientes sometidos a inmunoterapia en los últimos 5 años en el Hospital Infantil de México Federico Gómez es de 2652. Con base en esto se utilizó la calculadora para tamaño de muestra para frecuencia en una población del programa OpenEpi (*Copyright (c) 2003, 2008 Andrew G. Dean and Kevin M. Sullivan, Atlanta, GA, USA*) para determinar el número de pacientes a estudiar. Para dicho cálculo se tomo en cuenta una frecuencia anticipada de abandono a la inmunoterapia subcutánea del 50%, descrita en estudios previos [12], un límite de confianza del 5% y un efecto de diseño de 1, por tratarse de una muestra aleatoria, lo cual dio como resultado una muestra de 298 pacientes. A continuación se muestra en la tabla 1 la fórmula utilizada y el cálculo de la muestra en la interfaz del programa OpenEpi.

**Tabla 1. TAMAÑO DE LA MUESTRA PARA LA FRECUENCIA EN UNA POBLACIÓN**

Tamaño de la población (para el factor de corrección de la población finita o rcp)(N):	1389
frecuencia % hipotética del factor del resultado en la población (p):	50%+/-5
Límites de confianza como % de 100 (absoluto+/-%)(d):	5%
Efecto de diseño (para encuestas de grupo-EDFF):	1

**Tamaño muestra (n) para Varios Niveles de Confianza**

<b>Intervalo de Confianza (%)</b>	<b>Tamaño de la Muestra</b>
95%	298
80%	146
90%	224
97%	349
99%	445
99.9%	604
99.99%	720

**Ecuación**

$$\text{Tamaño de la muestra } n = \frac{EDFF \cdot Np(1-p)}{[(d^2/Z^2 - a/2^*(N-1) + p*(1-p)]}$$

*Resultados de Open Epi, versión 3, la calculadora de código abierto SSPropor*

**Criterios de inclusión**

- Pacientes con diagnóstico de enfermedad alérgica sometidos a inmunoterapia alérgeno específica
- Pacientes con alérgeno conocido
- Pacientes que abandonaron la inmunoterapia alérgeno específica, definido como aquellos que suspendieron la inmunoterapia subcutánea durante tres meses o más.
- Pacientes que hayan iniciado la inmunoterapia subcutánea alérgeno específica antes de los 18 años
- Pacientes que ya hayan abandonado previamente un régimen de inmunoterapia subcutánea alérgeno específica
- Pacientes que hayan completado previamente un régimen de inmunoterapia subcutánea alérgeno específica

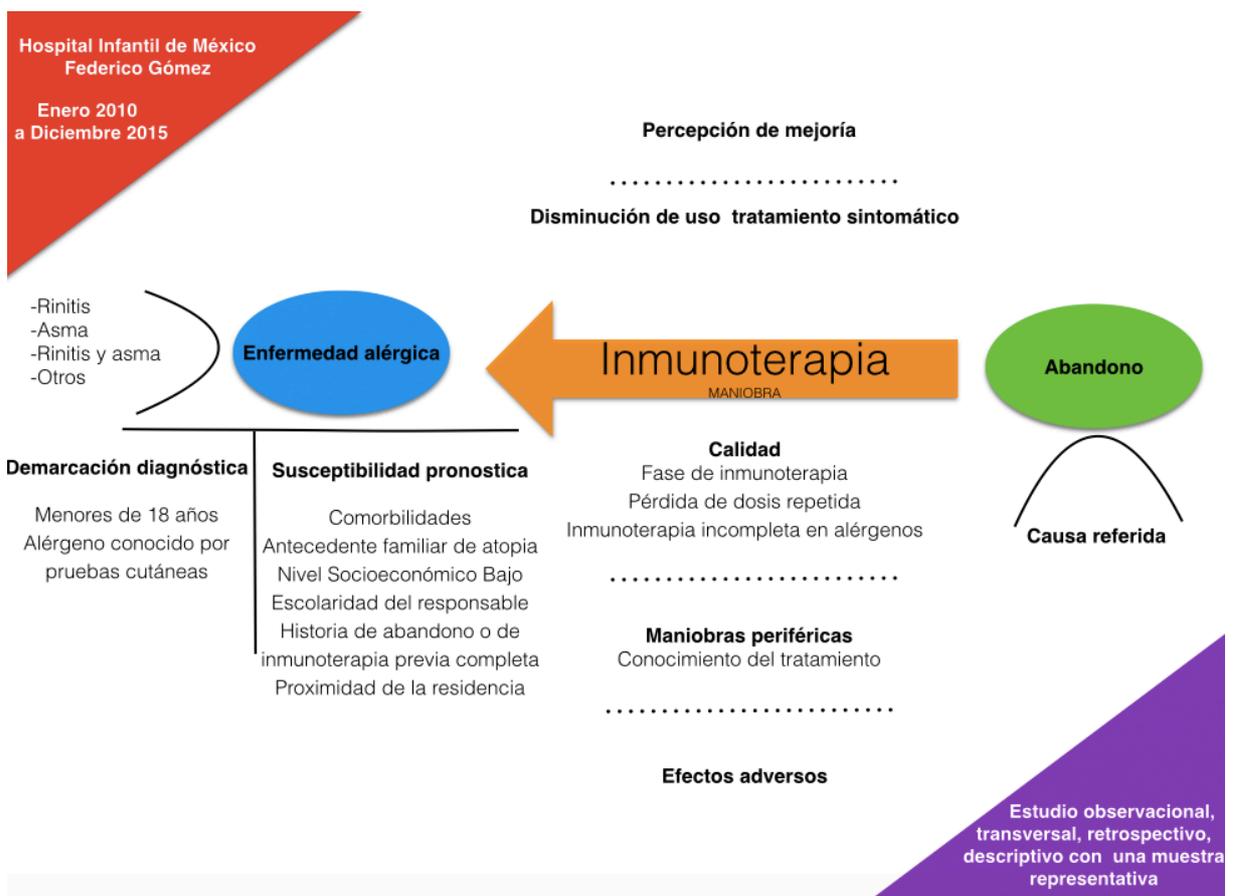
**Criterios de eliminación**

- Expediente incompleto o con datos erróneos

**Proceso de recolección de datos**

- Se evaluó la base de datos y registros internos del servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Infantil de México Federico Gómez, así como los expedientes de los pacientes con enfermedad alérgica sometidos a inmunoterapia subcutánea en los últimos 5 años.

**Figura 1. DISEÑO ARQUITECTÓNICO DEL ESTUDIO**



## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Por tratarse de un estudio observacional descriptivo que emplea métodos de investigación documental retrospectivos y no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en variables fisiológicas, psicológicas y/o sociales de los pacientes que participan en el estudio, se cataloga como una investigación de riesgo mínimo en los que la exposición está determinada por los mismos sujetos de estudio o por circunstancias externas, se considera que no corren algún riesgo ni confiere algún beneficio por lo que se cataloga como una investigación sin riesgo y se puede exceptuarla obtención del consentimiento informado.

## **PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Este análisis permitió describir las causas y las características generales de los pacientes que abandonaron la inmunoterapia subcutánea. Debido a que se trata de un estudio transversal descriptivo y que las variables estudiadas son cualitativas y cuantitativas discretas, se calcularon las siguientes medidas en relación a las variables (tanto causas de abandono como características del paciente asociadas al abandono):

- Distribución de frecuencias (el número de sujetos dentro de cada categoría de la variable). En este caso, el número de pacientes que abandonaron la inmunoterapia subcutánea dentro de cada categoría de la variable).
- Frecuencias relativas (distribución porcentual de las observaciones dentro de las categorías de las variables). En este caso, la distribución porcentual de los pacientes que abandonaron la inmunoterapia dentro de cada categoría de la variable).
- Proporciones.

## VARIABLES

**Variable dependiente:** abandono de la inmunoterapia.

**Variables independientes:** causa de abandono, presencia de efectos adversos, remisión sintomática subjetiva, proximidad de la residencia, disminución del uso de tratamiento sintomático, pérdida repetida de dosis, diagnóstico de enfermedad alérgica, fase de inmunoterapia subcutánea.

**Variables concurrentes:** edad, género, antecedente familiar de atopia, historia de abandono a un esquema de inmunoterapia previo, historia de haber completado un esquema de inmunoterapia subcutánea previo, conocimiento del tratamiento por parte del paciente, nivel socioeconómico bajo, nivel de estudio del responsable del paciente.

**Variables confusoras:** presencia de comorbilidades

**Tabla 2. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES DEPENDIENTES**

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
<b>Abandono de la inmunoterapia subcutánea</b>	Interrupción de la inmunoterapia subcutánea	Suspensión de la inmunoterapia subcutánea durante tres meses o más	Cualitativa nominal dicotómica	Si o no

**Tabla 3. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES INDEPENDIENTES**

<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Escala de medición</b>
<b>Causa de abandono de la inmunoterapia subcutánea</b>	Motivo subjetivo referido por el paciente por el cual discontinua la inmunoterapia subcutánea	Razón referida por el paciente plasmada en el expediente clínico por la que discontinua la inmunoterapia subcutánea incluidas pero no limitadas a: Inconveniencia Efectos adversos No mejoría de síntomas Costos Expectativas no cumplidas Comorbilidades	Cualitativa nominal politémica	Inconveniencia Efectos adversos No mejoría de síntomas Costos Expectativas no cumplidas Comorbilidades Otros
<b>Diagnóstico de enfermedad alérgica</b>	Reacción de hipersensibilidad iniciada por mecanismos inmunológicos (WAO).	Uno o más diagnósticos específicos en un paciente determinados por el servicio de Alergología e Inmunología Clínica del Hospital Infantil de México.	Cualitativa nominal politémica	Asma Rinitis Conjuntivitis Dermatitis A veneno de insectos
<b>Remisión sintomática subjetiva</b>	El estado en que el paciente demuestra mejoría en los signos y síntomas, a tal grado que al ser de tan baja intensidad, ya no interfieren de manera significativa en su calidad de vida	Disminución de la cantidad o intensidad de los síntomas referidos por el paciente, relacionados con la enfermedad alérgica primaria	Cualitativa nominal dicotómica	Si o no
<b>Pérdida repetida de dosis</b>	Falta de administración de dosis prevista en un tratamiento específico	Falta de administración en dos o más ocasiones de la inyección en el curso de la inmunoterapia subcutánea	Cualitativa nominal dicotómica	Si o no

<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Escala de medición</b>
<b>Fase de inmunoterapia subcutánea</b>	Intervalos y dosis en los que son aplicadas las	1. Ascenso o Inicial: administración de dosis con incremento gradual de la concentración del alérgeno. Va del frasco 1 al 4 2. Mantenimiento: repetición de la última dosis alcanzada en la fase de ascenso, generalmente con una frecuencia mensual. A partir del frasco 5	Cualitativa nominal dicotómica	Ascenso o Mantenimiento
<b>Disminución del uso de tratamiento sintomático</b>	Menor requerimiento de tratamiento de los síntomas de una enfermedad (que no toma en cuenta las causas que la provocan)	Menor necesidad de uso o disminución en la dosis de tratamiento sintomático que incluyen pero no se limiten a antihistamínicos, corticoesteroides, y broncodilatadores.	Cualitativa nominal dicotómica	Si o no
<b>Proximidad de residencia</b>	Cercanía del domicilio del paciente con respecto al sitio donde es administrado el tratamiento	Domicilio del paciente en la misma delegación política o delegaciones colindantes (Gustavo A. Madero, Azcapotzalco, Miguel Hidalgo, Venustiano Carranza, Benito Juárez e Iztacalco.	Cualitativa nominal dicotómica	Si o no

WAO: World Allergy Organization. AMAI: Asociación Mexicana de Inteligencia de Mercado y Opinión Pública.

**Tabla 4. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES CONCURRENTES**

<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Escala de medición</b>
<b>Edad</b>	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento	Cantidad de años que ha vivido el paciente desde su nacimiento, dividido en: Preescolar: 2 a 4 años Escolar: 5 a 9 años Adolescente: 10 a 19 años	Cualitativa ordinal	Años
<b>Género</b>	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas	Masculino o femenino	Cualitativa nominal dicotómica	Masculino o femenino
<b>Antecedente familiar de atopia</b>	Historia de enfermedad alérgica en algún familiar	Historia de enfermedad alérgica en algún familiar de primer o segundo grado	Cualitativa nominal dicotómica	Si o no
<b>Pérdida repetida de dosis</b>	Falta de administración de dosis prevista en un tratamiento específico	Falta de administración en dos o más ocasiones de la inyección en el curso de la inmunoterapia subcutánea	Cualitativa nominal dicotómica	Si o no
<b>Nivel socioeconómico o bajo o marginal</b>	Posición o status que obtiene una persona en la sociedad a través de los recursos económicos que posee categorizado como bajo o marginal según la escala de AMAI.	Nivel socioeconómico bajo o marginal definido por el estudio socioeconómico realizado por el servicio de trabajo social del Hospital Infantil de México Federico Gómez con forme al DOF-27.05.13	Cualitativa nominal dicotómica	Si o no

<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Escala de medición</b>
<b>Nulo Nivel de estudios elemental y/o básico del responsable directo</b>	Posición o estatus que obtiene una persona en la sociedad a través de la escolaridad que posee categorizado como ninguno, elemental o básico según la SEP.	Nulo nivel de estudios, elemental o básico, definido por el grado de escolaridad máximo obtenido por el responsable del paciente, obtenido por el servicio de trabajo social del Hospital Infantil de México Federico Gómez y clasificado según la SEP.	Cualitativa nominal dicotómica	Si o no
<b>Conocimiento de la inmunoterapia subcutánea por parte del paciente</b>	Conciencia del paciente de las características distintivas que forman parte de un tratamiento específico.	Entendimiento del paciente sobre la vía de administración, duración, número de dosis, tiempo de alivio sintomático, reacciones adversas y beneficios adicionales de la inmunoterapia subcutánea	Cualitativa nominal dicotómica	Si o no
<b>Historia de abandono de inmunoterapia subcutánea previa</b>	Antecedente de discontinuación por iniciativa del paciente de otros tratamientos instaurados	Antecedente de discontinuación por iniciativa del paciente de un esquema de inmunoterapia subcutánea previa.	Cualitativa nominal dicotómica	Si o no
<b>Historia de inmunoterapia subcutánea previa completa</b>	Antecedente de haber completado un tratamiento previo	Antecedente de haber completado un esquema de inmunoterapia subcutánea previo.	Cualitativa nominal dicotómica	Si o no

WAO: World Allergy Organization. AMAI: Asociación Mexicana de Inteligencia de Mercado y Opinión Pública. DOF: Diario Oficial de la Federación SEP: Secretaría de Educación Pública

**Tabla 5. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES CONFUSORAS**

<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Escala de medición</b>
<b>Presencia de comorbilidades</b>	Presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario	La presencia de una o más enfermedades (no incluidas enfermedades alérgicas) además de la enfermedad o trastorno primario	Cualitativa nominal dicotómica	Si o no

## RESULTADOS FINALES

En el servicio de Alergología e Inmunología Clínica del Hospital Infantil de México Federico Gómez, en el periodo comprendido de enero de 2010 a diciembre del 2015, se aplicó inmunoterapia subcutánea específica, a 2,652 pacientes con enfermedad alérgica, de los cuales 1389, es decir el 52.3%, abandonaron dicho tratamiento.

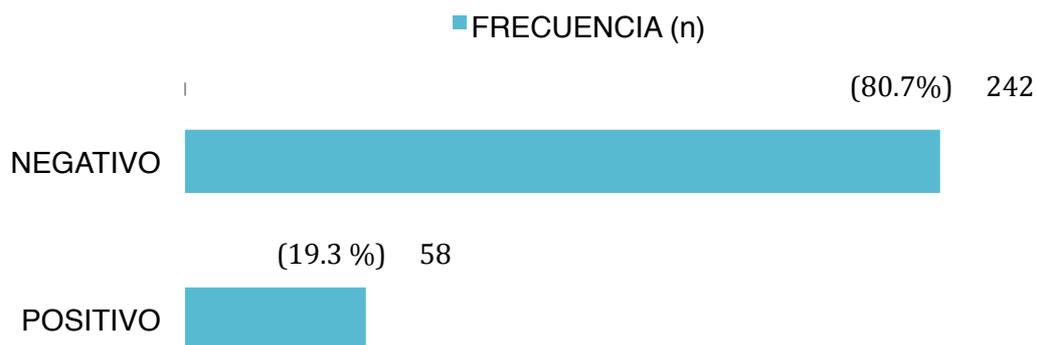
Para este estudio se utilizó una muestra representativa de 300 pacientes, con intervalo de confianza del 95%, tal como se describió anteriormente en la metodología. Los pacientes incluidos tenían enfermedad alérgica, estuvieron expuestos a inmunoterapia subcutánea alérgica específica en el periodo de enero del 2010 a diciembre del 2015 y abandonaron dicho tratamiento. Se revisaron los registros internos del Servicio de Alergología e Inmunología Clínica, así como los expedientes del archivo central del Hospital Infantil de México Federico Gómez, dentro de los cuales se encontró la distribución demográfica que se muestra en la Tabla 6.

**Tabla 6. DISTRIBUCIÓN DEMOGRÁFICA**

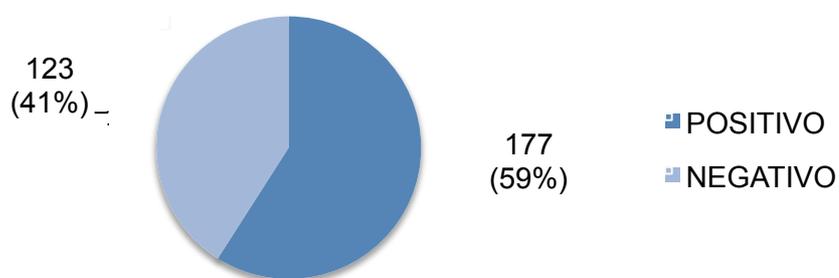
		<b>Frecuencia n (%)</b>
<b>Género</b>	Femenino	120 (40)
	Masculino	180 (60)
<b>Edad de Inicio de Inmunoterapia</b>	Preescolares	70 (23.3)
	Escolares	168 (56)
	Adolescentes	62 (20.7)
<b>Diagnóstico al inicio de la inmunoterapia</b>	Rinitis	45 (15)
	Asma	18 (6)
	Rinitis y Asma	221 (73.6)
	Otros	19 (6.3)

Por otro lado se muestra en las gráficas 1,2 y 3 algunos de los factores de susceptibilidad pronóstica.

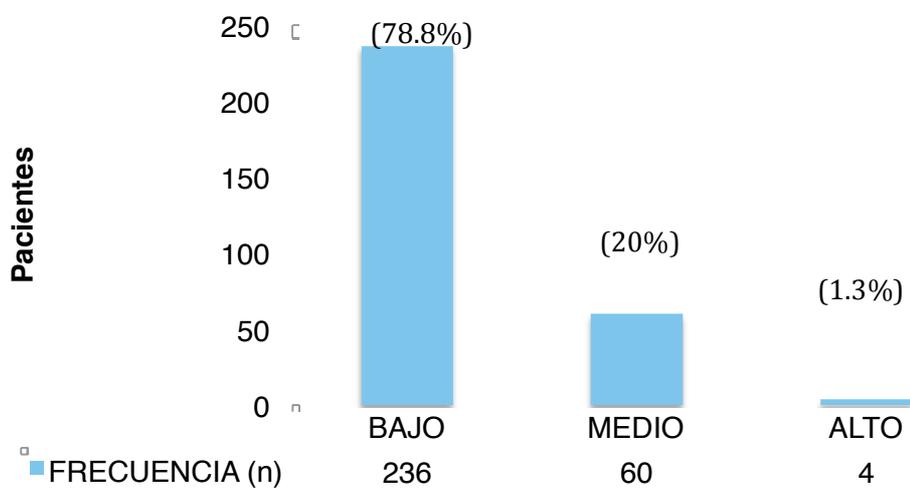
**Gráfica 1. HISTORIA DE ABANDONO A INMUNOTERAPIA**



**Gráfica 2. ANTECEDENTE FAMILIAR DE ATOPIA**



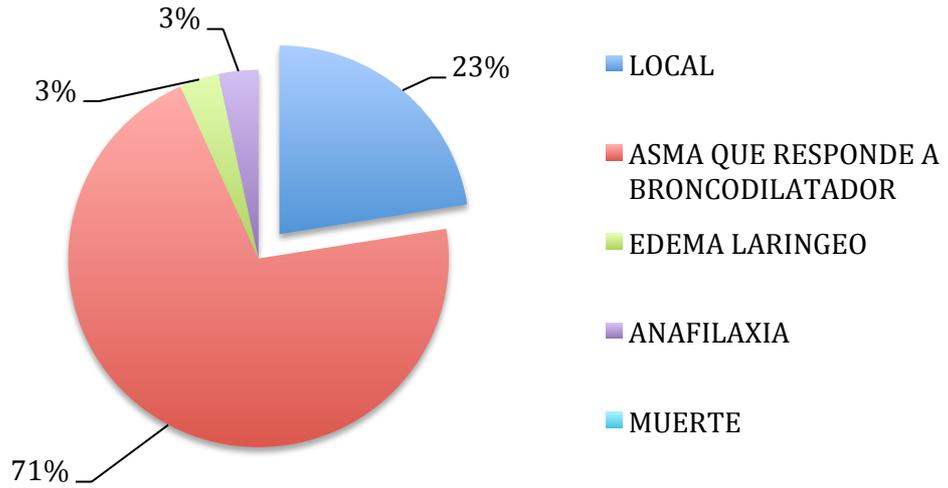
**Gráfica 3. NIVEL SOCIOECONÓMICO**



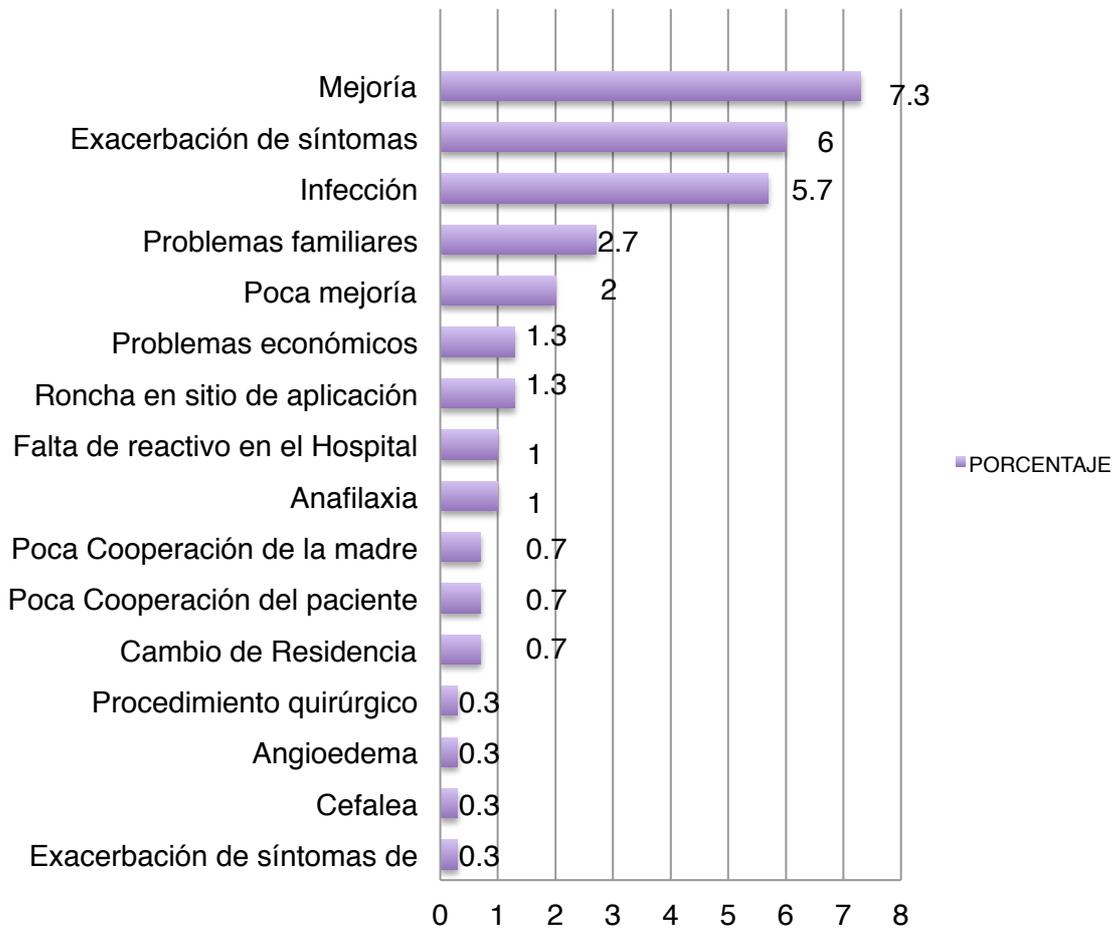
**Tabla 7. CRACTERÍSTICAS DE PACIENTES QUE ABANDONAN LA INMUNOTERAPIA SUBCUTÁNEA**

		<b>Frecuencia n (%)</b>
<b>Nivel de estudios del responsable directo</b>	Ninguno (Analfabeta)	4 (1.3%)
	Elemental (Alfabetizado)	7 (2.3%)
	Básico (Primaria)	47 (15.7)
	Medio (Secundaria)	146 (48.7%)
	Medio-Superior (Preparatoria)	76 (25.3%)
	Superior (Licenciatura)	20 (6.6%)
<b>Proximidad de la residencia</b>	NO	179 (59.7%)
<b>Comorbilidades</b>	SI	145 (48.3%)
<b>Efectos Adversos ala inmunoterapia</b>	SI	27 (9%)
	<b>Ninguno</b> 0 (sin síntomas)	273 (91%)
<b>Disminución del tratamiento sintomático con respecto al previo</b>	NO	62 (20.7%)
<b>Inmunoterapia subcutánea alérgeno especifica Incompleta</b>	SI	236 (78.7%)
<b>Percepción subjetiva de Mejoría</b>	Nada	26 (8.6%)
	Leve	26 (8.7%)
	Moderada	32 (10.7%)
	Excelente	216 (72%)

**Gráfica 4. EFECTOS ADVERSOS DE LA INMUNOTERAPIA**



**Gráfica 5. CAUSA REFERIDA DE ABANDONO DE INMUNOTERAPIA SUBCUTÁNEA**



Donde 205 pacientes no refirieron causa de abandono o perdieron seguimiento, es decir el 68.4% de la población estudiada.

**Tabla 8. Percepción de mejoría de acuerdo a la fase de inmunoterapia**

<b>Percepción subjetiva de mejoría</b>	<b>Ascenso</b>	<b>Mantenimiento</b>
Nada	23 (7.6%)	3 (1%)
Leve	21 (7%)	5 (1.6%)
Moderada	19 (6.3%)	13 (4.3%)
Excelente	65 (21.6%)	151 (50.3%)

Se comparó en una tabla de contingencia, el número de frascos y la fase de inmunoterapia a las que correspondía, con la percepción de mejoría subjetiva, encontrándose una chi-cuadrada de Pearson con una diferencia significativamente estadística con una  $p < 0.0$ , de tal manera que se corroboró que mientras más avanzada se encuentra la fase de aplicación de la inmunoterapia subcutánea específica (entre mayor aplicación de frascos), se obtuvo una mayor mejoría subjetiva por el paciente.

Por otro lado se encontró que en la muestra estudiada de 300 pacientes, se realizaron pruebas cutáneas con 27 diferentes alérgenos, de las cuales 1357 resultaron positivas. Cabe destacar que este último número es mayor que el total de pacientes de la muestra a debido a que existen pacientes con positividad para más de un alérgeno.

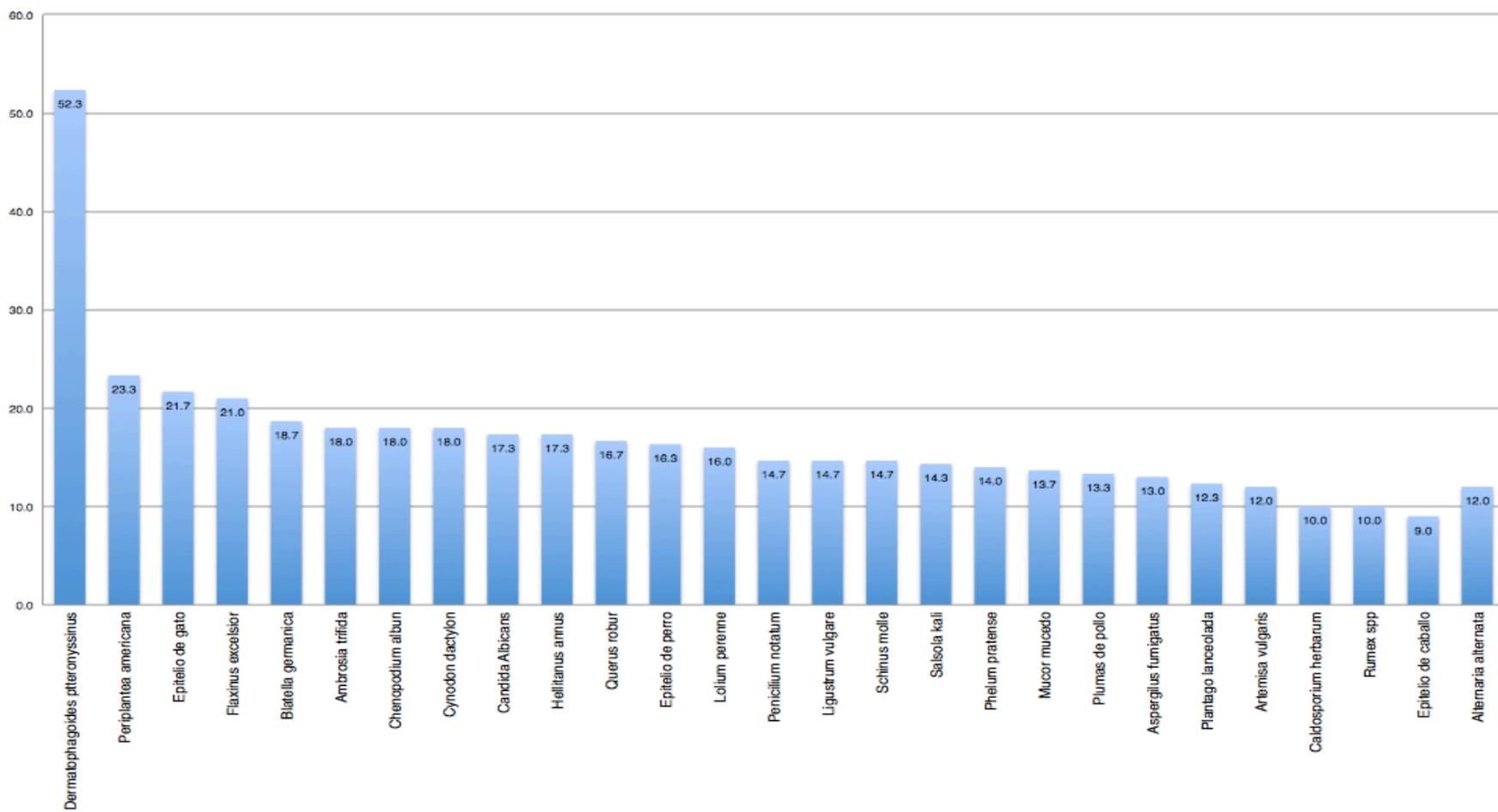
La tabla 1 muestra la positividad para cada alérgeno, reportada en porcentaje y número de pacientes en la población total, mientras que la gráfica 1 correlaciona de manera clara el porcentaje de positividad para cada alérgeno del total de 1375 pruebas cutáneas. La suma de los porcentajes no es igual al 100% debido a que existen pacientes con pruebas positivas para más de un alérgeno como ya se comentó anteriormente.

En la tabla 2 se muestran los alérgenos que fueron aplicados en la inmunoterapia subcutánea de la población de pacientes que abandonaron la inmunoterapia, reportados en porcentaje y número. En la gráfica 2 se correlaciona el porcentaje de aplicación de alérgenos del total que fue de 802 alérgenos. Así mismo la suma de los porcentajes no es igual al 100% debido a que existen pacientes a los que se les aplicó más de un alérgeno.

**Tabla 9. POSITIVIDAD A ALERGENOS ESPECÍFICOS**

<b>Alérgeno</b>	<b>Pacientes n</b>	<b>(%)</b>
Alternaria alternata	36	(88)
Aspegillus fumigatus	39	(13)
Cándida albicans	52	(17.3)
Cladosporium herbarum	30	(10)
Mucor mucedo	41	(13.7)
Penicillum nonatum	44	(14.7)
Epitelio de caballo	27	(9)
Epitelio de gato	65	(21.7)
Epitelio de perro	49	(16.3)
Plumas de pollo	40	(13.3)
Blatella germanica	56	18.7)
Dermatophagoides pteronyssinus	157	(52.3)
Periplaneta americana	70	(23.3)
Ambrosia trifida	54	(18)
Artemisa vulgaris	36	(12)
Chenopodium album	54	(18)
Cynodon dactylin	54	(18)
Farinux excelsior	63	(21)
Helianthus annuus	52	(17.3)
Ligustrum vulgare	44	(14.7)
Lolium perenne	48	(16)
Pheleum pratense	42	(14)
Plantago lanceolata	37	(12.3)
Quercus robur	50	(16.7)
Rumex spp	30	(10)
Salsola kali	43	(14.3)
Schinus molle	44	(14.7)

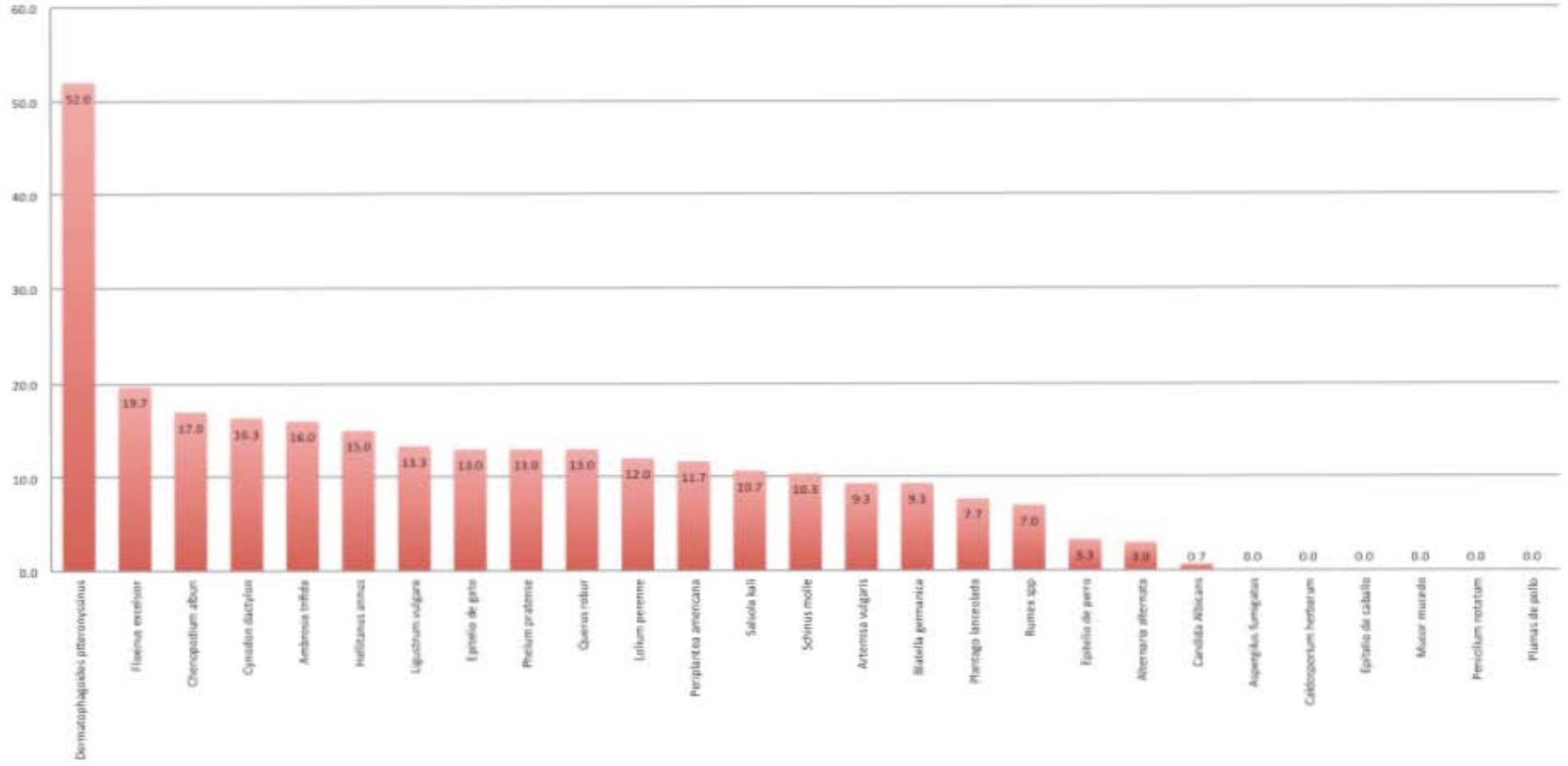
### PORCENTAJE DE POSITIVIDAD ALÉRGENO ESPECÍFICO



**Tabla 10. ALÉRGENOS APLICADOS EN INMUNOTERAPIA**

<b>Alérgeno</b>	<b>Pacientes n</b>	<b>(%)</b>
Alternaria alternata	9	(3)
Aspegillus fumigatus	0	(0)
Cándida albicans	2	(0.7)
Cladosporium herbarum	0	(0)
Mucor mucedo	0	(0)
Penicillum nonatum	0	(0)
Epitelio de caballo	0	(0)
Epitelio de gato	39	(13)
Epitelio de perro	10	(3.3)
Plumas de pollo	0	(0)
Blatella germanica	28	(9.3)
Dermatophagoides pteronyssinus	156	(52)
Periplaneta americana	35	(11.7)
Ambrosia trifida	48	(16)
Artemisa vulgaris	28	(9.3)
Chenopodium album	51	(17)
Cynodon dactylin	49	(16.3)
Farinux excelsior	59	(19.7)
Helianthus annuus	45	(15)
Ligustrum vulgare	40	(13.3)
Lolium perenne	36	(12)
Pheleum pratense	39	(13)
Plantago lanceolata	23	(7.7)
Quercus robur	39	(13)
Rumex spp	21	(7)
Salsola kali	32	(10.7)
Schinus molle	31	(10.3)

GRÁFICA 7. PORCENTAJE DE ALÉRGENOS APLICADOS EN INMUNOTERAPIA



## DISCUSIÓN

Los estudios reportados en la literatura sobre abandono de la inmunoterapia subcutánea alérgeno específica difieren en la definición de abandono como tal. Dichas definiciones incluyen un periodo de 6 meses sin acudir a la consulta durante los primeros dos años de tratamiento [35] y un mínimo de 61 inyecciones recibidas durante un periodo de 3 años y medio [20]. En el presente estudio, se definió como abandono de la inmunoterapia subcutánea la suspensión de dicho tratamiento durante tres meses o más.

Las publicaciones de tasas de adherencia a la inmunoterapia subcutánea varían ampliamente en rangos tan bajos como del 13% y tan altos como 89%.

Para la realización de este estudio se revisaron los registros internos del Departamento de Alergología e Inmunología Clínica, de los pacientes expuestos a inmunoterapia en el periodo de enero del 2010 a diciembre del 2015, donde se encontró que 2652 fueron expuestos, de los cuales se reporta un abandono de 1389 pacientes, lo que corresponde a un 52.3%. Lo anterior junto con lo reportado en la literatura [12] se tomó en cuenta para el cálculo de la muestra de estudio que fue de 300 pacientes para un intervalo de confianza del 95%.

Las causas de abandono de la inmunoterapia subcutánea reportadas en la literatura son numerosas y varían de acuerdo a la población en estudio.

En cuanto a los factores demográficos Lower et al. [29] identificó al género masculino como un factor predictor positivo para la adherencia en niños, lo cual es reiterado por Mahesh *et al* [28] en un estudio de casos y controles que incluyó un total de 100 pacientes encontrando como factor de riesgo para no adherencia al tratamiento: género femenino con un OR 1.5; lo cual no se demostró en nuestra población, ya que el 60% de pacientes que abandonaron la inmunoterapia, son del género masculino, esto puede ser reflejo de que en la muestra estudiada, a pesar de ser aleatorizada, se incluyeron una mayor proporción de pacientes del género masculino.

Por otro lado Rhodes [21] encontró que los pacientes adolescentes de ambos géneros eran más propensos a abandonar el tratamiento, lo cual parece estar asociado a problemas psicológicos propios de la edad y falta de compromiso con el manejo. En nuestra población el grupo etareo con mayor frecuencia de abandono fueron los escolares, lo cual se puede deber a una menor cooperación por parte del paciente para la administración subcutánea de la inmunoterapia, la cual la realiza el responsable del paciente en casa; además de que el curso de instrucción previa a la inmunoterapia puede haber logrado mayor concientización de la

enfermedad alérgica, así como de los beneficios del tratamiento y por lo tanto generar un mayor apego en los adolescentes.

Se ha observado también un aumento significativo en la adherencia cuando los pacientes reciben las inyecciones en el consultorio de su médico tratante (89.23%) comparado con aquellos que las recibieron en otro lugar (65.18%) [27], sin embargo esta opción no es practicada en nuestra Institución.

De forma importante, Donahue et al encontró que los pacientes con rinitis alérgica y asma concomitantes tienen una mayor probabilidad de terminar la inmunoterapia que aquellos que sólo tienen una de las dos condiciones [26, 29]. Sin embargo en nuestro estudio la mayor proporción de pacientes que abandonaron la inmunoterapia padecían rinitis y asma concomitantes, lo que demuestra que estas dos enfermedades comórbidas han aumentado su prevalencia en México, de manera que un alto porcentaje de pacientes con rinitis alérgica (50%) tiene asma, mientras que un 80 a 90% de asmáticos tienen rinitis [37].

La historia familiar de atopia se asoció con una disminución en la no-adherencia con un odds ratio de 0.31 (IC 95% 0.11-0.88) [33] [28], lo cual correlaciona con nuestra población con una frecuencia del 59%, ya que asocia a un desconocimiento general de la enfermedad alérgica, que aunque no es tan significativa como en la literatura, puede revelar una buena educación en el curso que se imparte antes de iniciar la inmunoterapia a padres e hijos en el Hospital Infantil de México en el servicio de Alergología e Inmunología Clínica que solo debe reforzarse para dar mayores resultados.

Un bajo nivel socioeconómico (78.8%), escolaridad menor a la media superior (75.4%), aunado a lejanía de la residencia con respecto al hospital (59.7%), pueden ser un obstáculo para lograr un adecuado entendimiento de la enfermedad alérgica, así como la importancia y los grandes beneficios que confiere la inmunoterapia para priorizar su aplicación, ya previamente descrito [36] [31].

La historia de abandono de un régimen de inmunoterapia previa, confieren un riesgo para abandono descrito ampliamente[28], que en nuestra población asciende a una frecuencia de hasta 80.7%. Sin embargo cabe destacar que la pérdida repetida ni las comorbilidades de dosis no se hallaron como asociadas a mayor abandono en la población de estudio, lo cual contrasta con lo reportado en la literatura con un (OR 13.5) [28] [35].

En nuestra población se observó que 236 (78.7%) pacientes de un total de 300, no recibieron una inmunoterapia completa, es decir, que no contenía el total de alérgenos a los que resultó positivo en las pruebas cutáneas, lo cual es descrito en la literatura por Kiel *et al* [36] en un estudio retrospectivo que incluyó 6486 pacientes de 1994 al 2009, en los que encontró que el uso de un solo alérgeno en la inmunoterapia como un factor predictivo independiente para abandono prematuro.

Otro factor importante es el conocimiento de la enfermedad y la expectativa que tiene el paciente acerca del tiempo entre el inicio de la inmunoterapia subcutánea y el alivio de los síntomas, así como el grado de mejoría que se alcanzará. En algunas ocasiones los pacientes tienen una expectativa irreal sobre la rapidez de la mejoría sintomática esperada con la inmunoterapia subcutánea, ya que creen que será similar a la experimentada con los antihistamínicos o los corticoesteroides nasales [12]. A pesar de esto, en el presente estudio se encontró una correlación significativamente estadística con una Chi Cuadrada de Pearson de 52.316 con una  $p= 0.000$ , entre la percepción de mejoría y el abandono de la inmunoterapia, acentuado en aquellos que se encontraban en fase de mantenimiento, es decir después del frasco 5. Dicho con otras palabras abandonaron mayor proporción de pacientes en la última fase de mantenimiento con una percepción de mejoría excelente, lo cual va de la mano con una percepción de disminución del uso de tratamiento sintomático.

En la literatura los primeros lugares de causas de abandono la ocupan los problemas socioeconómicos, sin embargo en nuestro estudio dentro de las primeras tres causas referidas de abandono por los pacientes y que fueron plasmadas en sus expedientes la más frecuente con 7.3% es la mejoría clínica, en segundo lugar la exacerbación de los síntomas 6% y en tercer lugar infecciones 5.7%.

En 2014 un estudio observacional, transversal en un hospital universitario portugués incluyó pacientes que iniciaron inmunoterapia subcutánea durante un periodo cuatro años. Cincuenta y seis paciente se confirmaron como no adherentes al tratamiento. De éstos, 27% refirieron una mejoría pobre, 16% de nuestra población y 20% efectos adversos como causa de abandono, que en nuestro estudio esta muy por debajo de lo reportado con un 9%, de los que 71% son síntomas bronquiales exacerbados que responden a broncodilatador y solo 1 evento de anafilaxia en la muestra de 300 pacientes.

## CONCLUSIÓN

Las publicaciones de tasas de adherencia a la inmunoterapia subcutánea varían ampliamente en rangos tan bajos como del 13% y tan altos como 89%. En nuestra población, de los pacientes expuestos a inmunoterapia en el periodo de enero del 2010 a diciembre del 2015, se encontró que 2652 fueron expuestos, de los cuales se reporta un abandono de 1389 pacientes, lo que corresponde a un 52.3%. Lo que se tomó en cuenta para el cálculo de la muestra de estudio que fue de 300 pacientes.

En dicha población los factores demográficos asociados fueron masculinos con un 60%, escolares 56%, lo cual contrasta con lo descrito sin embargo puede deberse a una menor cooperación por parte del paciente y a mejores pláticas de introducción a la enfermedad y tratamiento que hacen menos frecuente su proporción en adolescentes y en pacientes que no tienen antecedentes familiares de atopia.

Las comorbilidades no son un factor de riesgo abrumador como lo descrito en la literatura y seguramente es por que, el Hospital Infantil de México Federico Gómez, es una Institución de concentración, donde su prevalencia es mayor que en otros centros.

Los efectos adversos que pudiera pensarse que son una causa frecuente de abandono, en nuestra población solo haciendo al 9%, de los que 71% son síntomas bronquiales exacerbados que responden a broncodilatador y solo 1 evento de anafilaxia.

En cambio las primeras tres causas de abandono referidas por los pacientes fueron con un 7.3% mejoría clínica, en segundo lugar la exacerbación de los síntomas con un 6% y en tercer lugar infecciones 5.7%.

Se encontró una correlación significativamente estadística con una Chi Cuadrada de Pearson de 52.316 con una  $p= 0.000$ , entre la percepción de mejoría y el abandono de la inmunoterapia, es decir abandonaron mayor proporción de pacientes en la ultima fase de inmunoterapia con una percepción de mejoría clínica subjetiva excelente.

La historia de abandono de un régimen de inmunoterapia previa, confieren un riesgo para abandono que llega hasta un 80.7%, por lo que sería pertinente evaluar si son candidatos a esta terapia. Del mismo modo habrá que fomentar la administración de inmunoterapia completa ya que se observó que (78.7%) que no la obtuvieron presentaron abandono prematuro de la inmunoterapia.

Un bajo nivel socioeconómico (78.8%), escolaridad menor a la media superior (75.4%), aunado a lejanía de la residencia con respecto al hospital (59.7%), pueden ser un obstáculo para lograr un adecuado entendimiento de la enfermedad alérgica, así como la importancia y los grandes beneficios que confiere la inmunoterapia que no hay que olvidar que conlleva una disminución estable de los gastos relacionados con el uso de medicamentos sintomáticos un año después del inicio de la inmunoterapia y dicha disminución es estadísticamente significativa a los tres años. De tan manera que los costos implicados en la inmunoterapia subcutánea son completamente compensados a los cuatro años de haber terminado el tratamiento. Los pacientes que no completan la inmunoterapia subcutánea tienen costos duplicados por hospitalizaciones comparados con los que sí completaron el tratamiento y esto a demás de ser el único tratamiento que evita la progresión de la enfermedad alérgica, es lo que debemos inculcar en nuestros pacientes para que con convicción terminen su inmunoterapia.

Es importante recalcar que no solo se demostró si no que es información ya difundida que impartir sesiones informativas sobre las enfermedades alérgicas, así como la naturaleza de la inmunoterapia, los riesgos y beneficios de la misma, así como, su seguridad y eficacia tiene impacto en la susceptibilidad pronostica propia del paciente y con ello mejor apego a su tratamiento.

## LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Se debe considerar en primera instancia que se trata de un estudio observacional, transversal y retrospectivo cuyo diseño por sí mismo no permite una asociación causal entre el fenómeno y las variables en estudio (sesgo de confusión). Por otro lado cabe señalar que los datos utilizados en este estudio se recabaron a partir de registro de datos preexistente del servicio de Alergología e Inmunología Clínica del Hospital Infantil de México Federico Gómez y de la información plasmada en el expediente clínico. Esto puede relacionarse con un sesgo de información ya que los datos no fueron obtenidos directamente de los pacientes ni plasmados por el mismo personal médico.

Por otra parte, el estudio fue realizado en un hospital de tercer nivel cuyos pacientes poseen comorbilidades complejas que por medio de un sesgo de selección y confusión podrían estar relacionadas al aumento del abandono de la inmunoterapia subcutánea. En cuanto a las variables sociodemográficas, al tratarse de un estudio unicéntrico en México Distrito Federal, sólo fue posible incluir pacientes de un grupo étnico similar (hispano). Cabe añadir que dicho grupo étnico por sí mismo ha sido asociado en estudios previos en la literatura con una mayor frecuencia de abandono a la inmunoterapia subcutánea.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

<b>Actividad</b>	<b>Fecha</b>
<b>Revisión de la literatura</b>	<b>Septiembre - octubre 2014</b>
<b>Redacción del protocolo</b>	<b>Noviembre 2014 - febrero 2015</b>
<b>Corrección del protocolo</b>	<b>Marzo - mayo 2015</b>
<b>Recolección de datos</b>	<b>Junio - diciembre 2015</b>
<b>Entrega preliminar de tesis</b>	<b>Agosto 2015</b>
<b>Análisis de datos</b>	<b>Enero 2016</b>
<b>Análisis de resultados y conclusiones</b>	<b>Febrero - mayo 2016</b>
<b>Entrega final de tesis</b>	<b>Junio 2016</b>

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cox, L.S., C. Hankin, and R. Lockey, *Allergy immunotherapy adherence and delivery route: location does not matter*. J Allergy Clin Immunol Pract, 2014. **2**(2): p. 156-60.
2. Fiocchi, A. and A.T. Fox, *Preventing progression of allergic rhinitis: the role of specific immunotherapy*. Arch Dis Child Educ Pract Ed, 2011. **96**(3): p. 91-100.
3. Burgess, J.A., et al., *Childhood allergic rhinitis predicts asthma incidence and persistence to middle age: a longitudinal study*. J Allergy Clin Immunol, 2007. **120**(4): p. 863-9.
4. Dretzke, J., et al., *Subcutaneous and sublingual immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: a systematic review and indirect comparison*. J Allergy Clin Immunol, 2013. **131**(5): p. 1361-6.
5. LIB, B., *Notes on desensitization of a patient hypersensitive to bee stings*, in *South Afr Med Rec*. 1925. p. 408.
6. Bousquet, J., R. Lockey, and H.J. Malling, *Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper*. J Allergy Clin Immunol, 1998. **102**(4 Pt 1): p. 558-62.
7. Noon, L., *Prophylactic inoculation against hay fever*. Int Arch Allergy Appl Immunol, 1953. **4**(4): p. 285-8.
8. Freeman, J., *Vaccination against hay fever and reports of results from the last 3 years*. Lancet, 1914. **1**: p. 1178-80.
9. Committee on Safety of Medicines, *CSM Update: desensitizing vaccines*. BMJ, 1986. **293**: p. 948.
10. Akdis, M. and C.A. Akdis, *Mechanisms of allergen-specific immunotherapy*. J Allergy Clin Immunol, 2007. **119**(4): p. 780-91.
11. Román, A., *Inmunoterapia específica con alérgenos*. Inf Ter Sist Nac Salud, 2008. **32**: p. 39-44.
12. Calderon, M.A., et al., *The effect of a new communication template on anticipated willingness to initiate or resume allergen immunotherapy: an internet-based patient survey*. Allergy Asthma Clin Immunol, 2015. **11**(1): p. 17.
13. Nicola, B., *Allergen immunotherapy in children*. Pediatrics and Child Health, 2008. **18**: p. 239-333.
14. Olaguibel, J.M. and M.J. Alvarez Puebla, *Efficacy of sublingual allergen vaccination for respiratory allergy in children. Conclusions from one meta-analysis*. J Investig Allergol Clin Immunol, 2005. **15**(1): p. 9-16.

15. Penagos, M., et al., *Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials*. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2006. **97**(2): p. 141-8.
16. al., L.-L.D.e., *Guía Mexicana de Práctica Clínica de Inmunoterapia 2011*. *Rev Alergia Mex*, 2011. **58**(1): p. 1-2.
17. Andre, C., et al., *Safety of sublingual-swallow immunotherapy in children and adults*. *Int Arch Allergy Immunol*, 2000. **121**(3): p. 229-34.
18. Bufe, A., et al., *Safety and efficacy in children of an SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy*. *J Allergy Clin Immunol*, 2009. **123**(1): p. 167-173 e7.
19. Cox, L., et al., *Speaking the same language: The World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System*. *J Allergy Clin Immunol*, 2010. **125**(3): p. 569-74, 574 e1-574 e7.
20. Passalacqua, G., et al., *The safety of allergen specific sublingual immunotherapy*. *Curr Drug Saf*, 2007. **2**(2): p. 117-23.
21. Rhodes, B.J., *Patient dropouts before completion of optimal dose, multiple allergen immunotherapy*. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 1999. **82**(3): p. 281-6.
22. Valovirta, E., et al., *Clinical efficacy and safety of sublingual immunotherapy with tree pollen extract in children*. *Allergy*, 2006. **61**(10): p. 1177-83.
23. Senna, G., et al., *Evidence of adherence to allergen-specific immunotherapy*. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2009. **9**(6): p. 544-8.
24. Silva, D., et al., *Costs of treatment affect compliance to specific subcutaneous immunotherapy*. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, 2014. **46**(2): p. 87-94.
25. Reinhold, T., et al., *Influence of subcutaneous specific immunotherapy on drug costs in children suffering from allergic asthma*. *Clin Transl Allergy*, 2013. **3**(1): p. 30.
26. Donahue, J.G., et al., *Utilization and cost of immunotherapy for allergic asthma and rhinitis*. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 1999. **82**(4): p. 339-47.
27. Reisacher, W.R. and J.M. Visaya, *Patient adherence to allergy immunotherapy*. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2013. **21**(3): p. 256-62.
28. Mahesh, P.A., et al., *Factors associated with non-adherence to specific allergen immunotherapy in management of respiratory allergy*. *Indian J Chest Dis Allied Sci*, 2010. **52**(2): p. 91-5.
29. Lower, T., et al., *Compliance with allergen immunotherapy*. *Ann Allergy*, 1993. **70**(6): p. 480-2.
30. Hankin, C.S., et al., *Allergy immunotherapy among Medicaid-enrolled children with allergic rhinitis: patterns of care, resource use, and costs*. *J Allergy Clin Immunol*, 2008. **121**(1): p. 227-32.

31. Stokes, S.C., et al., *Adherence to imported fire ant subcutaneous immunotherapy*. Ann Allergy Asthma Immunol, 2013. **110**(3): p. 165-7.
32. Sade, K., et al., *Knowledge and expectations of patients receiving aeroallergen immunotherapy*. Ann Allergy Asthma Immunol, 2003. **91**(5): p. 444-8.
33. Hankin, C.S. and R.F. Lockey, *Patient characteristics associated with allergen immunotherapy initiation and adherence*. J Allergy Clin Immunol, 2011. **127**(1): p. 46-8, 48 e1-3.
34. Sanchez, J., *Adherence to allergen immunotherapy improves when patients choose the route of administration: Subcutaneous or sublingual*. Allergol Immunopathol (Madr), 2014.
35. Cohn, J.R. and A. Pizzi, *Determinants of patient compliance with allergen immunotherapy*. J Allergy Clin Immunol, 1993. **91**(3): p. 734-7.
36. Kiel, M.A., et al., *Real-life compliance and persistence among users of subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy*. J Allergy Clin Immunol, 2013. **132**(2): p. 353-60 e2.
37. Baena-Cagnani CE, T.A., *Allergic diseases in children in South America*. ACI Internat 2000. **1**: p. 35-38.