



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

FRECUENCIA DE ABANDONO DE INMUNOTERAPIA
ALÉRGICO ESPECÍFICA EN PACIENTES DEL SERVICIO
DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA DEL HOSPITAL
INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA:
DRA. ZITA JIMENA MONTIEL MENDOZA

TUTOR

DR. OMAR JOSÚE SAUCEDO RAMÍREZ

CIUDAD DE MÉXICO, Febrero 2017.



Una firma manuscrita en tinta que parece ser la del tutor, Dr. Omar Josué Saucedo Ramírez.





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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
 FACULTAD DE MEDICINA
 DIVISIÒN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÒN
 SECRETARÌA DE SALUD
 HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÒMEZ

FRECUENCIA DE ABANDONO DE INMUNOTERAPIA
 ALERGENO ESPECÌFICA EN PACIENTES DEL SERVICIO
 DE ALERGIA E INMUNOLOGÌA CLÌNICA DEL HOSPITAL
 INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÒMEZ



[Firma]
 PRESENTA
 Dra. Zifa Jimena Montiel Mendoza

[Firma]
 Dra. Rebeca Gómez Chico Velazco
 Directora de Enseñanza y Desarrollo Académico
 Hospital Infantil de México Federico Gómez

[Firma]
 Dr. Omar Josue Saucedo Ramirez
 Departamento de Alergología e Inmunología Clínica Pediátrica
 Hospital Infantil de México Federico Gómez

[Firma]
 Dra. Blanca Estela del Rio Navarro
 Departamento de Alergología e Inmunología Clínica Pediátrica
 Hospital Infantil de México Federico Gómez

[Firma]
 Dra. Elsy Maureen Navarrete Rodriguez
 Departamento de Alergología e Inmunología Clínica Pediátrica
 Hospital Infantil de México Federico Gómez

CIUDAD DE MÉXICO, Febrero 2017.

La presente tesis la dedico a mi familia, que con su apoyo y amor, hicieron de mí una persona tenaz y dedicada a su profesión.

A mis maestros del Hospital Infantil de México, que me enseñaron el compromiso diario que se adquiere con la niñez.

y a los niños mexicanos, que día a día fueron un libro abierto del cual aprender.

ÍNDICE

ÍNDICE	4
ANTECEDENTES	5
MARCO TEÓRICO.....	7
CONCEPTOS.....	7
RINITIS ALÉRGICA	11
ASMA.....	15
DIAGNÓSTICO DE ALERGIAS BASADO EN COMPONENTES	21
INMUNOTERAPIA ALÉRGENO ESPECÍFICA: ÚNICO TRATAMIENTO ETIOLÓGICO	23
TIPOS DE INMUNOTERAPIA ALÉRGENO ESPECÍFICA.....	24
COMPARACIÓN EN EL USO DE INMUNOTERAPIA SUBLINGUAL Y SUBCÚTANEA.....	27
TRATAMIENTO CON INMUNOTERAPIA ALÉRGENO ESPECÍFICA	28
REACCIONES ADVERSAS A INMUNOTERAPIA ALÉRGENO ESPECÍFICA.....	30
INMUNOTERAPIA ALÉRGENO-ESPECÍFICA: UN TRATAMIENTO BASADO EN LA EVIDENCIA DE LA ALERGIA	32
ABANDONO A LA INMUNOTERAPIA ALÉRGENO ESPECÍFICA.....	34
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	36
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	37
JUSTIFICACIÓN.....	37
OBJETIVOS DE ESTUDIO.....	38
METODOLOGÍA DE ESTUDIO.....	38
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	38
CRITERIOS DE SELECCIÓN	40
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN O ELIMINACIÓN	40
OPERALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.....	40
CONSIDERACIONES ÉTICAS	45
PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	45
RESULTADOS.....	47
DISCUSIÓN.....	56
CONCLUSIÓN	59
LIMITACIÓN DEL ESTUDIO	62
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	63
BIBLIOGRAFÍA.....	64
ANEXOS	70

ANTECEDENTES

Las enfermedades alérgicas, como el asma y la rinitis, son un problema de salud de importancia en todos los países y con una tendencia global al aumento en su prevalencia así como ha aumentado la preocupación por la considerable carga de estas enfermedades en la sociedad. (1-3,5)

Con la finalidad de conocer la prevalencia de diferentes enfermedades alérgicas en la infancia, se creó un protocolo de investigación internacional denominado: Estudio Internacional sobre Asma y Alergias en la Infancia (The International Study of Asthma and Allergies in Childhood, por sus siglas en inglés, ISAAC) constituye una investigación epidemiológica en todo el mundo de las tres enfermedades alérgicas más frecuentes en la población infantil: asma, rinitis alérgica y eccema atópico, mediante una metodología común, desarrollada en tres fases. En la fase I se midió la prevalencia de los síntomas en la población de referencia, constituida por los niños de 6 a 7 y de 13 a 14 años de edad, respectivamente. En la fase II se realizaron pruebas diagnósticas y en la fase III se volvió a determinar la prevalencia de los síntomas alérgicos para estimar la tendencia temporal después de cinco años. (1-3,5,7)

Para asma según ISAAC 2009, la prevalencia global en niños de 6-7 años es de 11.5% y de 13-14 años es de 14.1%. En México (8 ciudades) la prevalencia en 13-14 años de 8.7% y de 6-7 años del 8%. (4-6)

Para rinitis alérgica según ISAAC 2009, en los niños de 6-7 años de edad pertenecientes a los centros participantes de América Latina en la fase III del estudio ISAAC, la prevalencia fue del 40% para Argentina, 35.8% para Brasil, 38.1% para Chile, 34.4% para Costa Rica, 20.8% para Cuernavaca-México, 28.6% para David-Panamá, 80.6% para Asunción-Paraguay, 34.1% para Lima-Perú, 24.6% para Montevideo-Uruguay. (2,7)

Esta tendencia se ha podido documentar a nivel mundial, posicionando a las patologías alérgicas entre las primeras causas de morbilidad con un gran impacto en la salud pública. Hasta la actualidad el único tratamiento causal de rinitis y asma alérgicas es la inmunoterapia específica con alérgenos (ITE), tal como es reconocido por la Organización Mundial de la Salud desde la década pasada. (3,7)

La inmunoterapia específica es considerada un tratamiento efectivo, tras 100 años de su instauración con un nivel de evidencia clase A, consiste en la administración, por vía subcutánea o sublingual, del alérgeno identificado como causa de la enfermedad, con la finalidad de conseguir que tras el contacto natural posterior con el alérgeno, no se presenten los síntomas clínicos que el paciente tenía y por tanto, se consiga la tolerancia a la exposición al mismo modificando la respuesta inmunitaria (inmunomodulación) (3)

En años recientes, se han generado más evidencias de los cambios inmunológicos y la eficacia de la inmunoterapia con alérgenos, además de que la estandarización de alérgenos y los nuevos péptidos son una realidad inminente para la práctica clínica. (1-3, 5,7)

ANTECEDENTES HISTÓRICOS DE LA INMUNOTERAPIA ALÉRGENO ESPECÍFICA

Hace cien años Leonard Noon demostró que la inyección subcutánea con extractos de pólenes de pastos en pacientes con rinitis alérgica, producía desensibilización efectiva, ya que disminuía los síntomas y la respuesta alérgica después del reto conjuntival con los mismos extractos; tras la muerte de Noon por tuberculosis en 1911, John Freeman continuó investigando diversos esquemas de inmunoterapia. Otras investigaciones trascendentes han documentado los mecanismos de acción de la inmunoterapia y la respuesta alérgica. Prausnitz y Kustner demostraron la transferencia de la sensibilidad inmediata mediante “reaginas” del suero de donadores; en tanto Cooke, demostró que la inmunidad adquirida con la inmunoterapia se relacionaba al efecto de anticuerpos “bloqueadores” de la respuesta alérgica. (4,6,9,12)

El primer ensayo clínico controlado sobre la eficacia de la inmunoterapia con pólenes, fue publicado en 1954. En los años cincuenta del siglo XX, en la Revista Alergia México aparecía el primer artículo sobre inmunoterapia perlingual con resultados benéficos. En los años sesentas, simultáneamente Ishizaka y Johansson, descubrieron que el efecto “reagínico” se debía a una nueva clase de inmunoglobulina: la IgE.(1,3, 5, 7)

En 1968 se demostró la eficacia a largo plazo de la inmunoterapia en niños y pocos años después se demostró la eficacia de la inmunoterapia con veneno de abeja, comparada con extracto de cuerpo total; en 1980 se descubrió la actividad supresora alérgeno-específica de los linfocitos T como efecto de la inmunoterapia. Dos años después, se describió el incremento inicial y la posterior disminución de IgE alérgeno-específica en el curso de la inmunoterapia; el primer ensayo clínico doble ciego de inmunoterapia sublingual con ácaros del polvo casero fue publicado en 1986 y, desde entonces, se emplea como otra modalidad de tratamiento. En años recientes, se han generado más evidencias de los cambios inmunológicos y la eficacia de la inmunoterapia con alérgenos, además de que la estandarización de alérgenos y los nuevos péptidos son una realidad inminente para la práctica clínica. (4,7,9,10-12)

MARCO TEÓRICO

CONCEPTOS

Rinitis

Inflamación de la mucosa que reviste la nariz, que se distingue por uno o más de los siguientes síntomas: estornudo, prurito, rinorrea y obstrucción nasal. La rinitis frecuentemente se acompaña de síntomas que afectan las estructuras cercanas, como los ojos, los oídos, los senos paranasales y la garganta.(6-8)

Rinitis alérgica

Inflamación crónica de la mucosa nasal que resulta de alguna reacción de hipersensibilidad mediada inmunológicamente por IgE, con la subsiguiente liberación de mediadores inflamatorios, activación y reclutamiento celular en respuesta a la exposición a ciertos alérgenos (polen, moho, epitelio de animales o ácaros del polvo). (6)

Sinusitis

Inflamación de la mucosa que reviste los senos paranasales, secundaria a procesos infecciosos o no infecciosos, caracterizada por descarga nasal (anterior o posterior, que puede ser hialina o mucopurulenta), halitosis, tos persistente, obstrucción nasal, dolor o presión facial, cefalea y alteraciones olfatorias. (6-8)

Atopia

Tendencia personal o familiar de producir anticuerpos IgE en respuesta a bajas dosis de alérgenos, habitualmente proteínas, expresando síntomas típicos de asma, rinoconjuntivitis o eccema. (6)

Alérgeno

Una persona puede estar en contacto con numerosas partículas, potencialmente alergénicas (pasto, pólenes, polvo); pero existe siempre la probabilidad de que ninguna de ellas desencadene los síntomas y signos de la hipersensibilidad tipo I. Pues sólo *aquella partícula que desencadene las reacciones de hipersensibilidad tipo I en una persona se considera como "alérgeno"*. (6-8)

Respuesta del sistema inmune a un estímulo externo

Respecto de la alergia y la inmunología se puede decir que: *Cuando un estímulo desencadena cierto número de señales de peligro, el sistema inmune debe responder solamente con la fuerza necesaria para contrarrestar el número de señales de peligro existentes.* (6-8)

En caso de que el sistema inmune no tenga una respuesta proporcional al estímulo, entonces se pueden generar dos tipos de enfermedades:

1. Cuando la respuesta del sistema inmune no es proporcional sino escasa, la manifestación clínica consistirá en una inmunodeficiencia.
2. Cuando la respuesta inmune no es proporcional sino excesiva, la manifestación clínica consistirá en una hipersensibilidad (7,9,10)

Respuesta alérgica

Cuando un individuo atópico se expone por primera vez a un alérgeno, las células presentadoras de antígeno lo captan, procesan y lo presentan a los linfocitos T CD4+ vírgenes (Th0), los cuales se diferencian principalmente hacia el perfil Th2. (7-10)

Estas células secretan las citocinas IL- 4 e IL-13 que inducen el cambio de anticuerpos hacia el isotipo IgE, que se unen a los receptores de alta afinidad (FcεRI) sobre los mastocitos y basófilos, sensibilizándoles. En posterior exposición el alérgeno o sus productos, se unen a la IgE sobre la membrana de estas células y se produce el entrecruzamiento de los FcεRI, lo que provoca su degranulación y la liberación de histamina, prostaglandinas, leucotrienos, quimiocinas y otras citocinas que participan conjuntamente para generar la reacción alérgica de fase inmediata; además de las células Th2, en respuesta al alérgeno el individuo atópico genera linfocitos T CD4+ de los subtipos Th1, T reguladores (Treg) y Th17. Los Treg juegan un papel importante como supresores de la respuesta alérgica al inducir tolerancia periférica. Por otra parte, parece que las células Th17 pueden aumentar la respuesta inflamatoria al alérgeno.(8,13-16)

La IgE también se une al FcεRI, expresado sobre las células dendríticas y monocitos, y al receptor de baja afinidad FcεRII (CD23) sobre la superficie de los linfocitos B, lo que permite captar el alérgeno y presentar sus péptidos antigénicos a las células Th2, que pueden mediar la reacción alérgica de fase tardía, caracterizada por la infiltración de linfocitos Th2 y eosinófilos, formación de edema, eritema y otros síntomas. En el pulmón, esta reacción se manifiesta por estrechamiento de las vías aéreas e hipersecreción de moco. (8-13,16)

Respuesta inmune excesiva (hipersensibilidad)

Se puede definir así a las reacciones de hipersensibilidad como las que ocurren después del contacto con partículas o estímulos que desencadenan señales de peligro, pero que activan de forma inapropiada y excesiva a uno o más de los mecanismos inmunológicos, sean éstos demostrables o no, y que generalmente dan lugar a daño tisular; en cuanto a las reacciones alérgicas (alergia), clásicamente se consideran como un subtipo de las reacciones de hipersensibilidad, es decir, son las reacciones de hipersensibilidad mediadas por la inmunoglobulina E (IgE). (8-13,16)

Reacciones de hipersensibilidad

Los medicamentos son partículas pequeñas que también pueden causar reacciones de hipersensibilidad, pero no se les puede denominar alérgenos, ya que frecuentemente actúan mediante el mecanismo de hipersensibilidad tipo IV (un medicamento se denomina alérgeno sólo cuando se demuestra que activa el mecanismo de hipersensibilidad tipo I); en ocasiones, los síntomas de hipersensibilidad no son desencadenados por partículas, sino por agentes físicos (traumatismos, frío, calor, ejercicio) o químicos (agua, sudor). A pesar de la importancia que se le ha dado a la IgE en el mecanismo de hipersensibilidad tipo I, las manifestaciones clínicas de este mecanismo se deben a la activación de las células degranulantes (mastocitos, eosinófilos, basófilos). De esta manera, es evidente que puede haber casos en los que las células degranulantes también se activen por mecanismos inmunológicos no dependientes de la IgE. (8-12, 15,18)

Gell y Coombs (1963) clasificaron las reacciones de hipersensibilidad en cuatro tipos, las tres primeras categorías responden a reacciones de hipersensibilidad mediada por inmunoglobulinas, y la última corresponde a reacciones de hipersensibilidad mediada por los linfocitos T. (8-12, 15,19)

Se sabe ahora que todas las reacciones de hipersensibilidad de la clasificación de Gell y Coombs están mediadas por los linfocitos T, pero los mecanismos efectores predominantes, en cada uno de los subgrupos, son diferentes. (8,10-13)

CLASIFICACIÓN DE GELL-COOMBS (Fig. 1)

RINITIS ALÉRGICA

La afección nasal y de los senos paranasales son enfermedades con alta prevalencia en la edad pediátrica que deterioran significativamente la calidad de vida de los pacientes. Su diagnóstico y tratamiento aún generan controversia, pues suelen superponerse diferentes factores desencadenantes, como agentes infecciosos, alérgicos y ambientales; debido a que la inflamación de los senos paranasales (sinusitis) es precedida, en la mayoría de los casos, por inflamación de la mucosa de la cavidad nasal (rinitis), es frecuente utilizar el término “rinosinusitis”. (9,14,18)

El predominio de enfermedades alérgicas se ha elevado considerablemente en los últimos 20 a 30 años, con el efecto de que ahora se les considera una carga importante dentro de las sociedades occidentales. Los síntomas principales de alergia en niños pequeños son dermatitis (eccema), alteraciones gastrointestinales y sibilancias, mientras que en los niños mayores predominan el asma, la rinitis y la conjuntivitis. Es importante establecer el diagnóstico y tratamiento adecuados de la rinitis alérgica, porque su impacto se refleja en la calidad de vida y en el padecimiento de otras comorbilidades, como el asma.(10, 13, 15, 20)

PREVALENCIA DE RINITIS ALÉRGICA A NIVEL MUNDIAL Y EN MÉXICO

Según ISAAC 2009 (31) la prevalencia global media de los síntomas de rinitis actualmente fue de 14,6 % para los niños de edad de 13 a 14 años (rango de 1,0 a 45 %); e observó variación en la prevalencia de síntomas de rinitis graves entre los centros (rango 0,0 a 5,1 %) y regiones (rango 0,4 % en Europa occidental hasta el 2,3% en África). La prevalencia más alta se observa principalmente en países de medianos y bajos ingresos, especialmente en África y América Latina. La co- morbilidad con el asma y el eczema varió de 1,6 % en el subcontinente indio hasta el 4,7 % en América del Norte.

Para niños de 6 a 7 años de edad, la prevalencia media de síntomas de rinitis fue del 8,5 %, y las grandes variaciones en la prevalencia de los síntomas también se observaron entre los países de África, América del Norte y Oceanía. (41,43)

La rinitis alérgica y el asma son enfermedades comorbidas: un alto porcentaje de pacientes con rinitis (20-40%) tiene asma, mientras que 30 a 50% de los casos con asma tiene rinitis. Se ha sugerido que el tratamiento óptimo de la rinitis puede prevenir o retrasar la aparición del asma y disminuir la enfermedad existente. La prevalencia de rinitis alérgica incluye síntomas de rinitis en 8.5% de los pacientes escolares de todo el mundo. En México la prevalencia general de rinitis en pacientes escolares es de 11.6%, sobre todo en el Distrito Federal (17.2%), Villahermosa (13.9%) y Mérida (13.5%). Mientras que la prevalencia global de síntomas de rinitis en el mismo grupo es de 30.3%, principalmente en el Distrito Federal (centro: 46% y norte: 42%), Villahermosa (32.4%) y Mérida (38.8%). En adolescentes de todo el mundo se estimó la prevalencia de síntomas de rinitis en 12 meses de 14.6%, más alta en África (18%) y América Latina (17.3%), y baja en el norte y este de Europa (9.2%). (31, 33)

En México la prevalencia general de rinitis en adolescentes es de 15.4%, sobre todo en Mexicali (28.1%), Villahermosa (17.7%), Mérida (15.7%) y Distrito Federal (centro 14.7%). La prevalencia global de síntomas de rinitis en adolescentes es de 30.3%. En México fue más alta en Mexicali (41.3%), Mérida (39.7%), Villahermosa (39.5%) y Distrito Federal (centro 35.3%, norte 29.5%) (1-6, 32)

FISIOPATOLOGÍA DE RINITIS ALÉRGICA

Reacciones de fase temprana

Las manifestaciones clínicas de la rinitis alérgica corresponden a una reacción de hipersensibilidad tipo I. (31)

Al principio, cuando un paciente sensibilizado se pone en contacto con el alérgeno correspondiente, la IgE específica lo capta y forma un complejo que se une a los receptores de alta afinidad de las células cebadas y de los basófilos, donde se explica en forma didáctica la secuencia de la liberación de mediadores preformados, mediadores secundarios derivados del ácido araquidónico y citocinas. En la fase temprana la liberación de histamina y otros mediadores provocan el estornudo, prurito nasal y rinorrea. Las fibras nerviosas del sistema parasimpático secretan acetilcolina, sustancia que estimula la actividad glandular. Las cininas son potentes vasodilatadores que originan edema y dolor local. (31, 33, 36-38)

Reacciones de fase tardía

Se manifiesta 3 a 12 horas después de la exposición al alérgeno. Se distingue por acumulación de células inflamatorias en la mucosa nasal, que desde el punto de vista clínico se caracteriza por congestión nasal. Al inicio aumenta la concentración periférica de neutrófilos, eosinófilos y linfocitos T, y después de 96 horas sólo persiste la eosinofilia y linfocitosis. (31, 37,38-40)

Las citocinas secretadas por los linfocitos Th2 mantienen y amplifican el fenómeno inflamatorio en la vía respiratoria. La IL-5 estimula la acumulación de eosinófilos y su activación, e inhibe la apoptosis. La IL-4 e IL-13 estimulan la secreción de RANTES, eotaxina, cofactor proteínico de membrana y el factor quimiotáctico de los eosinófilos en los fibroblastos. Estas células tienen receptores para IgE, que al activarse promueve la degradación de la membrana plasmática con la subsiguiente síntesis de leucotrienos y prostaglandinas. Los leucotrienos atraen eosinófilos al sitio de la inflamación, facilitan la permeabilidad capilar, aumentan el edema y la secreción de las glándulas mucosas, y potencian la acción de las cininas. (11, 37, 38-40)

Los radicales libres de oxígeno producidos por los eosinófilos, como el anión superóxido y el peróxido de hidrógeno, dañan el epitelio y promueven la reacción inflamatoria intensa, que provoca la hiperactividad nasal distintiva a través de la secreción de diversas sustancias por las células implicadas en la reacción inflamatoria, principalmente la proteína básica mayor, proteína catiónica, peroxidasa y neurotoxina de los eosinófilos. Estas proteínas dañan el epitelio de la vía respiratoria e incrementan su actividad al exponer las fibras nerviosas locales por la destrucción del epitelio protector; además, la producción de endopeptidasa neutral se interrumpe y, debido a que los neuropéptidos secretados por las fibras nerviosas no pueden degradarse, el efecto inflamatorio se prolonga de manera indefinida. La infiltración de diferentes células, primordialmente de los eosinófilos y de diversas citocinas, provoca la obstrucción nasal. (12-14, 20)

CLASIFICACIÓN DE RINITIS ALÉRGICA

Según la Iniciativa de Rinitis Alérgica y su Impacto en el Asma (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma, ARIA), desarrollada en conjunto con la Organización Mundial de la Salud (OMS), la clasificación se basa en la intensidad de los síntomas (leve, moderada-grave), tiempo de manifestación (intermitente, persistente) y calidad de vida de los pacientes. (13, 15) (*Fig. 3*).

DIAGNÓSTICO DE RINITIS ALÉRGICA

La historia clínica y la exploración física (el rascado frecuente de la nariz “saludo alérgico” o las gesticulaciones faciales para aliviar el prurito nasal, los círculos periorbitales oscuros llamados “ojeras alérgicas” indican estasis venosa y linfática crónica en esa región, secundaria al edema crónico de la vía aérea, manifestaciones de otras enfermedades alérgicas, como asma, dermatitis atópica o alergia a alimentos) son la piedra angular para el diagnóstico de rinitis alérgica; aunado a esto, en la práctica pediátrica serían útiles la determinación de IgE sérica total y la biometría hemática para valorar la concentración de eosinófilos (la cuenta de más de 500 eosinófilos totales es sugerente de enfermedad alérgica, siempre y cuando se descarten otras causas de eosinofilia como parasitosis. (9, 17, 19, 27)

El antecedente familiar aporta datos importantes de la enfermedad alérgica. Estudios prospectivos han demostrado que si un familiar en primer grado (padre, madre o hermano) padece alergia, existe posibilidad de 40 a 60% de que su hijo sea alérgico. Si ambos padres son alérgicos, la posibilidad de padecer alguna enfermedad alérgica se incrementa entre 60 y 80%. (9-12, 17, 20)

Los pacientes preescolares padecen frecuentemente alergia relacionada con alérgenos intradomiciliarios, como ácaros del polvo, mohos y epitelios de animales; la alergia a pólenes requiere, por lo menos, dos temporadas de exposición para inducir los síntomas relacionados. En escolares, la alergia al polen es común, aunque puede ocurrir más tempranamente. La alergia a alimentos es una causa poco común de rinitis alérgica; no obstante, puede haber reactividad nasal con algún alimento, como los síntomas producidos por anafilaxia. Además de los alérgenos, existen sustancias irritantes que incrementan el proceso inflamatorio en la vía aérea. Es importante interrogar acerca de tabaquismo pasivo, contacto con humo de leña o carbón, gases relacionados con el uso de estufas, vapores de cloro en albercas, pinturas, solventes, insecticidas, perfumes, aromatizantes, polvos derivados de la construcción u otras sustancias volátiles cercanas. La mucosa nasal se explora mediante rinoscopia anterior, cuyos hallazgos más importantes son inflamación, coloración rosa-pálido y puentes de secreción hialina. Sin embargo, esta apariencia característica puede reemplazarse por otra menos clásica, como una mucosa que parece estar sana, en ocasiones eritematosa, con secreciones espesas, algunas veces amarillentas o verdosas. (9, 17, 20-23)

ASMA

PREVALENCIA DE ASMA A NIVEL MUNDIAL Y MÉXICO

Hace una década, había pocos datos sobre la prevalencia del asma de desarrollo los países. Recientemente, el Estudio Internacional de Asma y Alergias en la Infancia (ISAAC), (31) usando una metodología estandarizada sencilla y barata, ha proporcionado valiosos datos sobre la prevalencia de los síntomas de asma infantil, rinoconjuntivitis y

eczema para la comparación internacional de países con diferentes contextos socio-económicos.

Se reveló marcada variaciones geográficas en la prevalencia de los síntomas de asma, incluso dentro grupos similares genéticamente. Estos resultados sugieren fuertemente que los factores ambientales son los responsables. En la fase Tres del Estudio Internacional de Asma y Alergias en la Infancia (ISAAC), utilizando la misma metodología que la fase uno y llevado a cabo alrededor de la vuelta del siglo, se comprometió a examinar las tendencias temporales de la prevalencia de los síntomas de asma y proporcionar información completa sobre cómo la prevalencia de estos síntomas varían en todo el mundo. La mayoría de estos nuevos centros eran de los países en desarrollo de América Latina, Europa del Este y África. (31, 33, 36)

La última encuesta del ISAAC encontró que alrededor del 14% de niños en el mundo eran propensos a haber tenido síntomas de asma en el último año y, sobre todo, la prevalencia de asma infantil varía ampliamente entre los países. Estas conclusiones fueron resultado de la encuesta pionera de ISAAC con una muestra representativa de 798 685 niños de 13-14 años en 233 centros en 97 países. (Un grupo de menor edad de los niños 6-7 años, también se estudió por ISAAC y los resultados fueron generalmente similares a los niños mayores). (31, 33, 36, 39)

El grupo de edad 6-7 años con 388 811 participantes son procedentes de 144 centros en 61 países. La prevalencia global media para sibilancias recientes fue de 11,5% (6,8% en el subcontinente Índico al 21,7% en Oceanía). En cuanto a la prevalencia de eventos con sibilancias en los 12 meses previos, el grupo de adolescentes muestra una prevalencia alta (> 20 %) en América Latina y en Australia y Asia, Europa, América del Norte, así como Sudáfrica. La prevalencia más baja (< 5 %) se observó en el subcontinente indio, Asia - Pacífico, Oriente Mediterráneo y Norte y Este de Europa. La carga del asma, medida por la discapacidad y la muerte prematura, es mayor en los niños que se acercan a la adolescencia (10-14 años) y los ancianos (edades 75-79). (31, 33, 36-38, 40)

En cuanto a lactantes se encuentra el Estudio Internacional sobre Sibilancias en lactantes (EISL), el cual es multicéntrico. Los datos incluyen a 30.093 niños en 17 centros: 25.030 en 12 centros en América Latina y 5063 de 5 centros en Europa publicados en 2010. Las sibilancias en el primer año de vida, se definen como tener tres o más episodios de sibilancias durante ese tiempo, que son frecuentes y graves. EISL encontró que 32,2% de los lactantes tienen 7 o más episodios (32,3% en América Latina y el 31,8% en Europa); 71% informó de las visitas al servicio de urgencias debido a las sibilancias (74% en América Latina y 55% en Europa); y el 26,8% amerita admisión hospitalaria (28,4% en América Latina y el 14,2% en Europa). En general, estas cifras implican una alta carga de los costos de salud para los países y los padres en términos de uso de los servicios de salud y medicamentos (2, 36, 38, 40)

Considerando las cifras oficiales de asma en México, la incidencia promedio en los últimos cinco años fue mucho mayor en Tabasco y Yucatán (7.78 ± 0.92 y 7.75 ± 0.15 por 1,000 habitantes, respectivamente) que en Tlaxcala y Puebla (0.50 ± 0.02 y 1.02 ± 0.07 por 1,000 habitantes, respectivamente). (2, 36, 38, 40)

FISIOPATOLOGÍA DE ASMA

Asma es una enfermedad multifactorial (etiología, características morfológicas, cambios funcionales y manifestaciones clínicas), en la cual existe una interacción entre el sistema inmunológico y el sistema nervioso autónomo. Sin embargo, la definición más completa es la que toma en cuenta tanto el punto de vista funcional como el celular, es por eso que la definición que mejor se adapta es la propuesta por la Iniciativa Global para el Asma (GINA 2015), que propone al asma como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas, en la cual muchas células y productos celulares juegan un papel importante. La inflamación crónica produce un incremento en la reactividad de la vía aérea y episodios recurrentes de sibilancias, dificultad respiratoria, tiraje intercostal, tos y opresión torácica, especialmente en la noche y en la mañana. (7-9, 17, 23)

Estos episodios se asocian con obstrucción del flujo aéreo, reversible espontáneamente o con tratamiento. La inflamación también causa un aumento en la respuesta bronquial a una gran variedad de estímulos. Así entonces, en todos los casos se hace énfasis de que el asma es una alteración inflamatoria crónica de las vías aéreas, que puede asociarse en forma aguda o crónica con limitación del flujo aéreo como resultado de broncoconstricción, edema, secreción mucosa, inflamación y, en algunos pacientes, remodelación de las vías aéreas. La remodelación de la vía aérea corresponde a aquellos cambios estructurales caracterizados por engrosamiento de la lámina reticular con depósitos de fibrina subepitelial y perivascular, hiperplasia de las glándulas mucosas, músculo liso y vascular. El engrosamiento de la pared bronquial y su mayor rigidez, la disminución del área de sección transversal y el acortamiento de la vía aérea (por la disposición en doble hélice del músculo), determina la pérdida de la función pulmonar. Este mayor grosor y rigidez de la vía aérea condiciona en parte la hiperreactividad bronquial (HRB) inespecífica. (7-9, 17, 23, 25)

CLASIFICACIÓN DEL ASMA DE ACUERDO A GRAVEDAD

Se ha subdividido el asma crónica en: leve intermitente, leve persistente, moderada persistente y grave persistente. La ventaja de este tipo de clasificación es que de manera práctica permite iniciar tratamiento basado en la gravedad y establecer, posteriormente, un plan de tratamiento de acuerdo al control y estabilización de síntomas. Ha sido propuesta por el Programa Nacional de Educación para Asma (NAEPP). Así, la gravedad de los pacientes con asma puede clasificarse en uno de estos cuatro escalones antes del tratamiento y durante la vigilancia de éste. Si el control de asma se mantiene, el grado de asma se reclasifica y se instala otro manejo de acuerdo a la intensidad. Otra forma para clasificar el asma es con base a los parámetros de función pulmonar que se correlacionan con obstrucción de la vía aérea, así, con base al grado de obstrucción obtenido mediante el VEF1 ó el PEF se cataloga la intensidad del asma. (8, 38, 40-43)

SÍNTOMAS CLÍNICOS DE ASMA

a) *Tos*. Es el síntoma más frecuente y persistente, suele ser seca e irritativa al inicio para volverse posteriormente productiva, se presenta durante el día, de predominio nocturno, o ambas, y usualmente se incrementa con el ejercicio, al exponerse a irritantes ambientales o alérgenos. (8, 38, 40-43)

b) *Sibilancias*. La presencia de sibilancias es uno de los síntomas más característicos pero no indispensables para hacer diagnóstico de asma. Además, es importante recordar que existen otras entidades que pueden ocasionar sibilancias, por lo que es importante hacer diagnóstico diferencial. (8, 38, 40-43)

c) *Disnea*. Se presenta de forma episódica y variable, normalmente está relacionada con la intensidad del cuadro y acompaña al resto de los síntomas. Usualmente se presenta en forma tardía y es un indicador de gravedad. En ocasiones se acompaña de dolor u opresión torácica que acompañan a la sensación de falta de aire. (8, 38, 40-43)

DIAGNÓSTICO DE ASMA

El diagnóstico del asma es clínico, los estudios de laboratorio y gabinete sirven para descartar entidades agregadas o complicaciones, y buscar posibles causas. Se realiza es la biometría hemática para buscar eosinofilia (Eosinófilos $>600/\text{mm}^3$), sugestiva de un proceso alérgico, también ocasionada por parásitos que invaden los tejidos, algunos fármacos, causas autoinmunes, endocrinopatías y malignidad. (14,40-43)

La determinación de IgE puede ser útil, pues altas concentraciones de IgE total están comúnmente presentes en enfermedades alérgicas; sin embargo, es inespecífica y no es un indicador de asma. La búsqueda de IgE específica a alérgenos de ambiente o alimentos es de utilidad en los casos de asma alérgica. El método que más se utiliza son las pruebas cutáneas por Prick, aunque la sensibilización a aero alérgenos se presenta entre el primero y tercer año de vida, no establecen diagnóstico de asma, pero sí confirman el factor alérgico e identifica a los alérgenos responsables de los síntomas. (14, 40-43)

Como apoyo diagnóstico radiografía anteroposterior y lateral de tórax, si el paciente está asintomático puede estar normal, mientras que en crisis hay datos de atrapamiento de aire (abatimiento de diafragma, incremento en el diámetro anteroposterior, horizontalización de los arcos costales). Las pruebas de función pulmonar sirven como medición objetiva, ya que pueden demostrar la existencia de una alteración anatómica o funcional. Sin embargo, este tipo de pruebas sólo se realizan comúnmente en niños mayores de cinco años. La reversibilidad es la capacidad de la vía aérea de mejorar el flujo aéreo después de usar un broncodilatador, es decir, es el porcentaje de cambio que existe entre el VEF1 ó PEF pre broncodilatador y post broncodilatador. Éste es un parámetro importante para establecer el diagnóstico de asma. Las anomalías de la función pulmonar se pueden dividir en restrictivas u obstructivas, los defectos restrictivos se asocian con padecimientos del parénquima pulmonar o limitación del movimiento de la caja torácica, mientras que el patrón obstructivo se debe a una dificultad para el paso del flujo del aire a través de la tráquea y los bronquios, como es el caso del broncoespasmo, pérdida del tejido de sostén y edema de la pared bronquial. (15, 44-47)

La espirometría es un estudio completo que mide volúmenes y capacidades pulmonares, que reflejan la función pulmonar del paciente, si la reversibilidad del VEF1 es de 12%, se considera un dato sugestivo de asma, pero el cambio debe ser igual o mayor de 15% para que sea significativo. La espirometría también valora el índice de Tiffaneau (FEV1/CVF), el cual refleja un patrón obstructivo cuando es menor a 90%. (15, 44-47)

Pruebas de reto: *Ejercicio*. La broncoconstricción puede diagnosticarse empleando diferentes ejercicios: pruebas de carrera libre, bicicleta fija y correr sobre banda sinfín, los cuales han sido estandarizados. O uso de una banda sinfín motorizada calculando la función pulmonar antes e inmediatamente después de la prueba de ejercicio, y a los 3, 6, 10, 15 y 20 min. La medición del VEF1 es el parámetro más utilizado, una caída de 10 a 15% indica el diagnóstico. *Fármacos*. Se usan agentes como la metacolina, histamina, solución hipertónica y la exposición al aire frío para inducir hiperreactividad. (15, 44-47)

DIAGNÓSTICO DE ALERGIAS BASADO EN COMPONENTES

Desde 1999, se sugirió que un diagnóstico más apropiado de las alergias sería el que identificara las moléculas comprometidas en la respuesta alérgica y que se podría hacer mediante el uso de alérgenos purificados, nativos o recombinantes, lo que se llamó diagnóstico basado en los componentes (*component-resolved diagnostics*). De esta forma, se permitiría identificar los alérgenos contra los cuales cada paciente presenta una respuesta IgE y definir su perfil de sensibilización. Este tipo de diagnóstico permitiría establecer una inmunoterapia basada en componentes, en la cual se administrarían a cada paciente sólo los alérgenos contra los que se encuentra sensibilizado, evitando así el desarrollo de nuevas sensibilizaciones. (42-45, 47, 48)

PRUEBA CÚTANEA POR PUNCIÓN

La técnica recomendada para la detección de alergia es la *prueba cutánea* de punción (PCP). La prueba se realiza aplicando una pequeña cantidad de extracto alérgico glicerinado sobre la piel de los antebrazos o de la espalda del paciente. Mediante una pequeña punción con una aguja fina que atraviesa la gota hasta la parte superficial de la piel se logra la penetración de pequeñas cantidades de extracto alérgico justo debajo de la epidermis. (42-45, 47, 48)

Si existen células cebadas sensibilizadas con IgE específica en el tejido del paciente, la penetración del alérgeno provocará la liberación de histamina, resultando en una respuesta de roncha y eritema. La lectura de los resultados de las PCP se hace quince o veinte minutos después, midiendo el promedio del tamaño de la roncha y del eritema. Es indispensable que el clínico encargado de realizar e interpretar las PCP, esté adecuadamente informado en relación a los factores que pueden alterar sus resultados. (42-45, 49, 50)

Las pruebas percutáneas de alergia son la técnica recomendada para demostrar una sensibilización alérgica, debido a un adecuado perfil de reproducibilidad, tiempo de realización, comodidad del paciente, seguridad y correlación con retos nasales y bronquiales (calidad de evidencia alta). (42-45, 49,51)

Interpretación de resultado de la prueba cutánea por punción

En las pruebas cutáneas el resultado del control negativo muestra el tamaño de pápula generado por la punción de una solución con el diluyente (en pruebas cutáneas generalmente es glicerina al 50%). Para considerar un resultado como positivo la pápula resultante de la punción del extracto alergénico debe ser por lo menos 3 mm superior al diámetro mayor (D) de la pápula del control negativo. Los dispositivos que produzcan una pápula de 3 mm o más en el control negativo, deben evitarse, o interpretarse con cautela para evitar falsos positivos. Debido a que los estudios, que demuestran la eficacia de ITSC o ITSL, aplicaron como criterio de inclusión un diámetro de pápula 3 mm superior al control negativo, se recomienda usar este valor para considerar el resultado de una prueba positiva. El control positivo con histamina sirve para evitar pruebas falsas negativas y es de utilidad en caso que no se produzcan pápulas por cualquiera de los extractos alergénicos. Una prueba cutánea se considerará negativa cuando no se produzcan pápulas con un diámetro mayor de 3 mm superior al control negativo con alguno de los extractos alergénicos, pero sí con el control positivo. (4, 52-55)

OTROS MÉTODOS DE DETECCIÓN ESPECÍFICA DE ALÉRGENOS

- En un paciente con una fuerte sospecha clínica de enfermedad mediada por IgE y PCP negativas, se pueden aplicar en forma complementaria *las Pruebas cutáneas intradérmicas* (calidad de evidencia muy baja). (4)
- Considerar la *medición de IgE sérica específica para alérgenos* (pruebas *in vitro*), como una metodología alternativa cuando no se pueda realizar un PCP, debido a que sus valores de especificidad son relativamente bajos. (4)

INMUNOTERAPIA ALÉRGENO ESPECÍFICA: ÚNICO TRATAMIENTO ETIOLÓGICO

La inmunoterapia específica con alérgenos (ITA) es el tratamiento etiológico (específico) capaz de controlar determinadas enfermedades alérgicas. Es el único tratamiento que puede modificar el curso natural de las enfermedades alérgicas (OMS). La inmunoterapia específica es considerada, hoy en día, un tratamiento efectivo, con un nivel de evidencia clase A, capaz de reducir de una forma eficiente tanto los síntomas, como la necesidad de tratamiento farmacológico en pacientes con alergia respiratoria (rinitis y asma) y alergia a veneno de himenópteros. (16)

Consiste en la administración, por vía subcutánea o sublingual, del alérgeno identificado como causa de la enfermedad, con la finalidad de conseguir que, tras el contacto natural posterior con el alérgeno, no se presenten los síntomas clínicos que el paciente tenía y por tanto, se consiga la tolerancia a la exposición al mismo modificando la respuesta inmunitaria (Inmunomodulación). (17, 18, 20-26)

INDICACIONES DE INMUNOTERAPIA ALÉRGENO ESPECÍFICA

INICIO DE INMUNOTERAPIA

1. Pacientes con diagnóstico de rinitis alérgica, asma alérgica y alergia a veneno de Hymenoptera.
2. Pacientes con síntomas inducidos predominantemente por exposición a alérgenos.
3. Pacientes con síntomas estacionales severos o inducidos por largas temporadas de polen.
4. Pacientes con rinitis y síntomas de las vías aéreas bajas durante el pico de la exposición alérgica.
5. Pacientes en los cuales los antihistamínicos y dosis moderadas de glucocorticoides tópicos son insuficientes para un adecuado control de los síntomas.

6. Pacientes que no quieren estar sometidos a una farmacoterapia constante o de larga duración.
7. Pacientes en los cuales la farmacoterapia induce efectos adversos indeseables o ejerce un pobre control sobre la enfermedad.
8. La inmunoterapia está particularmente indicada cuando la rinitis alérgica perene está asociada con asma leve o moderada. (18-52, 55)

CONTRAINDICACIONES RELATIVAS PARA INICIAR INMUNOTERAPIA

1. Asma inestable.
2. Uso de beta-bloqueadores o antihipertensivos inhibidores de la enzima convertidor de angiotensina
3. Enfermedad coronaria severa.
4. Neoplasias
5. Otras enfermedades inmunológicas
6. Incapacidad para comunicarse claramente (niños de 5 años o menos).
7. Incapacidad del paciente para cumplir con el tratamiento.
8. Embarazo. (18-52, 56)

TIPOS DE INMUNOTERAPIA ALÉRGICO ESPECÍFICA

- **INMUNOTERAPIA SUBCÚTANEA**

El extracto referido como inmunoterapia con alérgenos es una solución de uno o más alérgenos. Varios tipos de soluciones usados como alérgenos están disponibles en una solución acuosa, o en una solución que contiene 50 por ciento glicerina, en forma precipitada o liofilizada. La eficacia de la inmunoterapia con alérgenos subcutánea es dependiente de la dosis.(19)

La dosis óptima o intervalo de dosis es específico para cada tipo de alérgeno, y varía significativamente entre los alérgenos. La inmunoterapia con alérgenos dosificación no se ajusta por el tamaño del paciente o la edad. (4)

INDICACIONES ESPECÍFICAS PARA USO DE INMUNOTERAPIA SUBCÚTANEA

Indicada en pacientes con *rinitis/rino-conjuntivitis alérgica* donde ha demostrado disminución en los síntomas nasales e incremento en los niveles de IgG4 alérgeno específicos (calidad de evidencia moderada). En pacientes con rinitis alérgica a pólenes de pastos la inmunoterapia subcutánea ha demostrado efectividad mejorando su calidad de vida (calidad evidencia moderada), al disminuir los síntomas nasales e incrementar los niveles de IgG4 alérgeno específicos. (20, 55-58)

También se indica cuando un paciente con rinitis alérgica, es alérgico a los ácaros de polvo casero y se confirma que estos son la causa de su alergia. Indicada en pacientes de seis a 14 años con *asma leve*. (Calidad de evidencia alta) y en asmáticos de dos a seis años (Calidad de evidencia baja). En este grupo de edad además se ha demostrado una disminución en el desarrollo de nuevas sensibilizaciones. Utilizada en pacientes con *dermatitis atópica*, sensibilización a ácaros y concomitantemente rinitis y asma alérgicas. Se puede sugerir mantener su uso reservado, para únicamente casos muy seleccionados. En los casos de *alergia alimentaria*, mediada por IgE, no es recomendable utilizar ITSC, debido a que puede causar reacciones anafilácticas (calidad de evidencia muy baja). (20, 55-58)

El uso de inmunoterapia subcutánea para *urticaria* es controvertido. No existe evidencia que respalde su uso en esta patología que puede tener múltiples mecanismos fisiopatológicos. La urticaria crónica habitualmente tiene un fondo autoinmune con la producción de auto-anticuerpos contra el receptor de alta afinidad de IgE o contra la región Fc de la IgE. En estos casos la ITE con alérgenos no está indicada. (20, 55-58)

Con presencia de *veneno de himenóptero*, la inmunoterapia específica es la medida terapéutica más eficaz para prevenir futuras reacciones sistémicas a la picadura de abejas y/o avispas, especialmente si dicha reacción fue asociada a síntomas cardiovasculares o respiratorios y se demostró la presencia de IgE específica (por medio de pruebas cutáneas o estudios in vitro). Se ha observado que la inmunoterapia reduce las reacciones locales extensas a la picadura de insectos, particularmente en aquellos pacientes con riesgo alto (calidad de evidencia muy baja). (20, 55-58)

En cuanto al tiempo total de tratamiento con inmunoterapia, no existe un acuerdo absoluto. Sin embargo, debido al riesgo alto de recurrencia, se considera que no se debe suspender la inmunoterapia en los siguientes casos (recomendación de expertos mexicanos):

- Pacientes con historia de reacción casi fatal.
- Aquellos que presentaron una reacción sistémica a picadura durante el curso de la inmunoterapia
- Aquellos que presentaron una reacción sistémica por la inmunoterapia,
- Sujetos con anafilaxia al veneno de abeja. (21)

• **INMUNOTERAPIA SUBLINGUAL**

El enfoque alternativo de la administración de alérgenos es por vía oral, específicamente con una metodología sublingual, ya sea como tabletas solubles (bajo la lengua) o como un extracto acuoso o líquido. (22)

INDICACIONES ESPECÍFICAS PARA USO DE INMUNOTERAPIA SUBLINGUAL

En el tratamiento de la *rinitis alérgica* se observó al evaluar la respuesta a la inmunoterapia sublingual (ITSL) en los pacientes que su eficacia es dependiente de la dosis. Por otro lado, algunos estudios han sugerido que la ITSL puede prevenir el riesgo de nuevas sensibilizaciones y reducir el desarrollo de asma en niños con rinitis alérgica.

En el tratamiento del *asma* diversos estudios han mostrado que la ITSL es eficaz con reducción en el puntaje de síntomas y en el uso de medicamento de rescate, función pulmonar y mejoría global del asma. *Para tratamiento de otras enfermedades alérgicas.* La ITSL podría ser de utilidad en el tratamiento de la dermatitis atópica (leve a moderada), alergia a alimentos, alergia al látex y reacciones locales grandes por veneno de himenópteros. (22, 60)

COMPARACIÓN EN EL USO DE INMUNOTERAPIA SUBLINGUAL Y SUBCÚTANEA

Hay varias ventajas y desventajas potenciales de la inmunoterapia sublingual (ITSL) en comparación con la inmunoterapia subcutánea (SCIT). Eficacia comparativa – Se realizó un metaanálisis de la comparación de la ITSL (a través de tractos sublinguales o comprimidos) y SCIT, que midieron los cambios en la puntuación de los síntomas y el uso de medicamentos en los pacientes con rinitis alérgica causada por polen de hierba gramíneas. El análisis incluyó 36 estudios de control aleatorizados con más de 3.000 pacientes tratados y un número similar de controles con placebo. Para tener en cuenta la variación metodológica entre los estudios, los resultados fueron convertidos a las diferentes medias estandarizadas. Aunque indirecta y limitada por un alto grado de heterogeneidad, este análisis mostró mayor beneficio general con terapia subcutánea en comparación con sublingual. (23, 60-63)

Un pequeño número de ensayos han comparado directamente ambos tipos de terapias. Entre varias conclusiones se encuentra que el tipo sublingual es más seguro, con menos reacciones alérgicas locales y sistémicas que el tipo de terapia subcutánea. La terapia sublingual es más cómoda para los pacientes, ya que los alérgenos son ingeridos en lugar de inyectarse y es más conveniente para los pacientes y médicos, ya que la terapia se auto administrado por el paciente (o cuidador) en casa. Este beneficio está relacionado a la autoadministración constante por el paciente, porque si no se realiza la aplicación adecuada de las dosis puede no tener resultados satisfactorios.

Entre las indicaciones de administración de este tipo de terapias se requerirá la educación del paciente para asegurarse de que se lleva a cabo de manera segura y eficaz. Como ejemplo, pacientes requerirán educación acerca de cómo reanudar la terapia después de dosis perdidas. (23)

TRATAMIENTO CON INMUNOTERAPIA ALÉRGENO ESPECÍFICA

El tratamiento con inmunoterapia consiste en dos fases: *La fase de inducción y la fase de mantenimiento*, la primera de ellas involucra una serie de dosis con concentraciones crecientes de alérgenos (generalmente la dosis inicial es 1,000 o 10,000 veces menor que la dosis de mantenimiento), los protocolos más convencionales recomiendan 2 dosis por semana por un periodo de 3-6 meses para lograr llegar a la fase de mantenimiento, por otro lado algunos protocolos recomiendan 1 dosis por semana por un periodo de 8-12 meses para lograr las dosis de mantenimiento, esto debido a las preocupaciones de seguridad, por lo que el segundo protocolo es recomendado para pacientes con un mayor grado de sensibilidad. (24, 60, 65-67)

La fase de mantenimiento comienza cuando la dosis terapéutica efectiva, la cual se encuentra en un rango de 3-20 microgramos del alérgeno principal para la mayoría de los antígenos, una vez lograda la fase de mantenimiento, los intervalos de las dosis varían de cada 2-6 semanas (siendo individualizados para cada paciente), la mejoría clínica puede ser demostrada poco después de que el paciente logra llegar a las dosis de mantenimiento. La duración de la terapia de mantenimiento es generalmente de 3-5 años para que pueda observarse la remisión clínica prolongada y las alteraciones persistentes en la reactividad inmunológica. Si después de 1 año de terapia de mantenimiento no hay mejoría se debe hacer una reevaluación. (24, 60, 65-67)

Pese a los avances en el estudio de la inmunoterapia sublingual y aunque ha sido demostrada su eficacia, seguridad y efectos a largo plazo, aún no tenemos un programa de prescripción adecuado que defina una dosis óptima y los tiempos requeridos para la fase de inducción y de mantenimiento, por lo que se necesitan más estudios para esclarecer estas incógnitas. Cabe destacar que además de estos resultados que podemos considerar como globales existen otros resultados más particulares que resaltan ciertos *beneficios adicionales* de esta terapéutica, dentro de los cuales podemos encontrar:

1. Reduce la probabilidad de desarrollar hiperreactividad bronquial inespecífica con una mejoría moderada de la misma, pero se encontró que la inmunoterapia mejora de manera significativa y homogénea la hiperreactividad bronquial específica al alérgeno, lo cual es un hallazgo con gran importancia clínica.
2. Mejora la función respiratoria, lo cual es demostrado gracias a mejoras en el FEV1.
3. Eficacia en la prevención de nuevas sensibilizaciones.
4. Evita la progresión de rinitis alérgica a asma alérgica, tal como fue demostrado a través del estudio PAT (Preventive Allergy Treatment) donde 205 niños con rinitis alérgica iniciaron un curso de inmunoterapia de 3 años y 10 años después de haber iniciado el tratamiento fueron reevaluados 147, de los cuales 117 no tenían asma al momento de la inclusión y de estos 117 reevaluados 10 años después, el número de pacientes que desarrollo asma fue 24/53 en los controles y 16/64 en el grupo tratado con inmunoterapia.
5. Mantiene un efecto protector prolongado una vez terminada la fase de mantenimiento, apartado en el que podemos encontrar grandes discrepancias ya que dependiendo del estudio podemos encontrar que el efecto protector puede ir desde uno hasta doce años después de haber finalizado el tratamiento. (24)

REACCIONES ADVERSAS A INMUNOTERAPIA ALÉRGENO ESPECÍFICA

• REACCIONES ADVERSAS LOCALES

La reacción más frecuente es el edema local en el lugar de la inyección. Suele ser bien tolerado y no requiere tratamiento específico. (24, 50-55)

Las reacciones locales se dividen en:

- *Reacciones inmediatas.* Se llaman así a aquellas reacciones que aparecen en los primeros 30 minutos. Son reacciones mediadas por interacción entre el alérgeno y la IgE específica. Algunos clínicos consideran que cuando estas reacciones son superiores a 5-10 cm de diámetro, podrían predecir una reacción sistémica inmediata en el futuro, aunque no hay ninguna demostración al respecto. (24)
- *Reacciones retardadas.* Aquellas que aparecen después de los primeros 30 minutos tras la administración. No preceden a reacciones sistémicas y solo son importantes si causan molestias al paciente. (24, 50-55)
- *Nódulos subcutáneos en el lugar de la inyección,* que aparecen más frecuentemente cuando se emplean extractos adsorbidos en hidróxido de aluminio. Pueden picar y suelen desaparecer pasado algún tiempo. No constituyen una indicación para suprimir la inmunoterapia, excepto cuando ocasione una gran incomodidad. (24, 50-55)

• REACCIONES ADVERSAS SISTEMICAS

Se denomina así a la aparición de síntomas en órganos distantes al lugar de la inyección. Puede variar desde unos pocos estornudos o lesiones habonosas aisladas hasta un choque anafiláctico. Existe una relación directamente proporcional entre la severidad de la reacción y el intervalo de tiempo que transcurre desde la administración de la inmunoterapia hasta la aparición de síntomas. Cuanto más precozmente se presentan los síntomas, mayor el riesgo de shock.

También hay determinados síntomas que nos deben poner en alerta; así, el inicio de prurito palmo-plantar y de zonas pilosas, al igual que la aparición de rinitis, asma o urticaria pocos minutos después de la administración del extracto, nos debe alarmar sobre la posibilidad de que aparezca un cuadro de anafilaxia severa y se debe tratar urgentemente. Las reacciones sistémicas se clasifican en *inmediatas* (las que ocurren durante los primeros 30 minutos) y *retardadas* (las que comienzan más de 30 minutos después de la inyección). (24, 50-55)

CLASIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS SISTÉMICAS SEGÚN WAO

La *World Allergy Organization (WAO)*, ha propuesto la siguiente graduación de las reacciones sistémicas: **Grado I.** Reacciones sistémicas leves: Urticaria localizada, rinitis o asma moderada (descenso del PEF < 20% del basal).

Grado II. Reacciones sistémicas moderadas: urticaria generalizada de comienzo lento (>15 minutos) y/o asma moderada (descenso del PEF < 40% del basal).

Grado III. Reacciones sistémicas severas (sin compromiso vital): Comienzo rápido (40% del basal).

Grado IV. Shock anafiláctico: reacción inmediata de picor, enrojecimiento, eritema, urticaria generalizada, estridor, angioedema, asma inmediata e hipotensión.

Grado V. Muerte. (*Fig. 4*) (24, 50-55)

La mayoría de las reacciones sistémicas severas ocurren en los primeros 30 minutos. Sin embargo, pueden aparecer síntomas sistémicos retardados, sobre todo urticaria y angioedema, durante los primeros días, especialmente cuando se usan extractos alérgicos. Se deben tratar inmediatamente los efectos secundarios con los fármacos apropiados y observar al paciente hasta que los síntomas hayan desaparecido. El reconocimiento rápido de estas reacciones y la instauración del tratamiento sin retraso es la mejor forma de evitar las reacciones potencialmente fatales. (24)

INMUNOTERAPIA ALÉRGENO-ESPECÍFICA: UN TRATAMIENTO BASADO EN LA EVIDENCIA DE LA ALERGIA

Existe un gran número de análisis de ensayos antiguos y de fijación de nuevos ensayos, demostrando la nobleza de SIT y por lo que es considerado como un tratamiento basado en la evidencia de la alergia; además de su efecto sobre los síntomas y la medicación, han mostrado que la inmunoterapia fue capaz de evitar otras sensibilizaciones y reducir el riesgo del asma en pacientes con rinitis. SIT no sólo modula la respuesta inmunológica hacia el alérgeno usado sino que también compromete inespecíficamente el sistema inmunológico a un sistema de tolerancia a alérgenos. Este efecto podría ser debido a la homología de estructura entre los alérgenos. (18, 20,22)

El mayor riesgo de la inmunoterapia subcutánea es grave anafilaxia. Este riesgo debe ser considerado para SIT subcutánea en cualquier momento, incluso después de varios años de tratamiento. SIT induce reacciones locales que se esperan y en ausencia de los cuales alergia y pertinencia del tratamiento debe ser cuestionada. En caso de reacciones loco-regionales, las dosis deben reducirse, y posteriormente progresarla si es conveniente. (23)

Es importante puntualizar que la inmunoterapia es una medida terapéutica costo-beneficio efectiva gracias a la reducción en el uso de medicamentos de rescate y a su beneficio a largo plazo, lo que nos lleva a cuestionarnos por qué no es una práctica común para el tratamiento de la rinitis y asma alérgicas ya que es la única terapéutica que ataca la causa primaria de la enfermedad, además debería de estudiarse la posibilidad de instaurarla a una edad más temprana (la guías internacionales establecen que no debe aplicarse en menores de 5 años) con la finalidad de prevenir el desarrollo de nuevas sensibilizaciones así como retrasar o impedir la evolución de rinitis alérgica a asma. (23-25)

La mayor preocupación respecto a la inmunoterapia es su seguridad pero como se mencionó anteriormente la mayor parte de los efectos adversos son locales y generalmente pueden ser mermados con la toma de un antihistamínico previo a la administración del antígeno, sin embargo algunos pacientes presentan reacciones locales más extensas lo que incrementa el riesgo futuro de presentar reacciones sistémicas. (18, 20)

La incidencia de reacciones sistémicas como urticaria, angioedema, síntomas respiratorios incrementados o hipotensión suele presentarse en un rango de 0.05%-3.2% por dosis, mientras que la incidencia de reacciones fatales es de aproximadamente 1 por cada 2.5 millones de dosis administradas. Esto nos demuestra que si bien la inmunoterapia no es inocua, tampoco es una práctica de riesgo por lo que la presencia o no de estos efectos adversos depende muchas veces de las condiciones del paciente y de la manera de emplear la misma. (18)

Por lo tanto si se hace una evaluación entre los beneficios y los riesgos/costos de la inmunoterapia, la balanza se inclina a favor de los beneficios y es por ello que la inmunoterapia es considerada como una opción terapéutica segura y efectiva para pacientes con rinitis alérgica y asma que ha sido aprobada por la OMS desde 1988. Para finalizar cabe puntualizar que como hemos mostrado la inmunoterapia es una práctica antigua y nueva a la vez, es antigua por que hace ya 100 años que comenzó a utilizarse, pero es nueva porque aún nos hacen falta muchas cosas por descubrir y comprender, una prueba de ello es que actualmente se está tratando de modificar los alérgenos empleados en las vacunas para conserven su capacidad de activar las respuestas deseadas en el sistema inmune con una menor cantidad de efectos adversos, esto puede verse en los estudios con alergoides y con alérgenos unidos a estimuladores del receptor Toll-like, los cuales están obteniendo resultados bastante alentadores, brindándonos una perspectiva sobre el futuro de la inmunoterapia. (25)

ABANDONO A LA INMUNOTERAPIA ALÉRGICO ESPECÍFICA

La adherencia del paciente al tratamiento 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. 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%. (28)

Para nuestro estudio definiremos *abandono* de inmunoterapia a aquellos pacientes alérgicos que hayan recibido alguna forma de inmunoterapia, y que hayan faltado a la aplicación de la terapia en los últimos tres meses, en este estudio solo se considerará la frecuencia del abandono y las variables independientes asociadas que presente el paciente.

Existen muchas características que pueden ayudar a identificar a los pacientes con alto riesgo de abandono a la inmunoterapia, entre las causas de abandono se han encontrado 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%)(26). Otras razones comunes incluyen costos inalcanzables, efectos adversos sistémicos, síntomas resueltos antes terminar un régimen completo y días escolares perdidos. (27)

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. Con las estadísticas encontradas se han intentado muchas estrategias a lo largo de los años para maximizar la adherencia a la 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. (28, 31)

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. (28)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El asma y la rinitis alérgicas son condiciones prevalentes en nuestro medio debido a la alta exposición de los pacientes a los distintos alérgenos causales. Ya que evitar una exposición al alérgeno es prácticamente imposible para las alergias que involucran vías aéreas debemos buscar otros medios para controlar adecuadamente estas patologías.

Como se ha mencionado anteriormente, la Organización Mundial de la Salud estima que la rinitis alérgica afecta aproximadamente a 600 millones de personas a nivel mundial, incluyendo 200 millones con asma asociada, aunque algunas otras fuentes estiman que la cantidad de asmáticos a nivel mundial llega hasta 300 millones de personas. El asma en 2005 ocupó el lugar 13 dentro de las veinte principales causas de morbilidad en México y su incidencia subió a un 0.75%, mostrando un incremento del 0.07% en tres años.

Ahora bien cómo podemos darnos cuenta tanto la rinitis como el asma alérgicas representan un problema de salud pública que va en aumento, por lo que es necesario estar bien preparados en cuanto al manejo de estas condiciones se refiere contando con una diversidad de herramientas terapéuticas que nos permitan ofrecer una adecuada calidad de vida a las personas afectadas por estas patologías.

Los tratamientos más empleados usualmente se basan en drogas antialérgicas que se encargan de bloquear los mediadores bioquímicos o los receptores responsables de la respuesta inflamatoria sin propiciar ningún cambio sustancial en las bases etiopatogénicas y fisiopatológicas de ambas enfermedades. La inmunoterapia alérgeno específica es el único tratamiento causal de las enfermedades alérgicas y como tal modifica la historia natural de las mismas; la cual ha demostrado resultados alentadores respecto al tratamiento de estos pacientes y aunque su práctica ha sido justificada por organismos internacionales como una medida de tratamiento para las alergias más comunes del aparato respiratorio aún no existen en nuestro país estudios que evalúen el apego de la población afectada y en el caso de nuestro estudio la tasa de abandono de esta terapia en nuestros pacientes. Tiene beneficio efectivo gracias a la reducción en el uso de medicamentos de rescate y a su beneficio a largo plazo, lo que nos lleva a cuestionarnos cuál es la frecuencia de abandono de esta terapia en nuestra institución.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia de abandono de la terapia alérgeno específica en los pacientes del Departamento de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica del Hospital Infantil de México durante los últimos cinco años?

JUSTIFICACIÓN

El asma es la enfermedad crónica más frecuente en la infancia y adolescencia. La importancia de esta patología radica en el carácter de enfermedad crónica que afecta a la calidad de vida, al ausentismo escolar y en los elevados costos sanitarios que genera. Se estima que un elevado porcentaje del costo que origina el asma está ocasionado por su inadecuado control.

Datos indicativos de que la rinitis alérgica y el asma son patologías que representan un problema que ha venido avanzando a lo largo de los años, donde de acuerdo con las estadísticas la prevalencia de las enfermedades alérgicas ha tenido un crecimiento constante en los últimos 20 años, en particular en los países con un estilo de vida occidental.

Para nuestra institución, que brinda atención de tercer nivel es necesario conocer la frecuencia de abandono del esquema de tratamiento en nuestros pacientes del servicio de Alergia e Inmunología Clínica, de tal forma que se pueda pensar a futuro en nuevas modalidades de administración o mecanismos de control de seguimiento para que se complete el tratamiento adecuadamente y nuestra población infantil se vea mayormente beneficiada con nuestro trabajo como institución.

OBJETIVOS DE ESTUDIO

- Objetivo primario:
 - Definir la frecuencia de abandono de la inmunoterapia alérgeno específica (ITE) en el servicio de Alergia e Inmunología Clínica, durante los últimos 5 años.

- Objetivos secundarios:
 - Obtener el tiempo promedio de aplicación de ITE en nuestra institución.
 - Relacionar la frecuencia de abandono en cuanto a etiología alérgica, edad promedio de inicio de aplicación, entidad de origen, nivel socioeconómico familiar y la mejoría que presento posterior a la terapia previa al abandono.
 - Observar la frecuencia de efectos adversos que presentaron a la inmunoterapia, y si hay alguna relación con el abandono.
 - Observar cual fue la terapia alérgeno específica que más abandono registro y relacionarla con las pruebas cutáneas realizadas.
 - Describir antecedentes de importancia como historia previa de esquema de ITE incompleta o si el paciente había presentado inasistencia a la aplicación de la terapia, y ver si puede ser factores importantes para el abandono.
 - Describir cuales son los diagnósticos alérgicos más comunes para la aplicación de ITE.

METODOLOGÍA DE ESTUDIO

DISEÑO DEL ESTUDIO

- Estudio retrospectivo, analítico observacional.
- Lugar de estudio: Hospital Infantil de México Federico Gómez.
- Periodo: 01 de Enero 2010- 31 de Diciembre 2015.
- Población de estudio: Pacientes con enfermedad alérgica, del Departamento de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Infantil de México Federico Gómez,

sometidos a inmunoterapia alérgeno específica en los últimos cinco años y que abandonaron el tratamiento.

- Tamaño de la muestra: 200 pacientes.

El estudio se realizó de la siguiente manera:

- Del archivo del laboratorio de Alergia se obtuvieron los datos de los pacientes que iniciaron ITE en los últimos 5 años, en el periodo previamente mencionado.
- De acuerdo a los criterios de inclusión, se hizo la selección de los pacientes, del registro correspondiente al laboratorio de Alergia, que formaron parte del estudio.
- Con los registros obtenidos del laboratorio se hizo una revisión de los expedientes clínicos en busca de la frecuencia de abandono y las variables asociadas registradas en las notas médicas de Alergia y de acuerdo al estudio socioeconómico realizado a ingreso a la institución por Trabajo Social.
- Se hizo un análisis de los datos obtenidos en la revisión y de acuerdo a las variables encontradas, se elaboraron gráficas de las variables obtenidas y porcentajes obtenidos, para comparación y análisis de los porcentajes más altos de abandono terapéutico, en relación a la modalidad terapéutica otorgada, en la población referida.
- Se presentarán los resultados obtenidos al Departamento de Alergias para su utilidad y detectar las variables comunes frecuentes de abandono al tratamiento, con fin de diseñar estrategias para evitar abandono en los pacientes que actualmente reciben la terapia.
- Se elaboraron de manuscritos referentes a los resultados obtenidos e integración con el marco teórico y protocolo de estudio realizado.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

- ✓ Pacientes pediátricos del departamento de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Infantil de México Federico Gómez, con diagnóstico de asma, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica y sibilante temprano
- ✓ Pacientes que se encuentran en el registro de pacientes del laboratorio de Alergia porque fueron candidatos a uso de inmunoterapia alérgeno específica en alguna de sus modalidades
- ✓ Que hayan iniciado la terapia en los últimos 5 años, periodo comprendido entre 01 de Enero 2010 y 31 de Diciembre 2015.
- ✓ Pacientes que abandonaron el tratamiento, es decir recibieron la última aplicación de inmunoterapia en este periodo y que hayan faltado a la aplicación por más de 3 meses, además de perder el seguimiento.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN O ELIMINACIÓN

- ✓ Pacientes pediátricos del departamento de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Infantil de México Federico Gómez, con diagnóstico de asma, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica y sibilante temprano y que dejaron de asistir a la aplicación de la inmunoterapia alérgeno específica por indicación médica.
- ✓ Pacientes con suspensión de la terapia, indicado por el servicio de Alergia o por algún otro servicio tratante debido a algún padecimiento concomitante.

OPERALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO	INDICADOR
GRUPO ETARIO AL INICIO DE INMUNOTERAPIA	Periodo de tiempo que ha pasado desde el nacimiento, hasta el inicio de la terapia inmunológica, categorizado por etapas de vida, ejemplo lactante, preescolar, escolar y adolescente considerando que se trata de niños.	Cuantitativa, discreta	Años

SEXO	Propiedades anatómicas, fisiológicas y reproductivas que diferencian a un hombre de una mujer.	Cualitativa, dicotómica	Hombre, mujer
REGIÓN DE LA REPÚBLICA MEXICANA DE PROCEDENCIA	Región geopolítica de la República Mexicana, de la que es residente el paciente, es decir en donde vive recientemente.	Cualitativa, discreta	Región geopolítica del país, de la que es parte el estado de procedencia del paciente.
NIVEL SOCIOECONÓMICO	Estratificación social en la cual un grupo de individuos comparten una característica común que los vincula social o económicamente.	Cuantitativa, discreta	Nivel de ingreso socioeconómico, educación y ocupación de los padres, asignado por protocolo por el Trabajador Social.
ESCOLARIDAD DEL RESPONSABLE DIRECTO DEL PACIENTE	Conjunto de cursos que el responsable directo del paciente siguió en una institución docente.	Cuantitativa, discreta	Determinado por último grado de estudios referido en valoración inicial por Trabajo social.

<p>EFFECTOS ADVERSOS LOCALES O SISTÉMICOS A ITE</p>	<p>Cualquier respuesta a la administración de la vacuna que es nociva, no intencionada y que se produce a dosis habituales para diagnóstico o tratamiento. Definida como efecto adverso LOCAL el edema local en el lugar de la inyección, que puede ser inmediata o tardía, y reacción adversa SISTEMICA se denomina así a la aparición de síntomas en órganos distantes al lugar de la inyección, que de igual forma puede considerarse inmediata o tardía.</p>	<p>Cualitativa, dicotómica</p>	<p>Si presenta signos y síntomas considerados como reacción adversa a la vacuna, de característica local o sistémica.</p>
<p>REACCIÓN LOCAL EXTENDIDA</p>	<p>Una reacción local que puede extenderse desde el sitio de aplicación de ITE y en 12 a 48 horas presentar eritema, edema, puede medir más de 25 mm, considerado como factor de riesgo para reacción sistémica a ITE</p>	<p>Cualitativa, dicotómica</p>	<p>Síntomas y signos clínicos referidos en notas subsecuentes a la aplicación de ITE.</p>
<p>SISTEMA DE CLASIFICACIÓN DE REACCIÓN ADVERSA SISTÉMICA A ITE (SEGÚN World Allergy Organization)</p>	<p><i>Grado I.</i> Reacciones sistémicas leves. <i>Grado II.</i> Reacciones sistémicas moderadas. <i>Grado III.</i> Reacciones sistémicas severas (sin compromiso vital): Comienzo rápido. <i>Grado IV.</i> Shock anafiláctico: reacción inmediata de picor, enrojecimiento, eritema, urticaria generalizada, estridor, angioedema, asma inmediata o hipotensión. <i>Grado V:</i> Muerte.</p>	<p>Cualitativa, discreta</p>	<p>Síntomas y signos clínicos referidos en notas subsecuentes a la aplicación de ITE.</p>
<p>NÚMERO DE VISITAS (FRASCOS APLICADOS)</p>	<p>Asistencia registrada al laboratorio de Alergia para la aplicación de la terapia.</p>	<p>Cuantitativa, discreta</p>	<p>Número de asistencias registradas.</p>

<p>NÚMERO DE VISITAS A LAS QUE NO ASISTIÓ (FRASCOS QUE NO SE APLICARON)</p>	<p>Inasistencia al laboratorio de Alergia, de acuerdo al plan terapéutico ya programado.</p>	<p>Cuantitativa, discreta</p>	<p>Número de frascos faltantes de aplicar.</p>
<p>PÉRDIDA REPETIDA DE DOSIS</p>	<p>Inasistencia al laboratorio de Alergia, en más de dos ocasiones no consecutivas, que ameritaron reiniciar el esquema de inmunoterapia o continuar con el frasco próximo, de acuerdo a la indicación por el especialista de Alergia.</p>	<p>Cualitativa, dicotómica</p>	<p>Dos inasistencias no consecutivas, registradas en la ficha de terapia alérgeno específica del paciente, que siguieron de la aplicación de dosis marcadas como "reinicio".</p>
<p>HISTORIA DE ABANDONO PREVIA</p>	<p>Antecedente de haber cursado con esquema de inmunoterapia alérgeno específico incompleto, considerado como abandono.</p>	<p>Cualitativa, dicotómica</p>	<p>Esquema previo incompleto, el cual fue registrado en el archivo del laboratorio de Alergia.</p>

<p>ANTECEDENTE DE ITE PREVIA COMPLETA</p>	<p>Antecedente de haber cursado con esquema de inmunoterapia alérgeno específico completo.</p>	<p>Cualitativa, dicotómica</p>	<p>Esquema previo completo, el cual fue registrado en el archivo del laboratorio de Alergia.</p>
<p>DIAGNÓSTICO ALÉRGICO AL INICIO DE ITE</p>	<p>Conjunto de manifestaciones clínicas de origen alérgico relacionadas, que definen una enfermedad, y que previo pruebas cutáneas diagnósticas, amerito inicio de tratamiento específico con inmunoterapia.</p>	<p>Cualitativa, discreta</p>	<p>Asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica, sibilante temprano.</p>
<p>DIAGNÓSTICO ALÉRGICO PREVIO AL ABANDONO DE ITE</p>	<p>Conjunto de manifestaciones clínicas de origen alérgico relacionadas, que definen una enfermedad, con los que cursaba el paciente en la última consulta registrada en el expediente clínico.</p>	<p>Cualitativa, discreta</p>	<p>Asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica, sibilante temprano</p>
<p>PERCEPCIÓN DE MEJORÍA</p>	<p>Manifestaciones clínicas presentes durante el abandono con respecto del inicio de la terapia, referidas por el familiar o por el paciente, como disminución de la sintomatología de 1 al 10, considerado en porcentaje.</p>	<p>Cualitativa, discreta</p>	<p>Signos y síntomas referidos como mejoría, en la consulta externa de Alergia previa al abandono, apreciación del paciente o familiares</p>

*ITE: Inmunoterapia alérgeno específica

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Al tratarse de un estudio donde solo se revisaron expedientes clínicos no se requiere autorización del comité de bioética.

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Este análisis es descriptivo, cuya finalidad es agrupar y representar la información de forma ordenada, nos permitirá identificar rápidamente aspectos característicos del comportamiento de la frecuencia de abandono a la inmunoterapia y las características generales de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión del estudio.

Por esta razón seleccionaremos al azar una pequeña fracción de la población que abandono el tratamiento según el registro del laboratorio de Alergia para realizar el análisis; de tal manera que las conclusiones que se extrajeran sobre la fracción serían aplicables a la población, a esta fracción se le denomina muestra, que para nuestro estudio son 200 pacientes.

Utilizamos el programa estadístico IBM SPSS Statistics, versión 21.0. Debido a que se trata de un estudio transversal descriptivo y que las variables estudiadas son cualitativas y cuantitativas discretas, se calcularán las siguientes medidas en relación a las variables:

- Distribución de frecuencias: número de pacientes que abandonaron la inmunoterapia y la relación con las variables independientes.

Este procedimiento analizara de forma descriptiva las variables categóricas o de escala, mediante la generación de tablas de frecuencia y gráficos. Además organizaremos los resultados de forma ascendente o descendente ya sea por sus valores o sus frecuencias. Los diferentes tipos de gráficos que utilizaremos en el procedimiento mostraran un recuento de los casos (Frecuencias) o el porcentaje del total de los casos.

El uso de grafico de barras nos permitirá identificar y comparar de forma visual el comportamiento de las categorías de una variable. Por medio de las barras podemos conocer aspectos de forma sencilla de una o varias variables, como lo pueden ser sus categorías, las frecuencias y las diferencias entre ellas.

Los gráficos de sectores nos permitirán observar la variable de forma global haciendo una comparación inmediata del porcentaje o la frecuencia del total de las categorías de una variable. Su utilidad radica en la facilidad para interpretar la información contenida en una variable mediante la representación gráfica de los resúmenes (Porcentajes o frecuencias).

RESULTADOS

Del expediente del laboratorio de Alergia, se realizó una base de datos con pacientes registrados que iniciaron inmunoterapia del 01 de Enero de 2010 al 31 de Diciembre de 2015, tomando en cuenta del 100% de los pacientes (2652 pacientes), considerando los pacientes alérgicos que hayan recibido alguna forma de inmunoterapia y que hayan faltado a la aplicación de la terapia en los últimos tres meses considerado como abandono al tratamiento, resultando un total de 1389 pacientes, tratándose de un total de 52.3% de abandono.

Posterior se eligió una muestra del total de niños que abandonaron, que para ser representativa se consideraron 200 pacientes, de los cuales se revisó el expediente clínico en búsqueda de las variables previamente ya descritas, siendo que algunas no se mencionaban en la nota clínica o no hay consulta posterior al abandono registrada. Sin embargo encontramos notas médicas en el expediente de 19 de estos pacientes, que aparentemente abandonaron, la indicación médica por parte de servicio de Alergia o por alguna patología concomitante que ameritaba la suspensión de la terapia específica, por lo que estos pacientes se consideraron excluidos. La muestra se redujo a 181 pacientes de los cuales se comentaran las variables ya descritas.

En las siguientes tablas (*Tabla 1 y 2*) presentaremos las características demográficas de los pacientes que abandonaron la terapia, obtenidas del expediente médico y del estudio socioeconómico que se realiza a cada familia al ingreso a nuestra institución, para crear un panorama de nuestra población de estudio.

Tabla 1. GRUPO ETARIO AL QUE PERTENECÍAN AL INICIO DE ITE Y GÉNERO DE LOS PACIENTES QUE ABANDONARON ITE.

	Número de pacientes (%)
Grupo etario	
Preescolares	35 (19,3)
Escolares	90 (49,7)
Adolescentes	56 (30,9)
Excluidos *	19
Total	200 (100)
Género	
Femenino	109 (54,5)
Masculino	91(45,5)
Total	200 (100)

ITE: Inmunoterapia alérgeno específica.

* Pacientes que no cumplieron con los criterios de inclusión.

Grupos etarios: **Preescolares** 2 a 5 años 11 meses, **escolares** (6 a 11 años 11 meses) y **adolescentes** (de 12 a 18 años).

Fuente: Fichero de registro de administración de ITE, Laboratorio de Alergia.

Tabla 2. REGIÓN DE PROCEDENCIA DE LA REPÚBLICA MEXICANA, GRADO DE ESTUDIOS DEL RESPONSABLE DIRECTO DEL PACIENTE Y NIVEL SOCIOECONÓMICO DE LOS PACIENTES QUE ABANDONARON ITE.

Región de procedencia *	Número de pacientes (%)
Ciudad de México y centro del país	161 (80,5)
Noroeste	15 (7,5)
Sureste	1 (0,5)
Occidente	4 (2)
Total	181 (100)
Grado de estudios del responsable del paciente	
Analfabeta	22 (11)
Sabe leer y escribir, sin estudios	98 (49)
Primaria completa	49 (24,5)
Secundaria completa	7 (3,5)
Bachillerato completo	5 (2,5)
Total	181 (100)
Nivel socioeconómico	
Bajo	114 (72)
Medio	27 (13,5)
Alto	10 (5)
Total	181 (100)

* Región de procedencia de la República Mexicana, de acuerdo a la división geopolítica.

** Pacientes que no cumplieron con los criterios de inclusión.

Fuente: Expediente clínico.

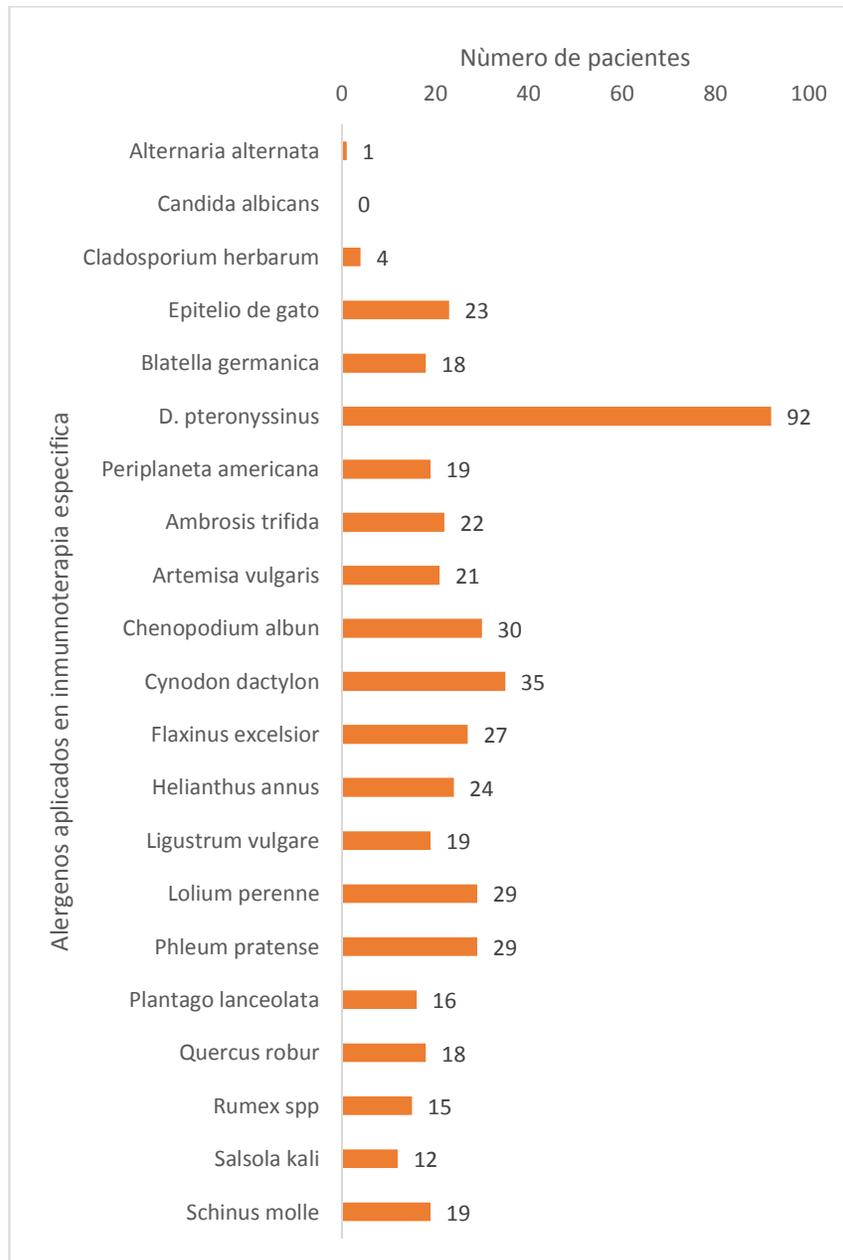
Gráfica 1. FRECUENCIA DE ALÉRGENOS QUE RESULTARON POSITIVOS EN PRUEBAS CÚTANEAS DE LOS PACIENTES QUE ABANDONARON ITE.



ITE: Inmunoterapia alérgeno específica.

Fuente: Fichero de registro de administración de ITE, Laboratorio de Alergia.

Gráfica 2. FRECUENCIA DE ITE APLICADA A LOS PACIENTES QUE ABANDONARON EL TRATAMIENTO



ITE: Inmunoterapia alérgica específica.

Fuente: Fichero de registro de administración de ITE, Laboratorio de Alergia.

En cuanto a los alérgenos que resultaron positivos en las pruebas cutáneas de los 181 pacientes incluidos, se encontró la siguiente frecuencia en cuanto a aero alérgenos que fue la siguiente en orden de mayor a menor frecuencia: Polen en 153 (76.5%),

intradomiciliarios en 121 (60.5%), epitelios 75 (37.5%) y hongos en 53 (26.5%), y por último positivos para alérgenos en alimentos fueron 103 (51.5%) pacientes. Cabe mencionar que la mayoría de los pacientes resultaban positivos para más de dos alérgenos por lo que la suma de estos porcentajes excederá el 100%. La frecuencia de cada alérgeno se expone en la *gráfica 1*, donde se observa el predominio de los pólenes.

En cuanto a la inmunoterapia de los alérgenos aplicada, observamos la siguiente frecuencia, en orden de mayor a menor: polen en 152 (76%), intradomiciliarios 113 (56.5%), epitelios en 23 (11.5%) y por último hongos en 8 (4%) pacientes. Como ya se mencionó previamente, algunos de los pacientes recibían terapia con más de dos alérgenos por lo que la suma de porcentajes será mayor de 100. En la *gráfica 2* se ilustra la frecuencia de inmunoterapia de cada alérgeno.

También es importante mencionar el diagnóstico alérgico más frecuente que amerita inicio de inmunoterapia específica como se muestra en la *tabla 3*.

Tabla 3. DIAGNÓSTICO ALERGICO INICIAL DE LOS PACIENTES QUE AMERITARÓN USO DE ITE Y ABANDONARON LA TERAPIA

Diagnostico alérgico	Número de pacientes (%)
Asma	122 (67,5)
Rinitis alérgica	50 (27,6)
Dermatitis atópica	4 (2,2)
Sibilante temprano	3 (1,7)
Conjuntivitis alérgica	2 (1,1)
Total	181 (100)

ITE: Inmunoterapia alérgeno específica.

Fuente: Fichero de registro de administración de ITE, Laboratorio de Alergia.

Del total de los pacientes que cumplían los criterios de inclusión, que en total fueron 181 pacientes, encontramos que 54 (27%) de los pacientes habían presentado efectos adversos a la aplicación de terapia, de manera tardía o inmediata y que incluían reacciones sistémicas y locales. De las reacciones sistémicas, y considerando la Clasificación para reacción sistémica a la terapia subcutánea según la *World Allergy Organization*, obtuvimos las siguientes frecuencias que se muestran en la *tabla 4*.

Tabla 4. EFECTOS ADVERSOS A ITE QUE PRESENTARÓN LOS PACIENTES Y LA CLASIFICACIÓN DE LAS REACCIONES SISTÉMICAS DE ACUERDO A LA WAO*

Efectos adversos a ITE	Número de pacientes (%)
Local	4 (7,4)
Sistémico	50 (92,6)
Total	54 (100)
Clasificación de las reacciones sistémicas descritas en los pacientes	
Grado 1	36 (72)
Grado 2	13 (26)
Grado 3	0
Grado 4	1 (2)
Grado 5	0
Total	50 (100)

ITE: Inmunoterapia alérgeno específica.

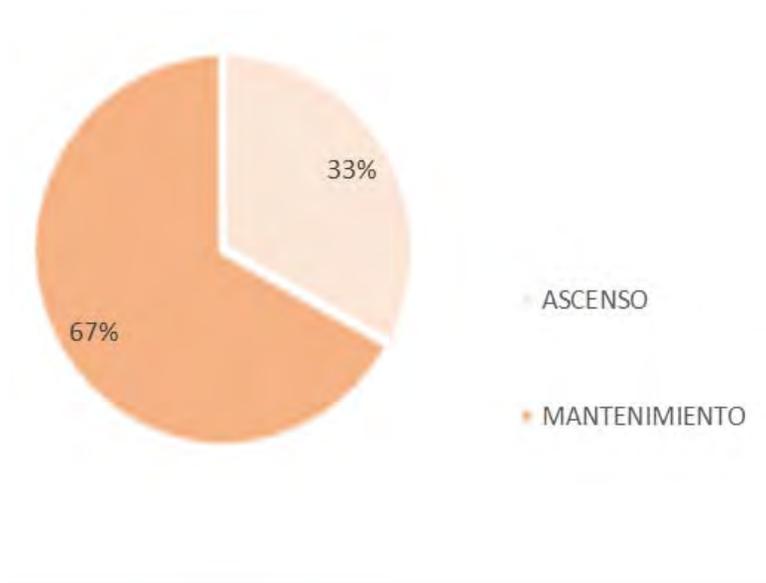
* **Clasificación de las reacciones sistémicas a ITE según *World Allergy Organization*:** *Grado I.* Reacciones sistémicas leves: Urticaria localizada, rinitis o asma moderada. *Grado II.* Reacciones sistémicas moderadas: urticaria generalizada de comienzo lento (>15 minutos) y/o asma moderada. *Grado III.* Reacciones sistémicas severas (sin compromiso vital): Comienzo rápido. *Grado IV.* Shock anafiláctico: reacción inmediata de picor, enrojecimiento, eritema, urticaria generalizada, estridor, angioedema, asma inmediata o hipotensión. *Grado V:* Muerte.

Fuente: Expediente clínico.

Como ya se mencionó en el marco teórico, la reacción local extensa es considerada como factor de riesgo para desencadenar una reacción sistémica a ITE. Se realizó una tabla de contingencia donde observamos que 3 (1.7%) de los pacientes que presentaron una reacción local fue extensa, que se relacionó con un 5.4% y 7.7% a presentar una reacción sistémica categorizada como grado 1 y 2 respectivamente.

Del total de pacientes que se incluyeron en el estudio, 181 pacientes que abandonaron el tratamiento por causas diversas, observamos la siguiente frecuencia de abandono en cuanto a la etapa de aplicación de ITE en la que se encontraban previo al abandono. Se describe el porcentaje en el *gráfico 3*.

Gráfico 3. ETAPA DE APLICACIÓN DE ITE, DURANTE EL ABANDONO



Nota: El 33% y 67% corresponden a 60 y 121 pacientes respectivamente.

ITE: Inmunoterapia alérgeno específica.

** **ASCENSO**: Fase de aplicación de la ITE comprendida en las primeras 4 a 8 semanas, corresponde frasco 1 a 4.

DESCENSO: Fase de aplicación de la ITE posterior a la fase de ascenso, corresponde al frasco 5 a 12.

Fuente: Fichero de registro de administración de ITE, Laboratorio de Alergia.

Del total de los 181 pacientes que abandonaron encontramos que 39 (21.5%) pacientes ya habían presentado inasistencia a la aplicación de inmunoterapia, en dos ocasiones no consecutivas, y reiniciaron el esquema en el mismo frasco, de acuerdo a la consideración por el especialista de Alergia.

También observamos que 18 (9.9%) de los pacientes ya tenían historia previa de abandono de un esquema previo de ITE, a los que tuvieron que realizar nuevas pruebas cutáneas para iniciar nuevo esquema, el cual también abandonaron. En contraparte 10 (5.5%) de los pacientes ya tenían historia de haber recibido un esquema de inmunoterapia, el cual a diferencia de este, si completaron.

En la visita previa al abandono, durante la consulta externa de Alergia, como parte del seguimiento médico, se interroga a los padres o el responsable directo del paciente acerca de la percepción de mejoría de los síntomas alérgicos respecto al comienzo de la terapia dirigida, considerando una escala del 1 al 10, que para presentación en este trabajo de tesis agrupamos en categorías como: pobre (1-3), moderada (4-6) y excelente (7-10), y en algunas notas no es mencionada por lo que obtuvimos lo siguiente de la *tabla 5*.

Tabla 5. PERCEPCIÓN DE MEJORÍA CLÍNICA EN LOS PACIENTES QUE RECIBIERÓN ITE PREVIO AL ABANDONO, SEGÚN LA PERCEPCIÓN DE LOS PADRES.

Percepción de mejoría	Número de pacientes (%)
Pobre	4 (2,2)
Moderada	54 (29,8)
Excelente	95 (52,5)
No mencionada	28 (15,5)
Total	181 (100)

ITE: Inmunoterapia alérgeno específica.

Fuente: Expediente clínico.

DISCUSIÓN

Definiremos en nuestro estudio *abandono* como aquellos pacientes que no se presentaron a sesión en más de 3 meses y perdieron seguimiento del tratamiento. En nuestra institución se tiene un registro de más de dos mil niños con respuesta alérgica a uno o más alérgenos. Por lo que del total de niños alérgicos, se tomaron en cuenta quienes fueron candidatos a inmunoterapia alérgeno específica, en el periodo comprendido en los últimos 5 años, que en total fueron 2652 pacientes, de los cuales el 52.3% aparentemente abandonaron la terapia. Sin embargo, al revisar la muestra que se seleccionó encontramos que casi el 10% había suspendido la terapia por indicación médica, además de que no se tiene actualizada esta información en el registro del laboratorio de Alergias. Por lo que consideramos que si revisáramos el total de niños que aparentemente abandonaron, es decir del 52.3%, obtendríamos un aproximado del 40% que realmente abandonaron el tratamiento por otras causas no médicas, las cuales en este estudio no se abordarán. Comparando nuestros resultados con estudios a nivel internacional, donde la frecuencia de abandono es entre 30 y 40%, es similar.

Entre los factores independientes relacionados al abandono, como los demográficos no observamos diferencia entre el género de los pacientes y entre el grupo etario, aunque observamos mayor proporción de pacientes en la edad escolar. En cuanto al lugar de residencia, más del 80% era procedente del centro del país, de la Ciudad de México, por lo que el lugar de procedencia no parece ser factor que influya para el abandono, ya que es esperado que entre más lejos sea el lugar de residencia mayor sea el abandono. Sin embargo el 49%, es decir, casi la mitad de los responsables directos de los pacientes, apenas sabían leer y escribir sin estudios, lo que refleja que otro de los factores asociados podría ser la falta de conocimiento de la enfermedad, la mala aplicación de la terapia o el apego a la misma, y que comparando este nivel de escolaridad con el nivel socioeconómico observamos que el 72% eran de nivel bajo. Aunque nuestra población tiene estas características generales, la mayoría del costo de la terapia es subsidiada por recursos federales, por lo que consideramos que el abandono puede verse influenciado por falta de conocimiento de la enfermedad y el beneficio de completar la terapia.

La inmunoterapia es una práctica antigua y nueva a la vez, es antigua por que hace ya 100 años que comenzó a utilizarse. Para la selección de alérgenos a aplicar con fines diagnósticos y terapéuticos, es necesario el conocimiento de los principales Aero alérgenos regionales a los que se encuentra expuesta la población. En los pacientes que analizamos encontramos mayor frecuencia en alergia a pólenes, hasta del 76% del total de alérgenos, sin embargo, si habláramos de la frecuencia por alérgeno la mayor observada fue del ácaro en más del 50%, que por lo consecuente fue el alérgeno más aplicado en la inmunoterapia. Considerando que un paciente era reactivo a más de un alérgeno, más de la mitad de los niños eran alérgicos a acaro y a otros tipos.

La enfermedad alérgica que más fue tratada fue asma, hasta en un 67.5%, seguida de la rinitis alérgica con el 27%, sin considerar que la mayoría de los niños tiene más de un diagnostico alérgico. Lo que demuestra, como lo mencionan las estadísticas, que ambas son condiciones prevalentes en nuestro medio debido a la alta exposición de los pacientes a los distintos alérgenos causales. Ya que evitar una exposición al alérgeno es prácticamente imposible, para las alergias que involucran vías aéreas debemos buscar otros medios para controlar adecuadamente estas patologías.

El mayor riesgo de la inmunoterapia subcutánea es grave anafilaxia. La mayor preocupación respecto a la inmunoterapia es su seguridad, y aunque se mencionó previamente que la mayoría de los efectos adversos son locales, encontramos que el 92.3% de los pacientes que abandonaron habían presentado efectos sistémicos, que en el 72% de las veces fue grado 1, según la clasificación de la *World Allergy Organization*, que se refiere síntomas o signos con afección de un órgano, que en su mayoría fueron rinorrea, estornudos, sensación de cuerpo extraño en faringe, prurito nasal o generalizado. En cuanto a los pacientes que presentaron una reacción adversa local, que fueron solo 7.4%, encontramos que solo 3 de ellos, presentaron reacciones locales más extensas, lo que incremento solo 1.7% el riesgo de presentar reacciones sistémicas, de las que presentaron se estadificaron en grado 1 y 3.

La incidencia de reacciones sistémicas como urticaria, angioedema, síntomas respiratorios incrementados o hipotensión, según diversos estudios a nivel mundial suele presentarse en un rango de 0.05%-3.2% por dosis, mientras que la incidencia de reacciones fatales es de aproximadamente 1 por cada 2.5 millones de dosis administradas. En nuestro estudio solo un paciente presentó datos sistémicos de mala perfusión asociada a la aplicación, que corresponde al 2% de los que presentaron reacciones adversas. No se registraron muertes por choque anafiláctico. Esto nos demuestra que si bien la inmunoterapia no es inocua, tampoco es una práctica de riesgo por lo que la presencia o no de estos efectos adversos depende muchas veces de las condiciones del paciente y de la manera de emplear la misma.

De acuerdo al registro del laboratorio de Alergia, 2 de cada 10 pacientes ya habían presentado inasistencia a la aplicación de inmunoterapia en dos ocasiones no consecutivas, y reiniciaron el esquema en el mismo frasco, de acuerdo a la consideración por el especialista de Alergia. También 1 de cada 10 pacientes ya tenían historia previa de abandono de un esquema previo de inmunoterapia alérgico específica y 5 de cada 100 pacientes ya tenían historia de haber recibido un esquema de inmunoterapia, el cual a diferencia de este, si completaron.

Para finalizar cabe puntualizar que como hemos mostrado que en el 67% de los casos el abandono fue en el periodo de mantenimiento de la terapia. Y de acuerdo a la visita previa al abandono, acerca de la percepción de mejoría de los síntomas alérgicos respecto al comienzo de la terapia dirigida, la respuesta fue en más de la mitad de los casos (52,5%) excelente, por lo que consideramos que el abandono también puede deberse a la mejoría que mostro el paciente, por lo que el responsable directo dejó de llevar al paciente para recibir el tratamiento.

CONCLUSIÓN

Las estrategias contemporáneas de tratamiento de las enfermedades alérgicas y en particular del asma bronquial se basan en la identificación de los alérgenos y las medidas de evitación, la farmacoterapia y la inmunoterapia específica con vacunas terapéuticas. La inmunoterapia es una medida terapéutica costo-beneficio efectiva gracias a la reducción en el uso de medicamentos de rescate y a su beneficio a largo plazo, lo que nos lleva a cuestionarnos por qué no es una práctica común para el tratamiento de la rinitis y asma alérgicas ya que es la única terapéutica que ataca la causa primaria de la enfermedad, además de prevenir el desarrollo de nuevas sensibilizaciones así como retrasar o impedir la evolución de rinitis alérgica a asma.

La vía parenteral subcutánea ha sido históricamente la más usada y ha demostrado de acuerdo a los criterios de la medicina basada en la evidencia, su eficacia. Este tipo de inmunoterapia es la que se aplica en nuestra institución.

Existen muchas características que pueden ayudar a identificar a los pacientes con alto riesgo de abandono a la inmunoterapia, entre las causas de abandono se han encontrado el inconveniente de acudir con un médico especialista para el abasto y la aplicación de las inyecciones, cabe mencionar que los responsables directos de los niños son instruidos para la aplicación subcutánea de la terapia, sin embargo se intentó comparar con la distancia del lugar de la residencia, no encontrando relación significativa en cuanto a la distancia, ya que en su mayoría eran procedentes de la Ciudad de México. No hay relación tampoco con el género de los pacientes, y se observa que en su mayoría son escolares con asma y rinitis alérgica, ambas consideradas como las entidades alérgicas más comunes en nuestro país según las estadísticas. Demostramos la frecuencia en más de la mitad de los pacientes al ácaro y en conjunto, más del 70% a pólenes, con inmunoterapia alérgeno específica dirigida a los mismos, al menos en el centro del país ya que la población era procedente de la misma región.

En un principio, el abandono a la inmunoterapia subcutánea esta reportada en 30 a 40%, relacionada en gran parte a sus efectos adversos. Sin embargo, en nuestra institución, de los pacientes que abandonaron la cuarta parte tuvieron efectos adversos. De los cuales reportamos que en su mayoría fueron, a diferencia de diversos estudios, fueron sistémicos, con involucro a un solo órgano y en mínima frecuencia hubo involucro sistémico.

De acuerdo a nuestros resultados la décima parte de los pacientes, ya habían presentado un esquema previo de inmunoterapia incompleto por abandono y algunos ya habían perdido más de dos sesiones de tratamiento por lo que consideramos que estos pueden ser factores tempranos para detectar a los niños, que en corto o mediano plazo pueden abandonar nuevamente el tratamiento.

De los pacientes que dejaron de asistir a la terapia por indicación médica considerados como criterios de exclusión, fueron aproximadamente una décima parte de la muestra, debido a comorbilidades mal controladas, que comparado con el porcentaje en algunos estudios a nivel mundial es el mismo reportado.

En la práctica clínica diaria, la eficacia de la inmunoterapia se comprueba por la reducción de los síntomas de la enfermedad que precisó el tratamiento específico (asma, rinitis, rinoconjuntivitis, sibilante temprano o dermatitis atópica) y por haber disminuido la necesidad de utilizar medicamentos para combatir los síntomas, como se comprobó en nuestro estudio que aunque abandonaron la inmunoterapia más de la mitad tenía una mejoría referida como excelente. En este estudio no discutiremos las causas de abandono sin embargo podemos deducir que una de las causas fue buena respuesta al tratamiento y como consecuencia suspendieron el tratamiento en fase de mantenimiento, por lo que consideramos que el esquema de terapia puede reducirse de acuerdo a la evolución clínica del paciente y así disminuir las cifras de abandono.

Si se hace una evaluación entre los beneficios y los riesgos/costos de la inmunoterapia, la balanza se inclina a favor de los beneficios y es por ello que la inmunoterapia es considerada como una opción terapéutica segura y efectiva para pacientes con rinitis alérgica y asma que ha sido aprobada por la OMS desde 1988.

Con las estadísticas encontradas se han intentado muchas estrategias a lo largo de los años para maximizar la adherencia a la inmunoterapia subcutánea. En nuestra institución hace falta promoción de la inmunoterapia alérgeno específica y sus beneficios así como el apego estricto al tratamiento con 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. 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 asegurar la eficacia de la inmunoterapia.

LIMITACIÓN DEL ESTUDIO

Nuestro estudio se basa en población pediátrica, de escasos recursos, el resultado puede verse influido por cuestiones económicas, no por la eficacia de la inmunoterapia. La principal limitación es que de los pacientes del laboratorio de Alergias que hayan reunido los criterios de inclusión y que actualmente se encuentren en abandono, cuando de realizo la revisión del expediente clínico no se encontraron todas las variables que consideramos en nuestro estudio porque no son mencionados en la nota medica de consulta externa o no hay una consulta posterior al abandono de la terapia. Por lo que queda incompleta la estadística, sin causa que lo explique, no tenemos la manera de interrogar a los padres sobre los factores relacionados, y no tuvimos conocimiento si posterior al abandono el niño presento mejoría, reacciones adversas que condicionaron el abandono o si su alergia fue refractaria al uso de inmunoterapia.

Además de que se no se estudió a una población de la misma etnia, fueron procedentes de todo el país, en su mayoría del centro de país, de clase social media o baja, por tratarse nuestra institución de un centro de referencia y de ámbito de cobro bajo subsidiado en una parte por el estado y por recursos federales.

Del porcentaje considerado como abandono a la terapia, revisamos una muestra significativa que fueron 200 pacientes, y de los cuales casi una décima parte de los pacientes no abandonaron la terapia, sino que dejaron de asistir a la sesiones por indicación médica por parte del servicio de Alergia o por alguna patología concomitante, y que considerando al resto de pacientes, de los cuales no se revisó el expediente para establecer la causa del abandono, considero que nuestro estudio tiene un sesgo. Sin embargo esto demuestra que en el reportado como abandono, que es casi la mitad de los pacientes, si revisáramos el expediente del total de los pacientes posiblemente el porcentaje de abandono en nuestra institución sea menor, casi igual que al reportado en la literatura universal.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Fecha de inicio: (mes/año)	MES																
	OC T	NO V	DIC	EN E- 15	FE B	MA R	MA R	AB R	MA Y	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT- MAR 16	MAY- JUL	AGO	
Octubre -2014	27- 31	3- 28	01- 31	01- 31	01- 28	01- 31	01- 31	01- 30	01- 30	01- 30	01-30	2ª. SEM ANA	01-31	01- 31 MAR	01 MAY- 31 JUL	2ª. SEMA NA	
	ACTIVIDAD																
Revisión de archivo de laboratorio de alergias	X																
Inclusión de pacientes		X															
Revisión de expedientes en Archivo Clínico			X	X	X	X	X										
Análisis de los datos									X	X	X						
Presentación de resultados												X					
Elaboración de manuscritos													X	X	X		
Publicación																	X

BIBLIOGRAFÍA

1. Bjorksten B, Clayton T, Ellwood P, Stewart A, Strachan D, Group IPIS. Worldwide time trends for symptoms of rhinitis and conjunctivitis: Phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2008;19(2):110-24.
2. Sole D, Mallol J, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF. Prevalence of rhinitis-related symptoms in Latin American children - Results of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase three. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21(1 Pt 2):e127-36.
3. Barraza-Villarreal A, Hernandez-Cadena L, Moreno-Macias H, et al. Trends in the prevalence of asthma and other allergic diseases in schoolchildren from Cuernavaca, Mexico. *Allergy Asthma Proc* 2007;28:368-74.
4. Ait-Khaled N, Pearce N, Anderson HR, Ellwood P, Montefort S, Shah J. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three. *Allergy* 2009;64:123-48.
5. Lai CK, Beasley R, Crane J, et al. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2009;64:476-83.
6. Rico-Mendez FG, Barquera S, Cabrera DA, et al. Bronchial asthma healthcare costs in Mexico: analysis of trends from 1991-1996 with information from the Mexican Institute of Social Security. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2000;10:334-41.
7. Lopez Perez G, Morfin Maciel BM, Huerta Lopez J, et al. [Prevalence of allergic diseases in Mexico City]. *Rev Alerg Mex* 2009;56:72-9.
8. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102(4 Pt 1):558-62.
9. Pedroza A, Becerril M. [Consenso nacional de inmunoterapia]. *Rev Alerg Mex* 1998;45(Supl may).

10. Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: developing guidelines. *BMJ* 1999;318:593-6.
11. Cox L, Nelson H, Lockey R, et al. Allergen immunotherapy: A practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(Suppl1):S1-S55.
12. Brozek JL, Akl EA, Alonso-Coello P, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines. Part 1 of 3. An overview of the GRADE approach and grading quality of evidence about interventions. *Allergy* 2009;64:669-77.
13. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-6.
14. Jaeschke R, Guyatt GH, Dellinger P, et al. Use of GRADE grid to reach decisions on clinical practice guidelines when consensus is elusive. *BMJ* 2008;337:a744.
15. Bousquet PJ, Calderon MA, Demoly P, 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 (GA(2)LEN) article. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:49-56.
16. Brozek JL, Baena-Cagnani CE, Bonini S, et al. Methodology for development of the Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma guideline 2008 update. *Allergy* 2008;63:38-46.
17. Becerril A, Canseco R, Barrera C, Angeles G. [Guía de Práctica Clínica, Diagnóstico y Tratamiento del Asma en Mayores de 18 Años]. *Rev Inst Mex Seguro Social*. 2009.
18. GRADE working group. GRADE assign quality of evidence. <http://homepage3.nifty.com/aihara/sakusaku/GRADE-eng.html>. 2009.
19. Oppenheimer J, Nelson HS. Skin testing. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96(Suppl 1):S6-S12.
20. Nelson HS, Oppenheimer J, Buchmeier A, et al. An assessment of the role of intradermal skin testing in the diagnosis of clinically relevant allergy to timothy grass. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:1193-201.
21. Krouse JH, Sadrazodi K, Kerswill K. Sensitivity and specificity of prick and intradermal testing in predicting response to nasal provocation with timothy grass antigen. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;131:215-9.
22. Gungor A, Houser SM, Aquino BF, et al. A comparison of skin endpoint titration and

skin-prick testing in the diagnosis of allergic rhinitis. *Ear Nose Throat J* 2004;83:54-60.

23.Río Navarro B, Mercado Ortiz V, Lerma Ortiz L, et al. [Comparación de 2 métodos de pruebas cutáneas para el diagnóstico de enfermedades alérgicas]. *Rev Alerg Mex* 1996;43:100-3.

24.Hamilton RG. Diagnosis and treatment of allergy to hymenoptera venoms. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:323-9.

25.Bilo BM, Rueff F, Mosbech H, et al. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2005;60:1339-49.

26.Nepper-Christensen S, Backer V, DuBuske LM, Nolte H. In vitro diagnostic evaluation of patients with inhalant allergies: summary of probability outcomes comparing results of CLA- and CAP-specific immunoglobulin E test systems. *Allergy Asthma Proc* 2003;24:253-8.

27.Calabria CW, Dietrich J, Hagan L. Comparison of serum-specific IgE (ImmunoCAP) and skin-prick test results for 53 inhalant allergens in patients with chronic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2009;30:386-96.

28.Hamilton RG. Clinical laboratory assessment of immediate-type hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(Suppl 2):S284-S296.

29.Khan DA. Allergic rhinitis with negative skin tests: does it exist? *Allergy Asthma Proc* 2009;30:465-9.

30.Larenas-Linnemann DL, Cruz AA, Fogelbach GA, del Prado ML. [Allergens used in skin tests in Mexico]. *Rev Alerg Mex* 2009;56:41-7.

31.Larenas-Linnemann DE, Fogelbach GA, Alatorre AM, et al. Patterns of skin prick test positivity in allergic patients: usefulness of a nationwide SPT chart review. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2011 Jan 6.

32.Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100(Suppl 3):S1-S148.

33.Canonica GW, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, et al. Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce. *Allergy* 2007;62:317-24.

34.Bousquet PJ, Hooper R, Kogevinas M, et al. Number of allergens to be tested to

assess allergenic sensitization in epidemiologic studies: results of the European Community Respiratory Health Survey I. *Clin Exp Allergy* 2007;37:780-7.

35. Long WF, Taylor RJ, Wagner CJ, et al. Skin test suppression by antihistamines and the development of subsensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1985;76:113-7.

36. Cook TJ, MacQueen DM, Wittig HJ, et al. Degree and duration of skin test suppression and side effects with antihistamines. A double blind controlled study with five antihistamines. *J Allergy Clin Immunol* 1973;51:71-7.

37. Simons FE, Simons KJ. Clinical pharmacology of new histamine H1 receptor antagonists. *Clin Pharmacokinet* 1999;36:329-52.

38. Rao KS, Menon PK, Hilman BC, Sebastian CS, Bairnsfather L. Duration of the suppressive effect of tricyclic antidepressants on histamine-induced wheal-and-flare reactions in human skin. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82(Pt 1):752-7.

39. Miller J, Nelson HS. Suppression of immediate skin tests by ranitidine. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84(Pt 1):895-9.

40. Simons FE, Johnston L, Gu X, Simons KJ. Suppression of the early and late cutaneous allergic responses using fexofenadine and montelukast. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86:44-50.

41. Lai CK, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S, et al. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*. 2009;64(6):476-83.

42. M. Meza del Castillo ea. INMUNOTERAPIA ESPECÍFICA CON ALERGÉENOS EN PEDIATRÍA. *Protoc diagn ter pediatr*. 2013;1:145-56.

43. Larenas. *Guía Mexicana de practica Clinica de inmunoterapia* 2011. *Revista de Alergia* 2011;55(8):76.

44. Ring J, Gutermuth J. 100 years of hyposensitization: history of allergen-specific immunotherapy (ASIT). *Allergy*. 2011;66(6):713-24.

45. Cuevas H. Alergia e hipersensibilidad: conceptos básicos para el pediatra. *Revista Mexicana de Pediatría*. 2012;79:192-200.

46. Mark J. GLOBAL STRATEGY FOR ASTHMA MANAGEMENT AND PREVENTION. Revision 2014. GINA REPORT. 2014.

47. Del Rio-Navarro B. Asma. Artículo de revisión. Bol Med Hosp Infant Mex. 2009;66(1).
48. Gentile DA, Skoner DP. Allergic Rhinitis. 2010:291-300.
49. Sly RM. Changing prevalence of allergic rhinitis and asthma. Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology. 1999;82(3):233-48; quiz 48-52.
50. Hansen I, Klimek L, Mösges R, Hörmann K. Mediators of inflammation in the early and the late phase of allergic rhinitis. Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology. 2004;4(3):159-63.
51. Coria-Ramirez E. Concentraciones de linfocitos T CD4+ y FOXP3+ en pacientes con rinitis alérgica. Revista Alergia México. 2013;60:5-10.
52. Demoly P. Validation of the classification of ARIA (allergic rhinitis and its impact on asthma). Allergy. 2003;58:672-75.
53. ASMA INFANTIL. Guías para su diagnóstico y Tratamiento, (2009).
54. Diagnóstico y tratamiento del asma en menores de 18 años (2008).
55. Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. The Journal of allergy and clinical immunology. 2011;127(1):18-27; quiz 8-9.
56. Rolland JM, Gardner LM, O'Hehir RE. Allergen-related approaches to immunotherapy. Pharmacology & therapeutics. 2009;121(3):273-84.
57. Cantillo JF. Nuevos esquemas de inmunoterapia específicas con alérgenos. Biomedica. 2010;30:4430-40.
58. Nelson H. SCIT: Preparation of allergen extracts for therapeutic use. Up To Date. 2015.
59. Norman P. Subcutaneous immunotherapy for allergic disease: Indications and efficacy. Up To Date. 2015.
60. Serota M. Subcutaneous aeroallergen immunotherapy: Accelerated schedules (cluster and rush). UpToDate. 2015.
61. Peter S. Sublingual immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and asthma. Up To Date. 2015.

- 62.** Pipet A, Botturi K, Pinot D, Vervloet D, Magnan A. Allergen-specific immunotherapy in allergic rhinitis and asthma. Mechanisms and proof of efficacy. *Respiratory medicine*. 2009;103(6):800-12.
- 63.** Nelson h. SCIT: Standard schedules, administration techniques, and monitoring. Up To Date. 2015.
- 64.** Casale TB, Stokes JR. Future forms of immunotherapy. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011;127(1):8-15; quiz 6-7.
- 65.** Makatsori M, Senna G, Pitsios C, Leonart R, Klimek L, Nunes C, et al. Prospective adherence to specific immunotherapy in Europe (PASTE) survey protocol. *Clinical and translational allergy*. 2015;5:17.
- 66.** Calderon MA, Cox L, Casale TB, Mosges R, Pfaar O, Malling HJ, 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, and clinical immunology : official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*. 2015;11(1):17.
- 67.** Reisacher WR, Visaya JM. Patient adherence to allergy immunotherapy. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*. 2013;21(3):256-62.

ANEXOS

Figura 1. CLASIFICACIÓN DE GELL-COOMBS

HIPERSENSIBILIDAD	MECANISMOS INMUNITARIOS PATOLÒGICOS	EJEMPLOS
TIPO I	Inmunoglobulinas E (IgE)	-Anafilaxia -Asma mediada por IgE -Rinitis mediada por IgE -Fiebre del heno -Dermatitis atópica -Urticaria
TIPO II	Inmunoglobulina M (IgM) Inmunoglobulina G (IgG)	-Anemia hemolítica autoinmune -Púrpura trombocitopénica autoinmunitaria -Eritroblastosis fetal -Síndrome de Goodpasture -Enfermedad de Graves -Miastenia gravis
TIPO III	Inmunocomplejos circulantes	-Lupus eritematoso sistémico -Glomerulonefritis postestreptocócica -Panarteritis nodosa -Enfermedad del suero -Reacción de Arthus
TIPO IV	Linfocitos T CD4* Linfocitos TCD8	-Dermatitis del contacto -Reacción de Mantoux -Artritis reumatoide -Enfermedad inflamatoria intestinal (Crohn, CUCI) -Esclerosis múltiple

Figura 2. CLASIFICACIÓN DE ARIAS DE LA RINITIS ALÉRGICA. Tiempo de manifestación, intensidad y calidad de vida.

INTERMITENTE Síntomas que duran menos de cuatro días a la semana.	PERSISTENTE Síntomas que duran más de cuatro días a la semana.
LEVE No interfiere con el sueño No interfiere con las actividades diarias, deportivas, recreativas, laborales y escolares.	MODERADA-GRAVE (UNO O MÁS) Interfiere con el sueño Interfiere con las actividades diarias, deportivas y recreativas. Dificultades laborales y escolares

Figura 3. SISTEMA DE CLASIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS SISTÉMICAS A INMUNOTERAPIA ALÉRGICO ESPECÍFICA SUBCÚTANEA POR LA WORLD ALLERGY ORGANIZATION

GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4	GRDOO 5
<p>Síntoma(s)/signo(s) de un órgano o sistema presente</p> <p>O</p> <p>Cutáneo Prurito generalizado, urticaria, sensación de calor O angioedema</p> <p>Respiratorio alto Rinitis (Rinorrea, prurito o congestión nasal) O tos productiva O tos del aparato superior</p> <p>Conjuntiva Eritema conjuntival, prurito o quemosis</p> <p>Otros Nausea, sabor metálico, cefalea</p>	<p>Síntoma(s)/signo(s)) o más de un órgano o sistema presente</p> <p>O</p> <p>Respiratorio bajo Asma: tos, sibilancia, respiración entrecortada (menos de 40% de PEF, VEF1 bajo, que responde a broncodilatador inhalado)</p> <p>O</p> <p>Gastrointestinal Diarrea, cólico abdominal o vomito</p>	<p>Respiratorio bajo Asma (PEF 40% o VEF1 bajo) Sin respuesta a inhaladores</p> <p>O</p> <p>Respiratorio alto Edema laríngeo, úvula o lengua con o sin estridor</p>	<p>Respiratorio alto o bajo Falla respiratoria con o sin pérdida de la conciencia</p> <p>O</p> <p>Cardiovascular Hipotensión con o sin pérdida del estado de conciencia</p>	<p>Muerte</p>