



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

**INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
ISMAEL COSIO VILLEGAS**

**Eficacia de inmunoterapia alérgeno específica subcutánea
con dos años de mantenimiento.**

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE

ESPECIALISTA EN ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA

M. C. YAIR HUMBERTO GONZÁLEZ TUYUB

TUTORES DE TESIS:

DR. GANDHI FERNANDO PAVÓN ROMERO DR. LUIS MANUEL TERÁN JUÁREZ

Ciudad de México

Agosto 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Dr. Juan Carlos Vázquez García

Director de enseñanza

Dra. Margarita Fernández Vega

Subdirectora de enseñanza

Dra. María del Carmen Cano Salas

Jefa del departamento de formación de posgrado

Dr. Luis Manuel Terán Juárez

Profesor titular de la especialidad en Alergia e Inmunología Clínica

Dr. Gandhi Fernando Pavón Romero

Asesor de tesis

Índice	Página
Resumen	5
I. Marco teórico	7
II. Antecedentes	22
III. Planteamiento del problema	26
IV. Justificación	27
V. Hipótesis	28
VI. Objetivos	29
VII. Materiales y métodos	30
VIII. Resultados	42
IX. Discusión	55
X. Conclusión	61
XI. Bibliografía	62
XII. Anexos	68

RESUMEN

La rinitis alérgica (RA) y el asma son enfermedades inflamatorias de la vía aérea, mediadas por IgE, alrededor del 30% de todos los pacientes con ambas entidades reportan alteración en sus actividades diarias, productividad y rendimiento escolar. La inmunoterapia alérgeno específica (ITAE) es considerada como la única terapia capaz de modificar la respuesta inflamatoria, con un efecto beneficioso que persiste aún después de la suspensión del tratamiento. En la actualidad la evidencia sobre los beneficios de la ITAE subcutánea sobre la calidad de vida se basa en reportes externos analizados después de dos años de tratamiento y se desconoce el impacto que tiene en la función pulmonar, uso de medicamentos controladores y crisis de broncoespasmo en los pacientes con asma.

Objetivo general: Evaluar el impacto en la calidad de vida de los pacientes con rinitis alérgica y asma tratados con dos años de ITAE de mantenimiento, utilizando cuestionarios de calidad de vida (RQLQ y AQLQ). **Materiales y métodos:** Se incluyeron pacientes que acuden a la consulta externa del departamento de Inmunogenética y alergia del INER, con diagnóstico de RA con asma de acuerdo a guías ARIA 2010 y GINA 2017 respectivamente. A todos los pacientes se les valoró niveles de IgE total, eosinófilos sanguíneos, pruebas de función pulmonar, evaluación de número y dosis de medicamentos controladores del asma además de la aplicación de cuestionarios de calidad de vida para rinitis alérgica (RQLQ) y de asma (AQLQ – solo en aquellos con asma), la ITAE subcutánea fue hecha basado en las recomendaciones de la guía mexicana de inmunoterapia. Todos los parámetros anteriormente mencionados se volvieron a evaluar al finalizar los tiempos a comparar: t1-6 meses, t2-12 meses, t3-24 meses y fueron comparados vs. T0-reclutamiento, siendo cada paciente su propio control, utilizando el análisis el programa SPSS v.22. **Resultados:** Se encontró que los pacientes con RA que recibieron ITAE mejoraron su calidad de vida evaluada mediante cuestionario RQLQ t0 vs. t2 ($p<0.001$), así mismo en los pacientes con asma mediante cuestionario AQLQ t0 vs. t2 ($p<0.001$) en ambos grupos se demostró diferencia significativa en los niveles de IgE total ($p<0.001$), eosinófilos sanguíneos ($p<0.001$) al final del estudio, independientemente de la sensibilidad alérgica mono/polisensibilizados ó mono/politerapia con alérgenos. En los pacientes con asma no se encontraron modificaciones significativas en los parámetros espirométricos de la función pulmonar, lo que indica que durante los 2 años con ITAE no existió deterioro, aunado a la disminución del uso de corticoesteroide inhalado ($p=0.02$), específicamente en la reducción del uso de dosis media/alta ($p=0.03$), otros medicamentos controladores (antagonista de leucotrienos) ($p<0.001$), durante el tratamiento con ITAE no se documentó crisis de asma posterior a la aplicación de la dosis de ITAE y se observó una disminución en el número de eventos de crisis de asma en un 70% durante el seguimiento ($p=0.02$). **Conclusiones:** Los pacientes que reciben ITAE por dos años, independientemente de la sensibilidad alérgica ó con mono/politerapia con alérgenos, demuestra cambios favorables en la calidad de vida mediante el cuestionario RQLQ y AQLQ respectivamente, así también como disminución en biomarcadores sanguíneos de la inflamación alérgica y reducción en el uso o número de medicamentos controladores del asma sin modificación de la función pulmonar.

I. MARCO TEÓRICO.

Rinitis alérgica.

La rinitis alérgica (RA) es una enfermedad inflamatoria de la mucosa nasal, mediada por IgE que se caracteriza por congestión nasal, rinorrea, estornudos, y/o prurito nasal y que es reversible con o sin tratamiento.

En la actualidad se reconoce a la RA como la principal enfermedad alérgica y es un problema de salud mundial ya que causa discapacidad (afectación en las actividades diarias, productividad y rendimiento escolar) y cuya prevalencia va en aumento. Se estima que el 50% en la población en Europa, Norteamérica y Australia la padece, reportes realizados en México consideran que está presente en el 40% de los pacientes. La RA diagnosticada en la infancia predispone al desarrollo de asma en la edad adulta, 80% de los pacientes con asma presentan rinitis alérgica. El impacto financiero asociado a la RA es sustancial en países desarrollados suponen pérdidas hasta de 5 mil millones de dólares anuales, y sus comorbilidades se asocian con bajo rendimiento y ausencia escolar en niños.^{1,2}

Entre los factores de riesgo para el desarrollo de RA se han descrito la sensibilización a aeroalérgenos intradomiciliarios (OR = 1.6), niveles elevados de IgE sérica total (OR = 2.4) y el aumento de óxido nítrico exhalado (OR 1.9).³

Recientemente se han identificado polimorfismos de un solo nucleótido asociados con la susceptibilidad a padecer RA, entre ellos destacan polimorfismos del gen *IL27*, específicamente rs153109 (OR= 2.26) y rs17855750 (OR=1.15) esto en

población china. Dos variantes promotoras de *IL6*, rs1800795, (OR=1.56), así como polimorfismos en el gen *ADAM33* (OR= 1.99).^{2,3}

En la RA, el proceso de sensibilización a alérgenos depende de la exposición a alérgenos. La primera fase se denomina de sensibilización, en este proceso se genera IgE alérgeno específica como respuesta a un agente externo reconocido como antígeno; estos anticuerpos circulan en sangre periférica y se adhieren a la superficie de los basófilos y mastocitos, incluyendo también a los localizados en la mucosa nasal. La re-exposición al antígeno, activa la segunda fase conocida como efectora temprana en la que los mastocitos y basófilos, liberan sus mediadores preformados (histamina, triptasa, proteína catiónica de eosinófilos, quinasa, carboxipeptidasa) almacenados en sus gránulos, induciendo vasodilatación, extravasación de plasma e infiltración en la mucosa nasal.³

Al mismo tiempo inicia la fase efectora tardía, caracterizada por la síntesis de nuevos mediadores (prostaglandinas, leucotrienos, factor activador de plaquetas, lipoxinas, citocinas) que perpetúan los mecanismos antes mencionados, incrementando el estado inflamatorio. El diagnóstico clínico de RA se presume cuando los pacientes presentan una historia clínica consistente con una etiología alérgica y hallazgos en el examen físico que incluyen: rinorrea hialina, palidez de la mucosa, hipertrofia de cornetes, los síntomas crónicos pueden conducir a la presencia de un "pliegue alérgico" en el dorso nasal, el diagnóstico de RA puede plantearse sobre la base de una historia clínica, examen físico y es necesario demostrar la evidencia del factor sensibilizante. La prueba cutánea es un bioensayo realizado mediante la introducción de un alérgeno específico en la piel del paciente

que permite la observación directa de la reacción del cuerpo ante un antígeno específico por la rápida activación de los mastocitos cutáneos que genera el desarrollo de un habón y eritema dentro de 15 a 20 minutos con una sensibilidad del 70 – 80%.³

Otros métodos involucran a la cuantificación de IgE alérgeno específica. No existen hallazgos radiológicos específicamente diagnósticos para la RA y no se justifica realizar estudios de este tipo en pacientes que ya cumplen con los criterios clínicos para el diagnóstico.⁴

La RA se clasifica de acuerdo a la frecuencia de los síntomas y su gravedad. El patrón temporal se ha considerado tradicionalmente como estacional o perenne, sin embargo, se reconoce que este sistema de clasificación tiene limitaciones, como la longitud de la temporada polínica que depende de la ubicación geográfica, las condiciones climáticas y la polisensibilización. La clasificación de los síntomas del paciente por frecuencia y gravedad permite la elección del tratamiento más apropiado. La frecuencia de los síntomas de RA se ha dividido en intermitente (<4 días a la semana o <4 semanas al año) y persistentes (>4 días por semana y >4 semanas al año). La gravedad puede clasificarse como leve (cuando los síntomas están presentes pero no están interfiriendo con la calidad de vida) o moderada a grave (cuando los síntomas son lo suficientemente molestos para interferir con la calidad de vida).⁹

El tratamiento de la RA generalmente combina las medidas generales (evitar el alérgeno, lavados nasales), la terapia farmacológica, medicación y la inmunoterapia

alérgeno específica. Con respecto a los lavados nasales con solución salina isotónica, esta técnica se asocia con una mejoría del 27% en los síntomas nasales y calidad de vida, reducción del 62% en el consumo de medicamentos, aceleración de 31% del tiempo de aclaramiento mucociliar.⁹

En cuanto a la farmacoterapia la segunda generación de antihistamínicos orales ofrece menos efectos secundarios sedantes y anticolinérgicos y es más eficiente, con una reducción significativa de los síntomas. Los esteroides tópicos nasales son más eficaces que los antihistamínicos para controlar la obstrucción nasal y son considerados la piedra angular en el tratamiento conservador de la RA. Dado que los medicamentos disponibles no suelen controlar bien la rinitis cuando se utilizan por separado, varios estudios han demostrado mejor eficacia con el uso de ambos medicamentos de manera combinada.⁹

La inmunoterapia es el único tratamiento modificador de la enfermedad, posee un efecto que persiste después de la suspensión del tratamiento y también podría ayudar a prevenir el asma incidente. La inmunoterapia subcutánea es reconocida como eficaz en el tratamiento de la RA en adultos y niños especialmente cuando los alérgenos involucrados son los ácaros del polvo, cucaracha, gato, abedul, parietaria, ambrosía y polen de gramíneas.¹⁴

Inmunoterapia alérgica específica.

La inmunoterapia alérgica específica (ITAE) es un tratamiento que se comenzó a desarrollar a inicios del siglo XX por Leonard Noon con la administración subcutánea de pequeñas dosis de extractos polínicos de pastos para el control de la *fiebre de heno*.¹³

Actualmente los consensos clínico-científicos la definen como la administración repetida de alérgenos específicos a concentraciones gradualmente incrementadas en pacientes con patologías mediadas por IgE con el objetivo de proveer protección y tolerancia contra las reacciones inflamatorias y los síntomas alérgicos asociados con la exposición natural a éstos.^{13,14,15}

Es considerada como la única terapia capaz de modificar la progresión de la enfermedad alérgica, ejemplo de ello es que en pacientes con rinitis alérgica evita el desarrollo del asma; su objetivo principal es la generación de tolerancia (clínica e inmunológica) cuya propiedad es la persistencia de los beneficios clínicos e inmunológicos posterior a la conclusión del tratamiento.

La ITAE posee varios mecanismos de acción, durante las primeras dosis de la inmunoterapia existe un efecto de desensibilización temprana similar al que se produce con los fármacos generado por una supresión selectiva del receptor específico de IgE (FcεRI) en los basófilos y mastocitos lo cual conlleva a la disminución de la degranulación y de la liberación de histamina.¹⁵

Diversos cambios inmunológicos se inducen con el uso constante y repetido de las dosis de la ITAE. Modelos murinos han demostrado que la ITAE genera células T

reguladoras y lo mismo se ha observado en modelos *ex vivo*. Las células T reguladoras son linfocitos T CD4⁺ CD25⁺ mediante la inducción del factor de transcripción FOXP3, capaces de producir citocinas como interleucina (IL) 10 y TGF- β (Factor de crecimiento transformante beta), aunque es importante la participación de este tipo de linfocitos este proceso no es propio de esta estirpe celular ya que también participan monocitos y linfocitos B. Interesantemente el contacto célula-célula (Treg-Mastocito) puede modular la degranulación y liberación de mediadores preformados como histamina, bradicinina y serotonina vía Fc ϵ RI, mediante el incremento de los niveles de AMPc y de calcio intracelular.^{16,21}

Otro efecto de la IL-10 producida por la ITAE es la generación de células B reguladoras inducibles (BR1) que disminuye la producción de IgE antígeno específica y total además de aumentar la síntesis de los niveles de IgG4 (proceso que es directamente proporcional entre IL-10 e IgG4), anticuerpos que bloquean la unión del antígeno con la IgE específica, evitando la secuencia de eventos dependientes de esta inmunoglobulina aunque también se ve incrementado los niveles de IgG1 e IgA, además otro mecanismo inducido por la IL-10 es la disminución de la actividad de los eosinófilos suprimiendo la síntesis de IL-5.^{17,21}

Con respecto a los niveles específicos de anticuerpos IgE, al inicio es evidente un incremento inicial, seguido por una disminución gradual y progresiva hasta ubicarse en valores inclusive menores a los basales aún en épocas de polinización cuando los pacientes susceptibles a éstos se re-exponen, siendo un efecto que puede persistir durante varios años, niveles bajos de IgE específica no explican la respuesta clínica a la inmunoterapia, debido a que a pesar de la persistencia de

niveles significativos de anticuerpos IgE específicos, la inmunoterapia suele reducir la liberación de mediadores tales como histamina a partir de basófilos y mastocitos.²¹

Con la administración gradual y creciente de alérgenos mediante la ITAE se induce tolerancia y disminución de la actividad de mastocitos para el desarrollo de anafilaxia, hay inducción de células Treg y Breg con la supresión de células de Th2 disminuyendo la proliferación de linfocitos alérgeno-específicos resultando en una menor respuesta a la exposición con alérgenos, así también reducción del número de eosinófilos y sus mediadores en los tejidos, lo que induce menor respuesta cutánea así como síntomas nasales particularmente en la fase tardía del tratamiento.^{18,21}

El extractos alérgicos que se aplican en la inmunoterapia alérgica específica es una mezcla heterogénea de referencia, es un agente de composición variable, formado por productos biológicos solubles como proteínas alérgicas y no alérgicas, sin embargo los extractos de uso clínico pueden tener cantidades diferentes de constituyentes y por lo tanto diferir de su concentración proteica y potencia biológica.^{19,23}

El proceso de estandarización, permite conocer la concentración proteica y la potencia biológica de los extractos alérgicos con el objetivo de disponer de productos seguros, de alta calidad y eficaces en la práctica clínica. La potencia biológica de los extractos alérgicos se establece mediante un procedimiento protocolizado con pacientes representativos para el alérgeno a evaluar, el Centro

para la Evaluación e Investigación de Biológicos (CBER) de la FDA en Estados Unidos desarrolló un método de estandarización basado en la potencia biológica de los resultados cuantitativos obtenidos de la aplicación intradérmica y sucesiva generación de ronchas con esta solución de referencia, expresando su resultado en Unidades Alérgicas Bioequivalentes (BAU), capaz de producir 50mm de eritema en sus diámetros transversos sumados (IDEAL₅₀), este es actualmente el procedimiento de referencia de los extractos alérgicos.²⁰

Las indicaciones para la prescripción de la ITAE son las enfermedades alérgicas mediadas por IgE, como rinitis alérgica, alergia a himenópteros y en algunos casos el asma alérgica y dermatitis atópica, en estos dos últimas enfermedades hace falta más evidencia científica. En todo paciente a quien se indique tratamiento con ITAE debe documentarse que la etiología de sus síntomas es alérgica.²³

Entre los estudios que han evaluado la eficacia de la ITAE la mayoría han sido evaluados en pacientes monosensibilizados. Charpin estudio a 40 pacientes adultos con rinitis alérgica, a los cuales administró inmunoterapia durante 2 años con *Juniperus californica* observando una mejoría significativa de la sintomatología clínica en la polinización del segundo año de tratamiento. ($p=0.0001$)²⁵. Entre los estudios realizados en pacientes polisensibilizados, Adkinson evaluó a 121 niños estadounidenses con asma polisensibilizados¹³, utilizando 7 alérgenos en promedio para conformar su ITAE reportando que no existe disminución en el número de medicamentos controladores del asma, uso de esteroide oral y mediciones del flujo espiratorio pico en comparación con el grupo placebo, en contraste Alvarez-Cuesta demostró en 53 pacientes españoles con rinitis alérgica con sensibilización a

Dactylis glomerata y *Olea europea* mejoría en la calidad de vida mediante el cuestionario RQLQ ($p < 0.0001$) y disminución en las dosis de esteroide nasal en comparación con el grupo control ($p < 0.0001$)³⁰. Kim en 2006 comparo a 130 niños con asma coreanos dividido en 2 grupos (monosensibilizados y polisensibilizados), demostrando que a los 18 meses de ITAE para cada uno de los grupos existió disminución en los síntomas de la enfermedad y la reactividad cutánea sin embargo se demostró más eficiencia en el grupo monosensibilizado ($p < 0.05$) así mismo al momento de evaluar niveles de IL-10 e IgE ($p < 0.05$).^{32,33,34,35,36}

Como se ha descrito la inmunoterapia alérgica específica es un tratamiento eficaz para el control de las entidades alérgicas como la rinitis alérgica sin embargo, como cualquier otra terapéutica no está exenta de reacciones adversas²⁴. Diversas organizaciones han establecido mediante consensos diferentes clasificaciones de las reacciones adversas que pueden presentarse durante la inmunoterapia, siendo una de las más empleadas la descrita por la EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) las cuales son catalogadas en cinco grados, tabla 1:

Tabla 1.

REACCIONES ADVERSAS A LA ITAE SEGÚN EAACI	
GRADO	SÍNTOMAS
0	Sin síntomas específicos
1	Reacción adversa leve <ul style="list-style-type: none"> - Urticaria - Exacerbación de rinitis - Broncoespasmo

2	Reacción adversa moderada (> 15 minutos de la aplicación) <ul style="list-style-type: none"> - Urticaria generalizada - Exacerbación de rinitis - Crisis asmática PEF < 40%
3	Reacción adversa grave (< 15 minutos de la aplicación) <ul style="list-style-type: none"> - Crisis asmática PEF > 40% - Urticaria generalizada - Angioedema
4	Choque Anafiláctico Eritema Urticaria generalizada o angioedema Crisis de asma PEF 40% Hipotensión

Tabla 1. Reacciones adversas secundarias a las administración de inmunoterapia alérgica específica subcutánea según la European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI).

La ITAE es un tratamiento altamente seguro, las estadísticas estiman que el riesgo de reacciones sistémicas (anafilaxia) es aproximadamente de 0.2% en una relación de 1 evento por cada 500 inyecciones, presentándose entre los 20 a 30 minutos después de su aplicación. Se ha estudiado el rol de diversos factores que puedan contribuir al desarrollo de estas manifestaciones como el de iniciar la ITAE en la época de mayor polinización, cuando el paciente es sensible a “los pólenes”; ser reactivo a más de una familia de alérgenos, utilizar un esquema rápido (rush y ultra-rush), el empleo de más de una aplicación por semana y su uso en pacientes con asma no controlados^{24,39,40}.

Hasta el momento se han efectuado una serie de recomendaciones para disminuir la presentación de las reacciones adversas como el uso de antihistamínicos previos y medicación con terapia biológica anti-IgE además del uso de vías de administración no tradicionales tales como sublingual, intralinfática, epicutánea y la preparación con antígenos recombinantes.^{17,18}

Calidad de vida.

El concepto de calidad de vida relacionada con la salud y sus determinantes han evolucionado desde la década de 1980 para abarcar aquellos aspectos de la calidad de vida que se ha demostrado claramente que afectan a la salud ya sea física o mental. Podemos definir la calidad de vida relacionada con la salud como el nivel de bienestar derivado de la evaluación que la persona realiza de diversos dominios de su vida y considerando el impacto que éstos tienen en su estado de salud.²⁶

Frecuentemente el término de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) es utilizado indistintamente como estado de salud, estado funcional, calidad de vida (CV) o evaluación de necesidades. Para algunos autores, la CVRS es identificada como una parte de la calidad de vida general, mientras que otros sugieren que su uso es a menudo intercambiable con el de calidad de vida, pese a esta discrepancia, la gran mayoría de los autores sugieren que la CV debe ser diferenciada de la CVRS debido a que el término es utilizado en el campo de la medicina en su interés por evaluar la calidad de los cambios como resultado de intervenciones médicas limitado a la experiencia que el paciente tiene de su enfermedad, porque caracterizan la experiencia del paciente resultado de los cuidados médicos o para establecer el impacto de la enfermedad en la vida diaria, es decir, es una medición de salud desde la perspectiva de los pacientes.²⁷

A pesar de que aún no existe consenso en su definición la información derivada de su estudio ha generado una importante contribución en la formulación de objetivos, guías y políticas para los cuidados en salud y ha sido especialmente beneficiosa en describir el impacto de la enfermedad en la vida de los pacientes y en la evaluación

de la efectividad de los tratamientos. Por lo anterior, la evidencia sugiere que su uso es beneficioso en la práctica clínica cotidiana, en estudios de eficacia, efectividad, riesgo o como indicador de la calidad del tratamiento.

La medición de la CVRS plantea inconvenientes debido a que los resultados son evaluados a menudo por cotejos del estado de salud basados en percepciones subjetivas y expectativas de las personas, lo cual podría alejarse del criterio clínico, sin embargo, pese a estas posibles carencias, son muchos los clínicos e investigadores que plantean su uso como un indicador de evaluación, fundamentalmente en las enfermedades crónicas, ya que las mediciones clínico/fisiológicas tradicionales proveen información para el médico, pero tienen un limitado interés para el paciente, ofreciendo a menudo una correlación pobre de la capacidad funcional y el bienestar de los pacientes.²⁷

La evaluación de la CVRS puede hacerse a través de:

- a. Instrumentos genéricos o inespecíficos (por ejemplo, SF-36)
- b. Instrumentos específicos (por ejemplo, AQLQ, RQLQ)
- c. Áreas o dimensiones de funcionamiento (por ejemplo, dolor)

La evaluación especialmente construida para enfermedades específicas, pudiera tener ciertas ventajas como la comprensión particular del impacto de una enfermedad sobre determinados dominios de la vida para cada paciente, aportando con esto herramientas útiles al clínico y a los terapeutas para intervenciones con miras a incrementar la CVRS.^{26,27,28,29}

Actualmente se reconoce que la percepción personal de la enfermedad, tal como es percibida por el paciente, no puede ser plenamente evaluada por medidas objetivas de la gravedad de la enfermedad, porque para enfermedades como la rinitis alérgica, los índices clínicos tradicionales sólo se correlacionan moderadamente con la apreciación de los pacientes sobre su propio padecimiento y su respectivo impacto en la vida diaria.^{26,27}

La rinitis alérgica ha sido descrita como una enfermedad que puede parecer bastante soportable, sin embargo, se asocia con deficiencias funcionales, psicológicas, sociales y laborales. Los síntomas de RA alérgica (rinorrea, congestión nasal y estornudos) son molestos en sí mismos, pero los pacientes también experimentan síntomas que no son nasales incluyendo cefalea, sed y trastornos del sueño que también pueden alterar su estilo de vida. En los niños se deteriora el proceso de aprendizaje y algunos adultos reportan una disminución en la productividad y la concentración.^{28,29}

En las enfermedades alérgicas respiratorias, las variaciones inherentes las características específicas de los alérgenos sensibilizantes y el área geográfica de residencia del paciente pueden dar lugar a variaciones en los síntomas, que a su vez afectan la calidad de vida, sin embargo, estos factores no han sido estudiados a profundidad.^{29,30}

Se han desarrollado una serie de cuestionarios de calidad de vida específicos para rinitis alérgica, aunque los cuestionarios de calidad de vida genéricos también pueden aplicarse a cualquier padecimiento, pero no pueden detectar pequeños cambios en la calidad de vida, que pudieran ser de importancia para el paciente; caso contrario a lo que sucede cuando se aplican los instrumentos específicos.

Estos instrumentos son muy útiles en el análisis de comparaciones directas de la eficacia terapéutica entre los diferentes regímenes.^{29,30}

Entre los cuestionarios específicos que evalúan la calidad de vida en los pacientes con rinitis alérgica validados por sus propiedades psicométricas se encuentran los siguientes:

- Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ): desarrollado para medir la calidad de vida en rinoconjuntivitis como resultado de los síntomas nasales y oculares. Consta de 28 preguntas en siete dominios (limitaciones de la actividad, trastornos del sueño, síntomas nasales/oculares, síntomas relacionados y problemas prácticos). Este instrumento ha sido traducido a 16 idiomas y se utiliza ampliamente en todo el mundo, tanto en investigación como en la práctica clínica.²⁶
- Standardized Version of the RQLQ (RQLQ-(S): en el RQLQ, el paciente puede elegir tres actividades que se han afectado por sus síntomas, en el RQLQ-S estas tres se sustituyen por actividades genéricas (actividades regulares en el hogar y en el trabajo, recreación y sueño), para crear un instrumento más adecuado en grandes ensayos clínicos.²⁶
- MiniRQLQ: con el fin de crear un instrumento más adecuado para grandes ensayos clínicos, Juniper y cols. desarrolló el MiniRQLQ que contiene sólo 14 preguntas provenientes del RQLQ, siendo una síntesis práctica del RQLQ.
- Nocturnal Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (NRQLQ): diseñado para medir los parámetros funcionales nocturnos que son más problemáticos para los pacientes con rinitis alérgica. El instrumento consta de 16

preguntas que evalúan 4 dominios (problemas de sueño, síntomas durante el tiempo de sueño, síntomas en la vigilia y problemas prácticos).

– Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE): instrumento utilizado para evaluar específicamente el componente de obstrucción nasal. El cuestionario se compone de 5 preguntas que buscan evaluar la carga de la obstrucción nasal durante el mes previo. No es cuestionario específico de enfermedad porque sólo evalúa un síntoma, pero se encuentra validado y es fácil de usar en estudios epidemiológicos.

Los resultados de varios estudios sugieren que el deterioro de la calidad de vida en sujetos con rinitis alérgica puede ser similar o incluso mayor que el experimentado por los pacientes con asma.²⁶

II. ANTECEDENTES.

Varios estudios se han realizado con fines de evaluar la calidad de vida en los pacientes con rinitis alérgica, uno de los primeros estudios destinados a evaluar la calidad de vida en pacientes con rinitis alérgica y asma fue realizado por Leynaert y cols. a final de la década de 1990, en este estudio aplicaron el cuestionario SF-36 a 850 adultos jóvenes reclutados en dos centros franceses que participan en la Comunidad Europea de Enfermedades Respiratorias. Los sujetos con rinitis alérgica sin asma (n=240) reportaron enfrentar más dificultades con las actividades sociales y las actividades diarias como consecuencia de problemas emocionales y mentales que los pacientes que padecían asma sin rinitis alérgica (n=349). Los pacientes con ambas patologías (n=76) experimentaron más limitaciones físicas, pero no se encontraron diferencias relacionados con la salud social/mental.²

En 2004, Stuck y cols. investigaron los efectos de la rinitis alérgica estacional en los patrones de sueño, calidad de vida y somnolencia diurna en comparación con sujetos sanos. Fue un ensayo clínico, prospectivo que incluyó 25 sujetos con rinitis alérgica estacional y 25 voluntarios. La somnolencia diurna y la calidad de vida fueron evaluadas con la ayuda de cuestionarios (Epworth, otra escala de somnolencia y el cuestionario genérico, SF-36); además de polisomnografía asistida durante 2 noches consecutivas antes y durante la temporada de polinización del año 2002. Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con respecto a los cambios en la somnolencia diurna ($p= 0.04$) y parámetros seleccionados de la calidad de vida como la función física ($p<0.0001$) y salud mental ($p= 0.04$) que se relacionaron con la gravedad de la enfermedad. Estadísticamente

no se encontraron diferencias significativas en los estudios del sueño, ya que aunque existían cambios mínimos todos los valores se encontraban dentro de la normalidad.⁴

En 2005, Shedden evaluó el impacto en la calidad de vida y la productividad en el trabajo de la congestión nasal en los pacientes con rinitis alérgica en EUA con terapia farmacológica específica . Se reclutaron 2,355 sujetos con rinitis alérgica o cuidadores primarios de niños con este padecimiento y se les aplicó el cuestionario SF-36, se reportó que el 85% referían congestión nasal, de los cuales el 40% lo consideraba grave y fue identificado como el síntoma más indeseable que afectaba a la mayoría de los encuestados en el trabajo o la escuela con un notable impacto emocional. Sólo el 13% de los participantes afirmó haber conseguido mejoría con tratamiento convencional.⁵

Bousquet y cols. estudiaron en 2006 la calidad de vida durante la temporada de polen en pacientes con rinitis alérgica estacional con o sin asma. Se reclutaron pacientes con edades entre 18 a 60 años, con sensibilización a pastos o ambrosía. Antes de que el periodo de polinización (basal) y durante el pico de la temporada se aplicaron los cuestionarios Mini-RQLQ y Short Form-12 (física y mental). Los pacientes se incluyeron en dos grupos: A (rinoconjuntivitis alérgica n=83) y B (rinoconjuntivitis alérgica con asma n=52). El cuestionario Mini-RQLQ indicó que la calidad de vida más deteriorada al momento de la inclusión en el grupo B, y su impacto negativo fue significativamente mayor durante el pico de polinización, tanto en el grupo A ($p < 0.0001$) y el grupo B ($p = 0.003$). En el análisis de los cuestionarios SF-12 se observó una mejor calidad de vida durante el pico polínico en el grupo A en comparación con el grupo B ($p = 0.0008$).^{9,22}

Estudios en Latinoamérica, como el de Yepes y cols. en Colombia en 2014 evaluó los cambios en la calidad de vida inducidos por la inmunoterapia alérgica específica subcutánea con *Dermatophagoides farinae* y *Dermatophagoides pteronyssinus*. Se evaluaron 76 sujetos con alergia respiratoria y sensibilización a estos alérgenos, los instrumentos utilizados para la evaluación de la calidad de vida fueron los cuestionarios Kidscreen-27 y SF-36 que se aplicaron al inicio del tratamiento y un año después durante el mantenimiento. Solo 22 sujetos completaron el estudio, y se encontraron cambios positivos en términos de la calidad de vida al final del tiempo de evaluación. En los niños, el principal cambio fue en el rendimiento escolar ($p=0.03$), mientras que en los adultos fue la función física (productividad) ($p=0.01$).³¹

De forma similar en 2013 Petersen estudió en Dinamarca el efecto del (ITAE) en pacientes con rinoconjuntivitis alérgica y/o asma inducidos por polen de gramíneas y/o ácaros. El estudio fue multicéntrico con seguimiento prospectivo de 248 pacientes que iniciaron ITAE. Se utilizaron como instrumentos los cuestionarios de calidad de vida RQLQ al inicio y durante el seguimiento, la gravedad de la rinoconjuntivitis se clasificó de acuerdo a las guías ARIA y la gravedad del asma según las directrices establecidas por GINA. Se encontró una disminución en los días de incapacidad laboral (con promedio de 3.7 a 1.2 días) así como también en el número de días con síntomas por año (con promedio de 189 a 145 días) además de una reducción en el puntaje del RQLQ de 3.02 (al inicio del estudio) a 2 (durante el seguimiento).¹⁰

De manera más reciente se ha tratado de identificar si un efecto similar se puede obtener con otras vías de administración de la inmunoterapia, Ciprandi y cols. en 2011 evaluaron el efecto de la inmunoterapia alérgeno específica sublingual (ITSL) en la calidad de vida en una población de pacientes polisensibilizados con rinitis alérgica. Se evaluaron prospectivamente 167 pacientes polisensibilizados, con los cuestionarios RQLQ al inicio del estudio y después de 1 año de la inmunoterapia. Las causas más frecuentes de sensibilización en este estudio eran polen de gramíneas, Parietaria y ácaros del polvo doméstico con un número medio de sensibilizaciones por paciente de 3.65 alérgenos. La ITSL se realizó con 1 extracto en 123 pacientes (73.6%), con 2 extractos en 31 pacientes (18.6%), y con más de 2 extractos en 13 pacientes (7.8%). Los valores medios de todos los elementos de calidad de vida mejoraron significativamente ($p < 0.01$) en todos los casos.⁸

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La rinitis alérgica es un problema de salud pública, afecta aproximadamente 30% de la población mundial y al 45% de los casos manifiestan algún compromiso en su calidad de vida. La inmunoterapia alérgeno específica (ITAE) es el único tratamiento que ha demostrado inducir beneficios en la calidad de vida a largo plazo en pacientes con rinitis alérgica, dato evaluado mediante la aplicación de cuestionarios posterior a un año de tratamiento, sin embargo, se desconoce si estos beneficios se presentan en los pacientes con RA y asma.

IV. JUSTIFICACIÓN.

En la actualidad la evidencia sobre los beneficios de la inmunoterapia alérgeno específica subcutánea sobre la calidad de vida se basa en reportes externos analizados posterior a dos años después del inicio de tratamiento y se desconoce el impacto que tiene en la función pulmonar, uso de medicamentos controladores y crisis de broncoespasmo en los pacientes con asma.

V. HIPÓTESIS.

El uso de inmunoterapia alérgeno específica subcutánea modifica la calidad de vida en los pacientes con rinitis alérgica y asma con dos años de uso de ITAE.

VI. OBJETIVOS.

A. OBJETIVO GENERAL.

Evaluar el impacto en la calidad de vida de los pacientes mexicanos con rinitis alérgica y asma tratados con inmunoterapia alérgeno específica subcutánea con dos años de mantenimiento, utilizando los cuestionarios de calidad de vida RQLQ y AQLQ.

B. OBJETIVOS SECUNDARIOS.

- Comparar las diferencias de los puntajes RQLQ entre los pacientes reclutados al inicio vs. 6, 12 y 24 meses de mantenimiento con ITAE.
- Evaluar las diferencias de los puntajes AQLQ entre los pacientes con asma al inicio vs. 6, 12 y 24 meses de mantenimiento con ITAE.

C. OBJETIVOS TERCIARIOS.

- Comparar la calidad de vida en rinitis alérgica mediante el análisis estratificado por monosensibilización/monoterapia y polisensibilización/politerapia.
- Comparar la función pulmonar de los pacientes reclutados con asma vs. 6, 12 y 24 meses con ITAE de mantenimiento.
- Comparar el uso de corticoesteroide inhalado y dosis empleada en tiempo 0 vs. 24 meses con mantenimiento.

VII. MATERIALES Y MÉTODOS.

A. Descripción del estudio.

Se realizó un estudio observacional, prospectivo y comparativo entre pacientes que reciben ITAE en 4 tiempos, definiendo a t0-el reclutamiento, t1-6 meses, t2-12 meses, t3-24 meses, siendo cada paciente su propio control.

Se incluyeron pacientes que acuden a la consulta externa del Departamento de Inmunogenética y Alergia del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, con diagnóstico de RA en base a los criterios de ARIA (síntomas nasales: rinorrea, congestión, prurito y estornudos) con sensibilidad alérgica al menos a un alérgeno mediante prueba y asma en base a criterios de GINA (síntomas bronquiales: tos, sibilancias e hiperreactividad bronquial y en la espirometría patrón obstructivo con respuesta significativa al broncodilatador $\geq 12\%$ y ≥ 200 ml).

A todos los pacientes se les valoró niveles de IgE total, eosinófilos sanguíneos además de la aplicación de cuestionarios de calidad de vida para rinitis alérgica (RQLQ) y de asma (AQLQ – solo en aquellos con asma), además de considerar el uso de corticoesteroide inhalado, la dosis, otros medicamentos, antecedente de eventos de crisis de asma, control clínico y paso de tratamiento en base a GINA.

De acuerdo al patrón de sensibilidad en las pruebas cutáneas se clasificaron:

- Monosensible: reactividad en la prueba cutánea a un solo alérgeno o a dos o más alérgenos incluidos dentro de una misma familia.

- Polisensible: reactividad en la prueba cutánea a más de un alérgeno de diferentes familias.

La ITAE se administró bajo el esquema *cluster* convencional subcutáneo basado en la guía mexicana de ITAE utilizando alérgenos estandarizados (medidos en BAU) y/o no estandarizados (medidos en peso/volumen) de acuerdo al caso.

De acuerdo a los alérgenos seleccionados para administrarse en la ITAE se clasificó a los pacientes como:

- Monoterapia: pacientes que recibieron ITAE para un solo alérgeno estandarizado o no estandarizado.
- Politerapia: pacientes que recibieron ITAE para dos o más alérgenos estandarizados o no estandarizados de diferentes familias.

Todos los parámetros anteriormente mencionados se volvieron a evaluar al finalizar los tiempos a comparar: t1-6 meses, t2-12meses, t3-24 meses vs. T0-reclutamiento, siendo cada paciente su propio control, como se muestra en la figura 1.

Figura 1.

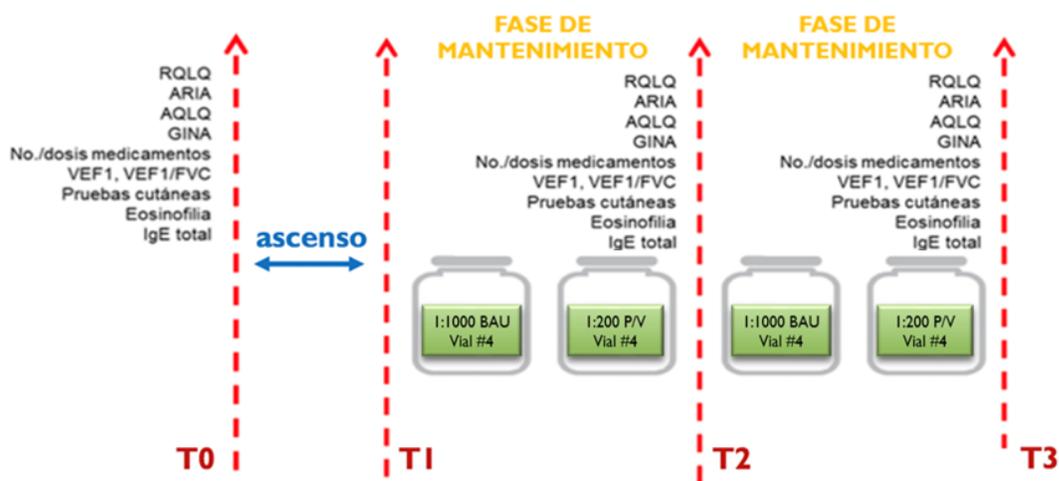


Figura 1. En las barras de línea punteada se representa los diferentes tiempos de comparación (t0-reclutamiento, t1-6 meses, t2-12 meses, t3-24 meses), los frascos representan la concentración de alérgeno administrada ya sea estandarizado (unidades BAU/1:1000) y/o no estandarizado (peso/volumen – 1:200). En cada tiempo se realizaron evaluaciones de cada uno de los parámetros descritos.

B. Tipo de población.

Pacientes mexicanos de género indistinto con edades entre 6 y 65 años con diagnóstico de rinitis alérgica con o sin asma, confirmados con sensibilidad alérgica y que cumplieran con indicaciones para iniciar inmunoterapia alérgica específica.

- **Criterios de inclusión.**

- Pacientes mexicanos entre 6 y 65 años de edad.
- Pacientes con diagnóstico de rinitis alérgica con o sin asma.
- Pacientes mono o polisensibilizados en pruebas cutáneas de Prick.

- Pacientes que acepten mediante la firma del consentimiento informado participar en el presente protocolo.

- **Criterios de exclusión.**

- Pacientes que hayan recibido esquemas de inmunoterapia previos.
- Pacientes con tratamiento inmunoestimulante.
- Pacientes en tratamiento con anti-IgE.
- Pacientes que al momento de iniciar el estudio tengan diagnóstico de asma no controlada o confirmado de enfermedad autoinmune, cáncer, VIH y/o embarazo.

- **Criterios de eliminación.**

- Pacientes con reacciones adversas a inmunoterapia.
- Pacientes que durante el estudio sean diagnosticados con alguna enfermedad autoinmune, cáncer, VIH y embarazo.

C. Tamaño de la muestra.

El presente estudio se realizó con una muestra a conveniencia de 50 sujetos.

D. Pruebas cutáneas.

Previa explicación al paciente de la técnica se realizó interrogatorio con el objetivo de conocer si existió ingesta de medicamentos que pudieran provocar falsos negativos (antihistamínicos, esteroides sistémicos y/o tópicos, inmunosupresores u

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

que no se observara reacción (roncha/eritema) correspondiente al control positivo se consideraron anérgicas.

E. Clasificación de rinitis alérgica.

Se evaluó la severidad de la rinitis conforme a la guía ARIA 2010. Se definió rinitis intermitente si presentan sintomatología menos de cuatro veces por semana o menos de cuatro semanas consecutivas, rinitis persistente más de cuatro veces por semana o más de cuatro semanas consecutivas, rinitis leve si incluye disturbios del sueño, deterioro de actividades diarias, deterioro de la escuela en el trabajo y síntomas presentes que no representan un problema y rinitis moderada persistente si presenta los anteriores más síntomas que si representan un problema para el paciente. Rinitis leve intermitente (1), Rinitis leve persistente (2), Rinitis moderada severa leve (3), Rinitis moderada severa persistente (4). Los resultados obtenidos se dispusieron en el formato de reporte de caso.

F. Cuestionario RQLQ.

Cuestionario RQLQ (*Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*) (anexo 1) diseñado por Juniper EF y cols. (*Londres, Inglaterra*), traducido y validado en idioma español, evalúa la calidad de vida de los pacientes con diagnóstico de rinoconjuntivitis alérgica tomando en cuenta siete aspectos: emocionales, implicaciones prácticas, limitación a las actividades cotidianas, síntomas asociados, repercusión en la calidad del sueño, frecuencia y gravedad de los síntomas nasales y oculares.

Existen dos versiones de este cuestionario de acuerdo al grupo de edad, en los pacientes en edad pediátrica se aplicó el cuestionario durante una entrevista cara a cara en la que se realizaban las preguntas y a través de tarjetas de diferentes colores se explicaba al paciente sus opciones de respuesta. A los pacientes adultos se les aplicó el formato autollenable con previa instrucción y aclaración de dudas por parte del personal médico responsable de la interpretación.

Una mayor cantidad de puntos es directamente proporcional a un mayor deterioro en la calidad de vida, siendo el puntaje global máximo de 168 puntos, distribuidos como se muestra en la (tabla 2).

Tabla 2.

ASPECTO EVALUADO	PUNTUACIÓN MÁXIMA
Actividades cotidianas	18 puntos
Sueño	18 puntos
Otros síntomas	42 puntos
Problemas prácticos	18 puntos
Síntomas nasales	24 puntos
Síntomas oculares	24 puntos
Emocional	24 puntos

Tabla 2. Puntuación mínima ítems cuestionario de calidad de vida RQLQ.

G. Diagnóstico de Asma.

Se estableció el diagnóstico de asma en los pacientes con síntomas sugerentes (tos, disnea, sibilancias, opresión torácica, síntomas bronquiales nocturnos, limitación a la realización de actividad física) y un patrón espirométrico compatible con obstrucción al flujo aéreo reversible (aumento igual o mayor a 200 ml y 12 % con respecto al valor basal de VEF₁) posterior a la administración de un agente broncodilatador.

H. Espirometría.

Las pruebas de función respiratoria se ejecutaron de acuerdo a los lineamientos que establece la ATS; realizándose con un espirómetro tipo Jaeger Carefusion (*Leibnizstrasse, Alemania*) desarrollando un mínimo de tres maniobras hasta conseguir un grado de calidad A, definido como tres maniobras aceptables y repetibles con una diferencia menor a 150 ml entre los valores más altos de cada intento, seleccionando finalmente la maniobra que representara el mejor resultado en los parámetros CVF (Capacidad Vital Forzada) y VEF₁ (Volumen Espiratorio Forzado en el 1er segundo) en relación a los predichos en población mexicana propuestos por Pérez-Padilla; los resultados obtenidos se dispusieron en el formato de reporte de caso.

I. Clasificación de asma.

Los pacientes con diagnóstico de asma, se clasificaron de acuerdo al control de la enfermedad conforme a la guía GINA 2017, considerando en las últimas 4 semanas la presencia de síntomas de asma, despertar nocturno, limitación de actividades y el uso de medicamentos de rescate y su frecuencia por número de días de la semana clasificándola en controlada (1 día), parcialmente controlada (2 días) y no controlada (> 2 día).

J. Cuestionario AQLQ.

Cuestionario AQLQ (*Asthma Quality of Life Questionnaire*) (anexo 2) diseñado por Juniper EF y cols. (*Londres, Inglaterra*), traducido y validado en idioma español, evalúa la calidad de vida de los pacientes con diagnóstico de asma tomando en

cuenta cuatro aspectos: síntomas, limitación de actividades, función emocional y estímulo ambiental.

La forma de aplicar el cuestionario dependió de la edad del paciente y se desarrolló de manera similar a como fue empleado el test RQLQ. Una mayor cantidad de puntos es inversamente proporcional a un mayor deterioro en la calidad de vida, siendo el puntaje global máximo de 224 puntos, distribuidos como se muestra en la (tabla 3).

Tabla 3.

ASPECTO EVALUADO	PUNTUACIÓN MÁXIMA
Síntomas	84 puntos
Limitación de actividades	77 puntos
Función emocional	35 puntos
Estímulo ambiental	28 puntos

Tabla 3. Puntuación máxima ítems cuestionario de calidad de vida AQLQ.

K. Uso y dosis de medicamentos.

Se evaluó el uso de corticoesteroide inhalado al reclutamiento (t0) y en cada tiempo de comparación (t1, t2, t3) categorizando la dosis de corticoesteroide inhalado en baja, media y alta en base a lo establecido por la guía GINA 2017 como se muestra en la (tabla 4 y 5), así mismo se considero el uso de antagonista de receptor de leucotrienos (LTRA).

Tabla 4.

Adultos y adolescentes (12 años y mayores)			
Corticoesteroide	Dosis diaria (mcg)		
	Baja	Media	Alta
Dipropionato de beclometasona (CFC)	200–500	>500–1000	>1000
Dipropionato de beclometasona (HFA)	100–200	>200–400	>400
Budesonida (DPI)	200–400	>400–800	>800
Ciclesonida (HFA)	80–160	>160–320	>320
Furoato de fluticasona (DPI)	100	n/a	200
Propionato de fluticasona (DPI)	100–250	>250–500	>500
Propionato de fluticasona (HFA)	100–250	>250–500	>500
Furoato de mometasona	110–220	>220–440	>440
Acetónido de triamcinolona	400–1000	>1000–2000	>2000

Tabla 4. Dosis baja, media y alta de corticoesteroide inhalado de acuerdo a GINA 2017. CFC: clorofluorocarbono; DPI: inhalador de polvo seco; HFA: hidrofluoroalcano.

Tabla 5.

Niños 6 – 11 años			
Corticoesteroide	Dosis diaria (mcg)		
	Baja	Media	Alta
Dipropionato de beclometasona (CFC)	100–200	>200–400	>400
Dipropionato de beclometasona (HFA)	50–100	>100–200	>200
Budesonida (DPI)	100–200	>200–400	>400
Budesonide (nebulizada)	250–500	>500–1000	>1000
Ciclesonida (HFA)	80	>80–160	>160
Furoato de fluticasona (DPI)	n/a	n/a	n/a
Propionato de fluticasona (DPI)	100–200	>200–400	>400
Propionato de fluticasona (HFA)	100–200	>200–500	>500
Furoato de mometasona	110	≥220–<440	≥440
Acetónido de triamcinolona	400–800	>800–1200	>1200

Tabla 5. Dosis baja, media y alta de corticoesteroide inhalado de acuerdo a GINA 2017. CFC: clorofluorocarbono; DPI: inhalador de polvo seco; HFA: hidrofluoroalcano.

L. Inmunoterapia.

Previa explicación del procedimiento, se interrogó al paciente acerca de la ingesta de antihistamínico por lo menos 1 hora antes de la aplicación, esto con el fin de reducir los efectos adversos leves. Posterior al consenso de expertos se eligió el (los) alérgeno (s) para la preparación de la inmunoterapia considerando ubicación geográfica y exposición. Se revisó que el paciente no presentara exacerbación de la rinitis y asma alérgica, infecciones de vías aéreas superiores o padecimiento infeccioso al momento de iniciar el tratamiento. La ITAE se aplicó con jeringa de 1 mL con aguja hipodérmica no movible en la cara lateral del tercio superior del brazo y posteriormente el paciente permaneció en vigilancia 30 minutos subsecuentes ya que este es el tiempo en que se presentan la mayoría de las reacciones adversas.

1. Se utilizó el esquema convencional propuesto por la Guía Mexicana de Inmunoterapia, que consta de la administración de 4 frascos en los que se incrementa la concentración del alérgeno gradualmente esto en la fase de ascenso hasta llegar a la fase de mantenimiento.
2. En la fase de ascenso el primer frasco se preparó a una concentración de 1:1 BAU para estandarizados y/o 1: 200,000 Peso/Volumen (v/w) para no estandarizados, el segundo 1:10 BAU y/o 1:20,000v/w, el tercero 1:100 BAU y/o 1:2,000 v/w, el cuarto 1:1000 BAU y/o 1:200v/w concentración con la que se llega al mantenimiento y se mantiene hasta 24 meses del estudio.
3. Durante la fase de ascenso se administró dosis inicial de 5UI hasta alcanzar 50 UI de forma semanal en un lapso de 6 a 8 semanas, alcanzando la fase de mantenimiento durante la cual se administró dosis inicial de 5 UI hasta

alcanzar 30 UI de forma semanal, continuando con aplicación de 30 UI de forma quincenal durante 6 meses.

Todos los datos previamente mencionados se colocaron en formato de reporte de caso (anexo 3).

M. Análisis estadístico.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS v.22. Se realizó análisis univariado de las variables cuantitativas las cuales fueron sometidas a prueba de normalidad con prueba de Shapiro-Wilk y Kolmogorov-Smirnov y de acuerdo a este resultado se utilizó medición no paramétrica (U de Mann-Whitney). Para las variables cualitativas se obtuvo la frecuencia y se comparó mediante prueba de ji cuadrada con software Epi info v7.2. En todos los casos se realizó el análisis de variables en los diferentes tiempos establecidos [t0 vs (t1, t2 y t3)] y se consideró significancia estadística cuando el valor de p fuera <0.05 .

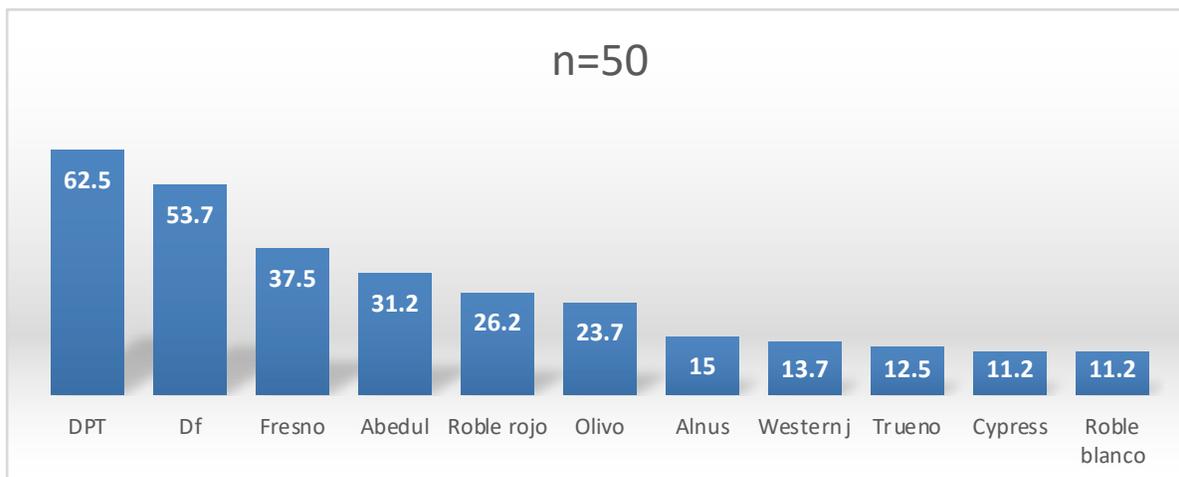
VIII. RESULTADOS.

Datos demográficos.

En el presente estudio participaron 50 pacientes reclutados a partir del 2012 a 2016 del los cuales 32 (62%) eran adultos y 18 (38%) de edad pediátrica, 22 (42%) eran hombres y 28 (58%) mujeres de los cuales adultos hombres 10 (20%), adultos mujeres 22 (44%), niños 12 (24%) y niñas 6 (12%), la mediana de edad fue de 24 años en el total de los pacientes (35 años para los adultos y 10 años para los niños). La enfermedad más prevalente fue la RA en el 100% de los pacientes, RA sin asma 14 (28%), RA con asma 36 (72%) y no se encontraron pacientes con asma sin RA.

Respecto al patrón de sensibilización por prueba cutánea 11 (22%) eran monosensibles y 39 (78%) polisensibles, los alérgenos más prevalentes en los pacientes que acuden a ITAE en nuestro instituto encontramos especies de ácaros *Dermatophagoides pteronyssinus* (62.5%), *Dermatophagoides farinae* (53.7%), *Fraxinus excelsior* (37.5%), *Betula verrucosa* (31.2%) y *Quercus rubra* (26.2%), figura 2.

Figura 2. Prevalencia del patrón de sensibilización por prueba cutánea.

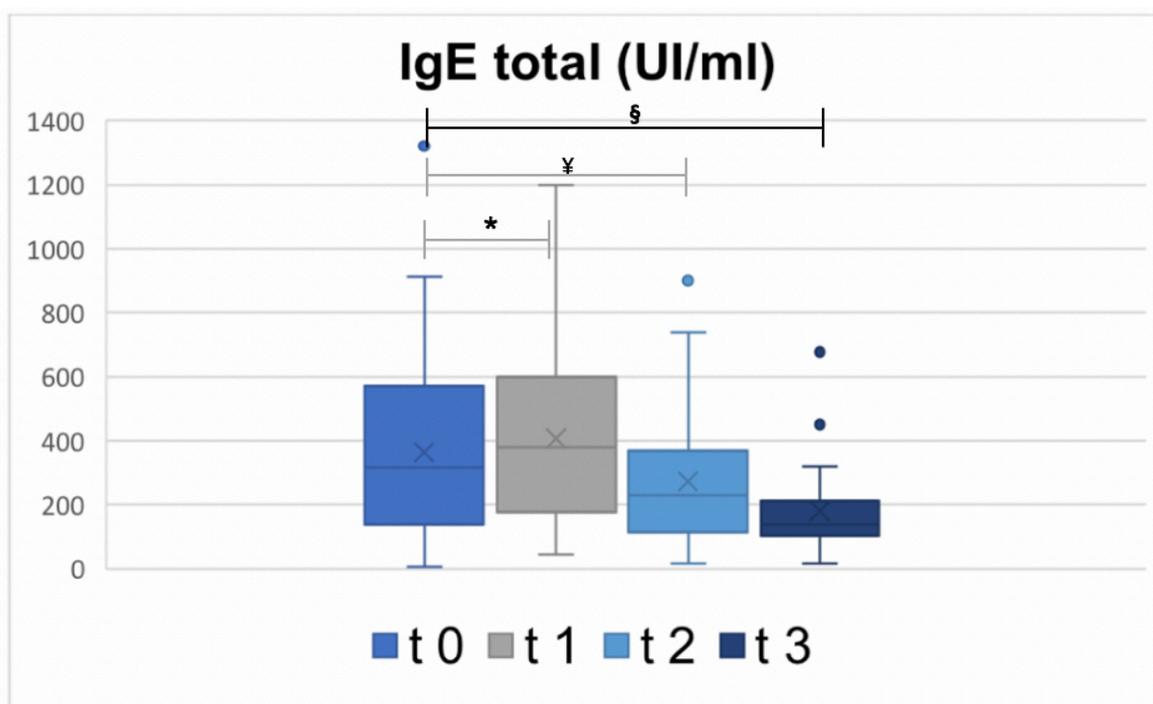


En relación al número de alérgenos contenidos en la inmunoterapia se encontró igual proporción 11 (22%) recibieron monoterapia, siendo el alérgeno más administrado *Dermatophagoides pteronyssinus* (22%), *Dermatophagoides farinae* (12%) y politerapia 39 (78%) cuya combinación más frecuente fue *Dermatophagoides pteronyssinus* + *Fraxinus excelsior* (20%), *Dermatophagoides pteronyssinus* + *Fraxinus excelsior* + *Quercus rubra* (8%) y *Dermatophagoides pteronyssinus* + *Quercus rubra* (6%).

Biomarcadores.

Al reclutamiento (t0) los pacientes presentaron niveles de IgE total de 324 UI/mL a los 6 meses presentaron un incremento a 405 UI/mL ($p=0.03$) sin embargo, a los 12 meses se observó un descenso a 241 UI/mL ($p=0.001$) y a los 24 meses 124 UI/mL ($p=0.0001$), figura 3, tabla suplementaria 1 (anexo 4).

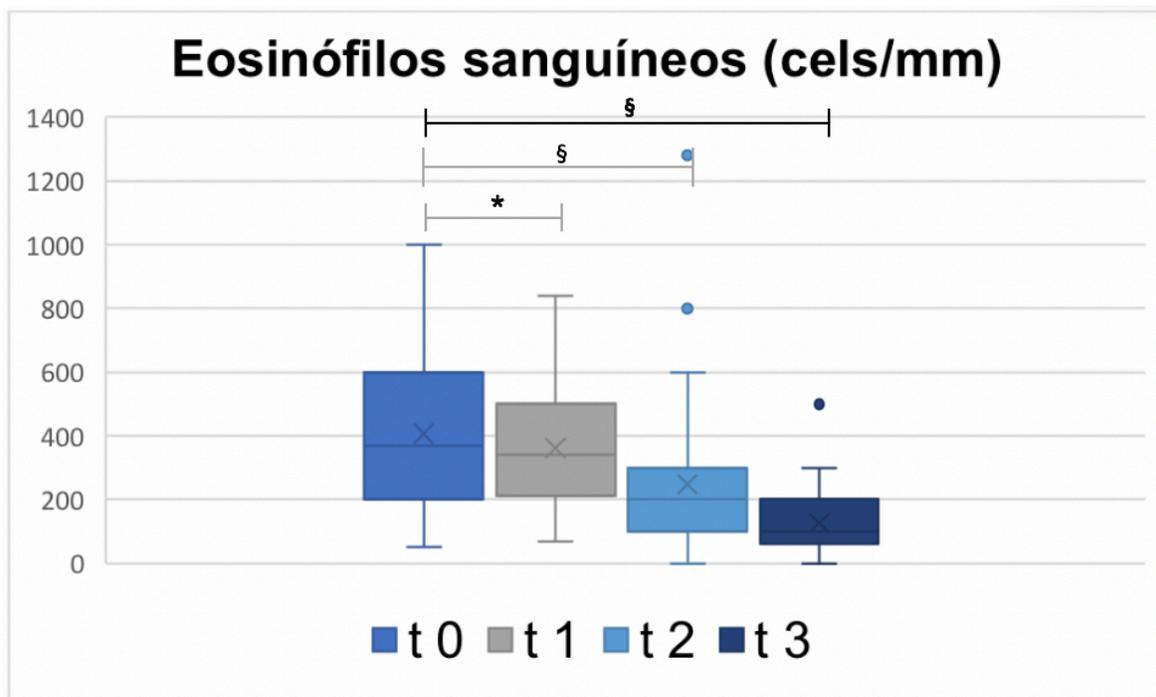
Figura 3. Modificación en los niveles de IgE total.



* $p<0.05$, ‡ $p<0.01$, § $p<0.001$.

La cuenta total de eosinófilos sanguíneos al t0 se encontraron cifras de 385 cels/mm³ al t2 reducción a 380 cels/mm³ ($p=0.03$), y posterior descenso en el t3 a 200 cels/mm³ ($p=0.0001$) y finalmente concluyeron con una mediana de 100 cels/mm³ ($p=0.0001$), figura 4, tabla suplementaria 1 (anexo 4).

Figura 4. Modificación en el conteo absoluto de eosinófilos.



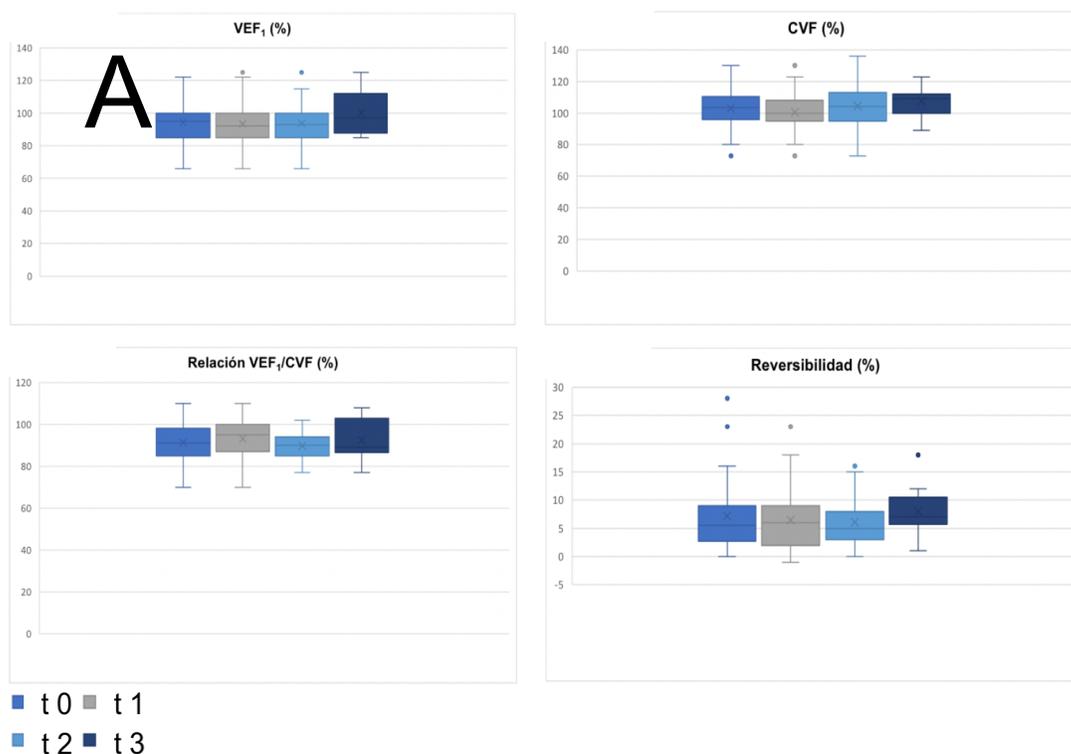
* $p < 0.05$, § $p < 0.001$.

Función pulmonar.

Se evaluaron los parámetros espirométricos (VEF_1 , CVF, relación VEF_1/CVF y % de reversibilidad), se encontró al reclutamiento una función pulmonar con VEF_1 95%, CVF 103.5%, relación VEF_1/CVF 91% (0.832 L) y reversibilidad del 5.5% a los 6 meses la función pulmonar no presentó modificación VEF_1 92%, CVF 100%, relación VEF_1/CVF 95% (0.803 L) y reversibilidad del 6%, manteniendo valores similares de VEF_1 93%, CVF 104%, relación VEF_1/CVF 90% (0.803 L) y reversibilidad del 5% a los 12 meses y al final del seguimiento VEF_1 97%, CVF 109%, relación VEF_1/CVF 89% (0.817 L) y reversibilidad del 7%, en todas las

comparaciones de las mediciones de función pulmonar a pesar de existir cambios matemáticos no fueron estadísticamente significativos, figura 5, tabla suplementaria 1, (anexo 4).

Figura 5. Representación de los parámetros espirométricos de la función pulmonar.



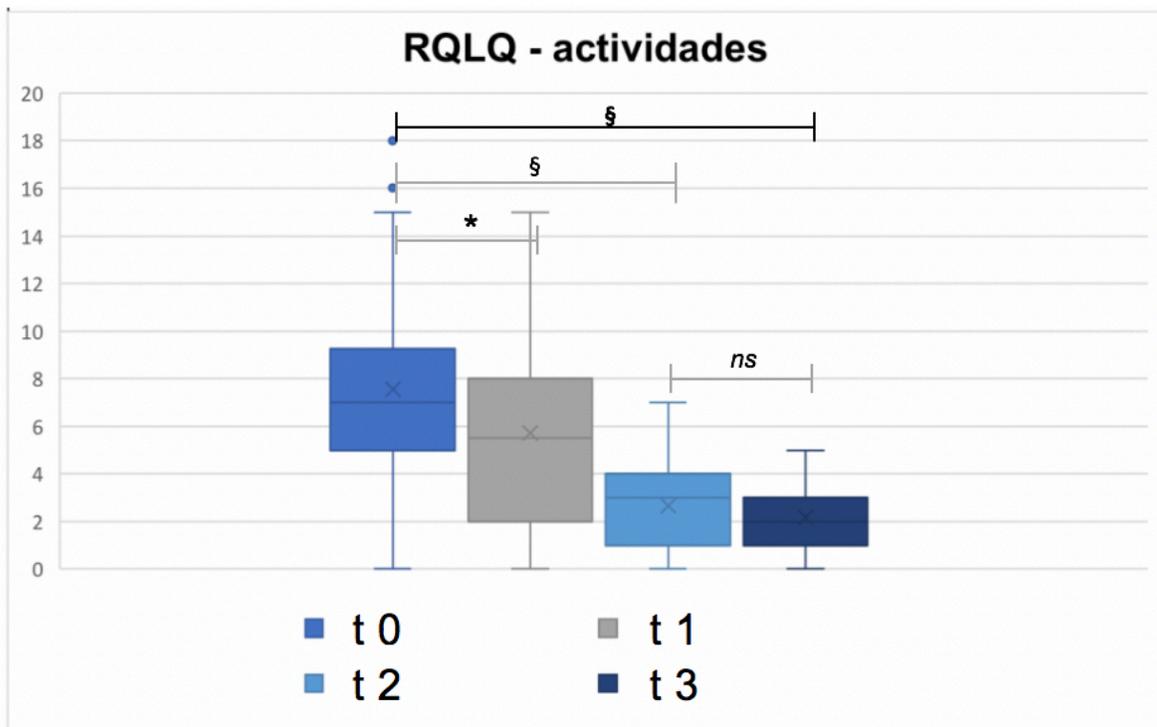
Calidad de vida RQLQ.

Al reclutamiento los pacientes de forma global se encontraron por debajo del puntaje indicado como máxima gravedad en cada rubro del cuestionario de calidad de vida RQLQ, se observó decremento del puntaje desde los primeros 6 meses para los rubros de actividades ($p=0.01$), sueño ($p=0.012$), otros síntomas ($p=0.021$) y

síntomas nasales ($p=0.007$), no así en los rubros de problemas prácticos, síntomas oculares y aspecto emocional.

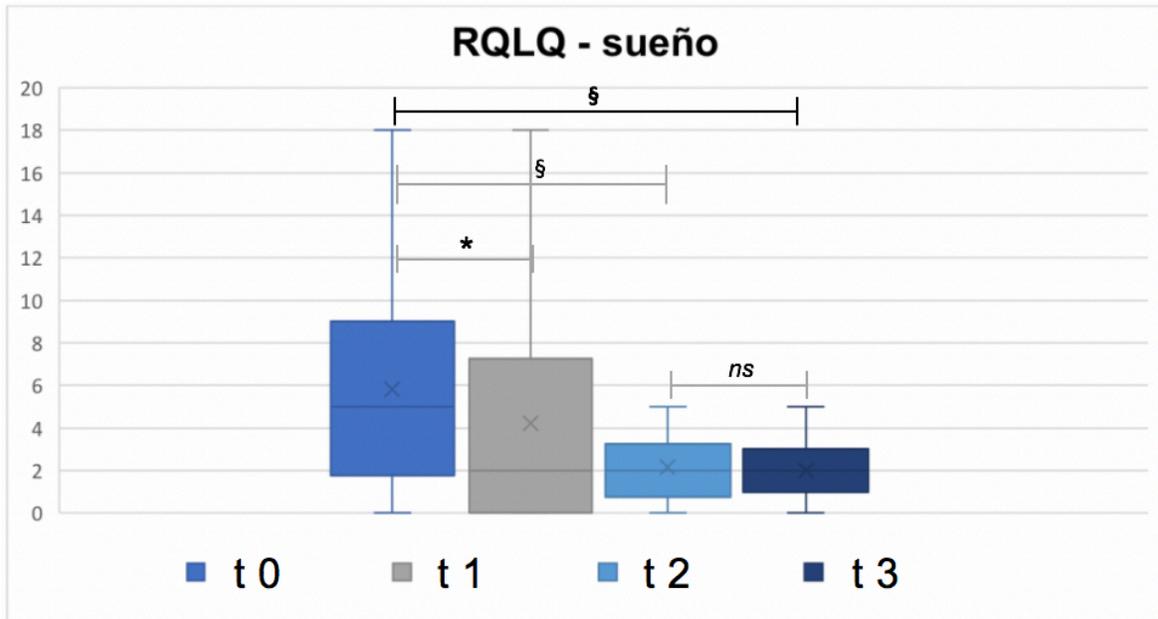
A los 12 meses se presentó mayor decremento en el puntaje con respecto al tiempo 0 el cual fue estadísticamente significativo en el total de los rubros del cuestionario RQLQ ($p=0.0001$). Dicho puntaje se mantuvo hasta los 24 meses ($p=0.0001$). No se encontraron diferencias significativas entre los 12 meses hasta la conclusión del estudio ($t2$ vs. $t3$, $p=0.113$), figura 6-12, tabla suplementaria 1, (anexo 3).

Figura 6. Modificación en el puntaje total en el rubro de actividades del cuestionario de calidad de vida RQLQ.



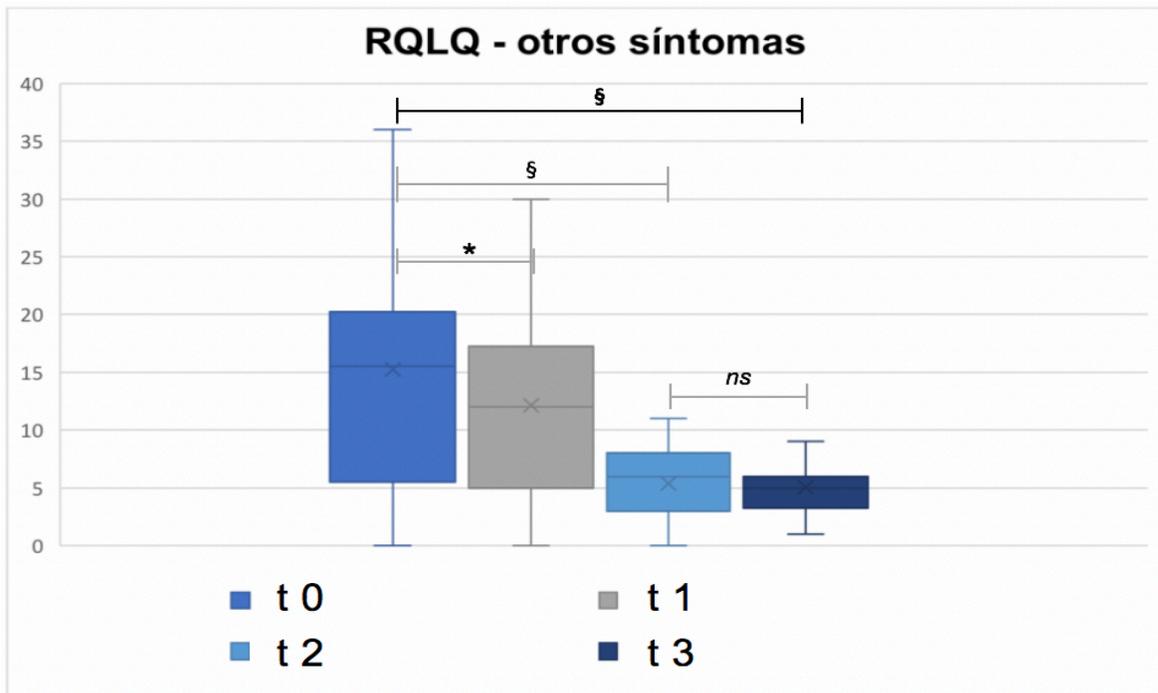
* $p<0.05$, § $p<0.001$.

Figura 7. Modificación en el puntaje total en el rubro de sueño del cuestionario de calidad de vida RQLQ.



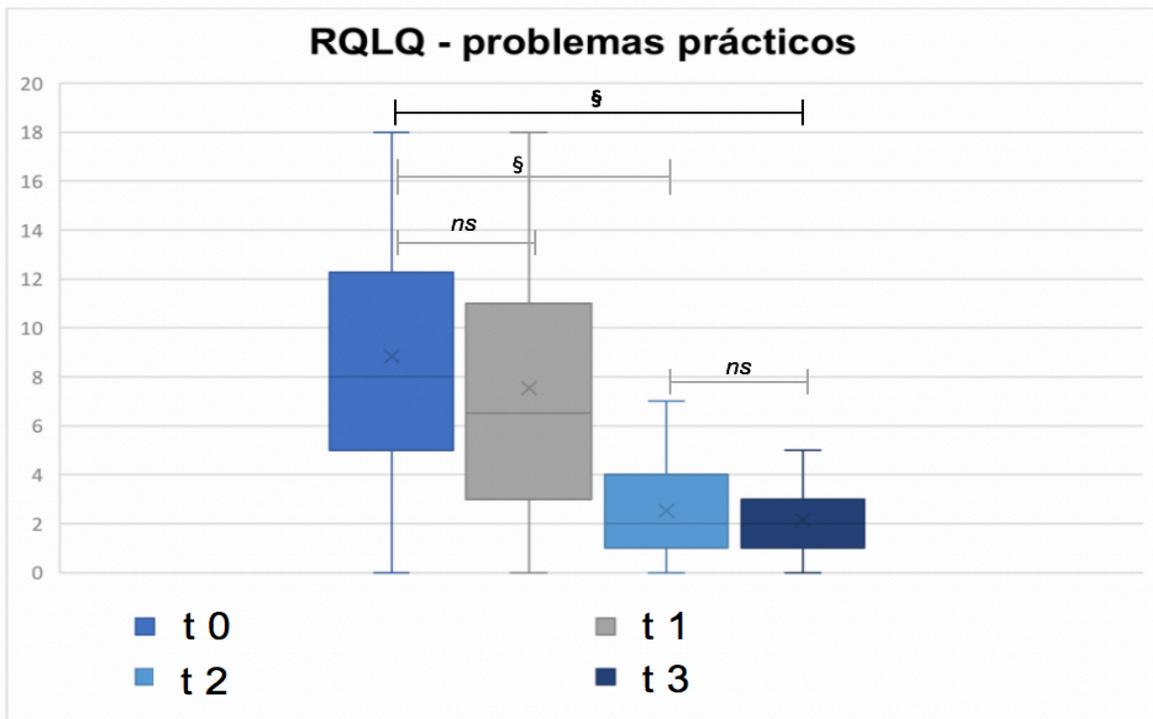
* $p < 0.05$, § $p < 0.001$.

Figura 8. Modificación en el puntaje total en el rubro de otros síntomas del cuestionario de calidad de vida RQLQ



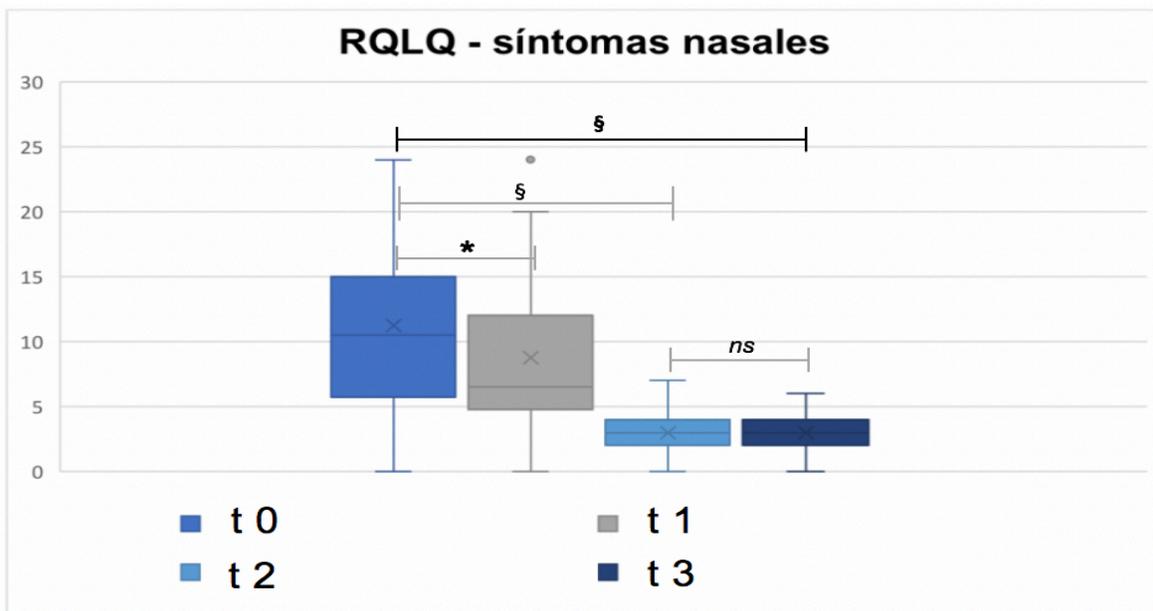
* $p < 0.05$, § $p < 0.001$.

Figura 9. Modificación en el puntaje total en el rubro de los problemas prácticos del cuestionario de calidad de vida RQLQ.



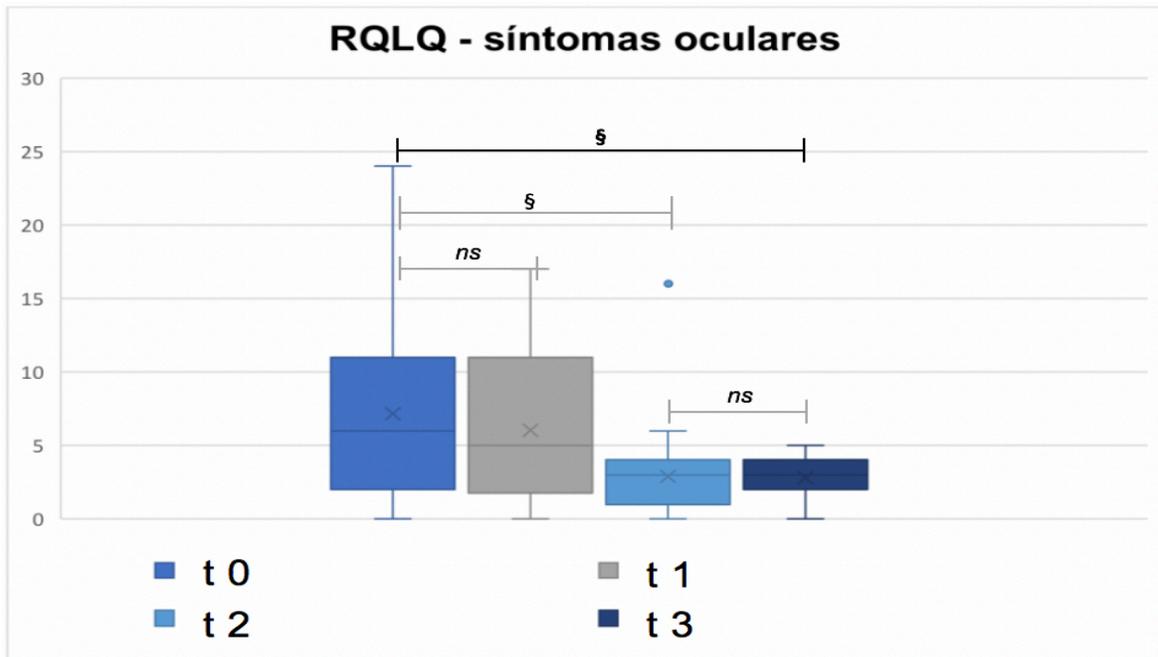
§ $p < 0.001$.

Figura 10. Modificación en el puntaje total en el rubro de los síntomas nasales del cuestionario de calidad de vida RQLQ .



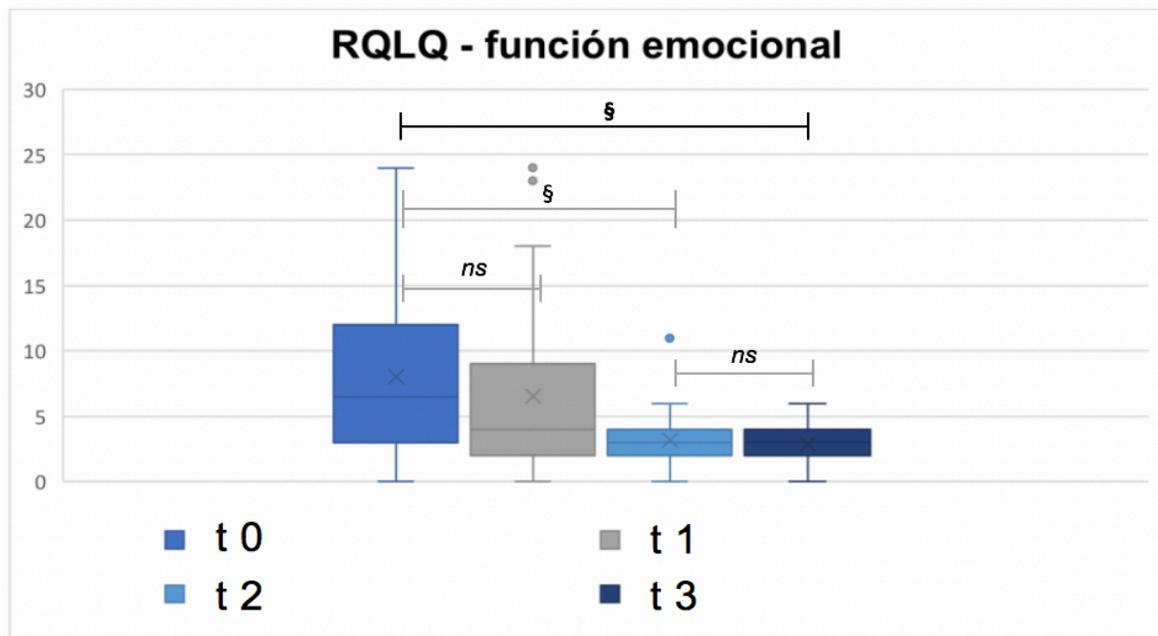
* $p < 0.05$, § $p < 0.001$.

Figura 11. Modificación en el puntaje total en el rubro de los síntomas oculares del cuestionario de calidad de vida RQLQ.



§ $p < 0.001$.

Figura 12. Modificación en el puntaje total en el rubro de la función emocional del cuestionario de calidad de vida RQLQ.

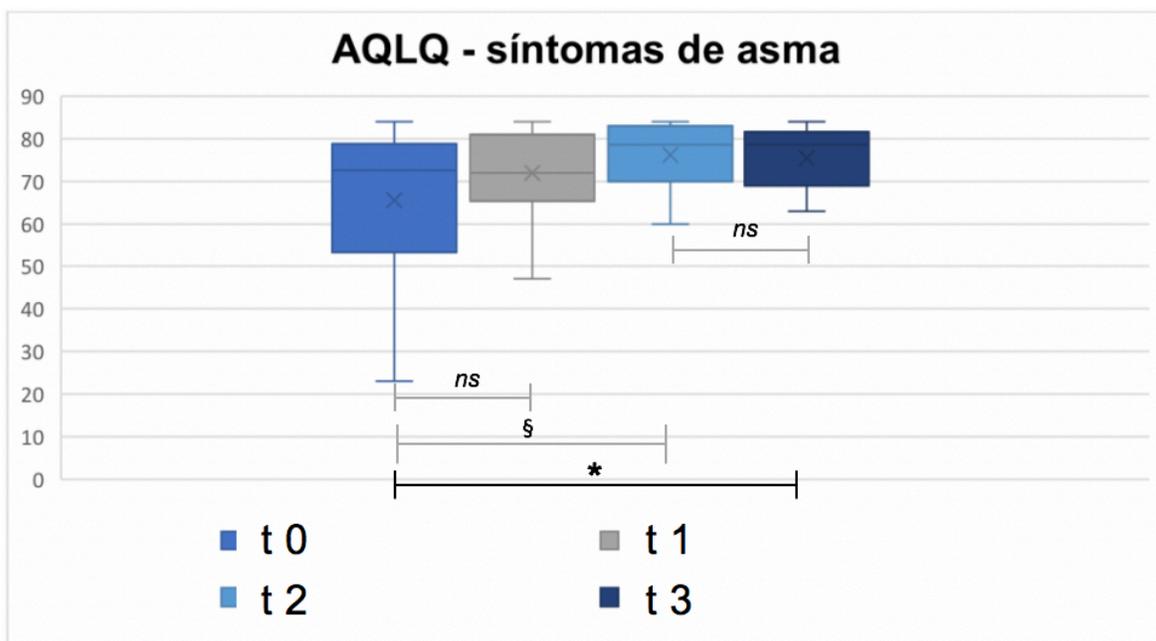


§ $p < 0.001$.

Calidad de vida AQLQ.

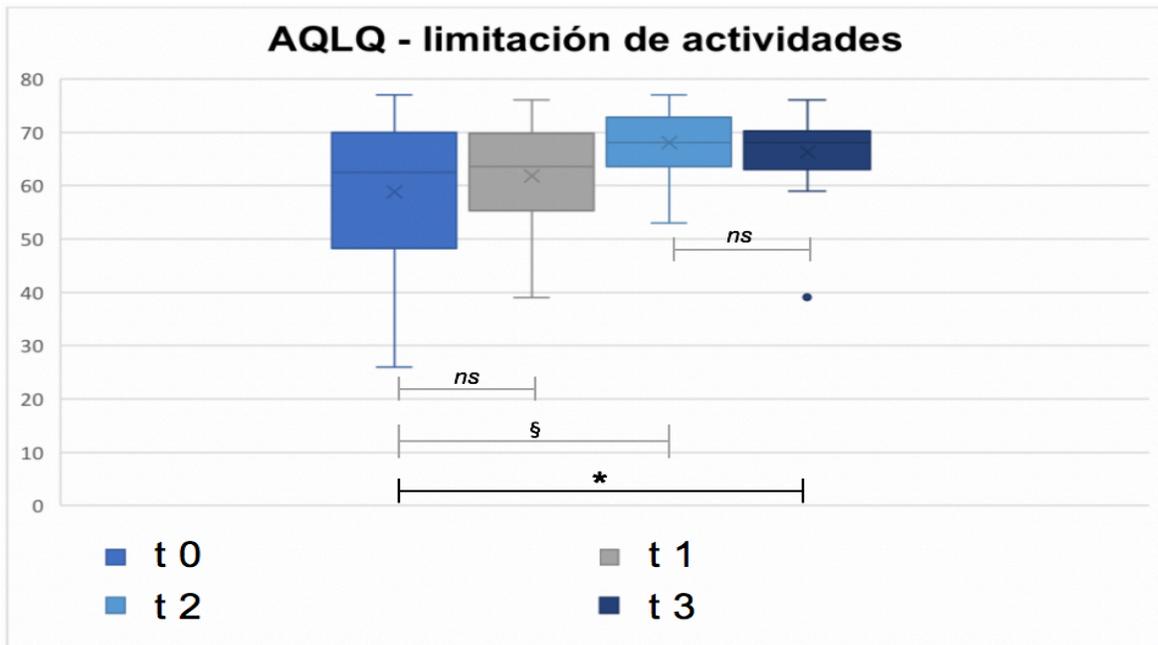
Los pacientes con asma al t0 presentaron valores superiores al puntaje de máxima gravedad del cuestionario AQLQ; se observó que a los 6 meses el único rubro que demostró incremento fue en la evaluación del estímulo ambiental ($p=0.02$). A los 12 meses se encontró aumento de la calificación en todos los rubros del cuestionario AQLQ síntomas de asma ($p=0.0001$), limitación de actividades ($p=0.0001$), aspecto emocional ($p=0.003$) y estímulo ambiental ($p=0.0001$), resultados que se mantuvieron hasta los 24 meses, no existiendo cambio en el puntaje de cada rubro entre el t2 vs. t3, figura 13-16, tabla suplementaria 1, (anexo 3).

Figura 13. Modificación en el puntaje total en el rubro de síntomas de asma del cuestionario de calidad de vida AQLQ.



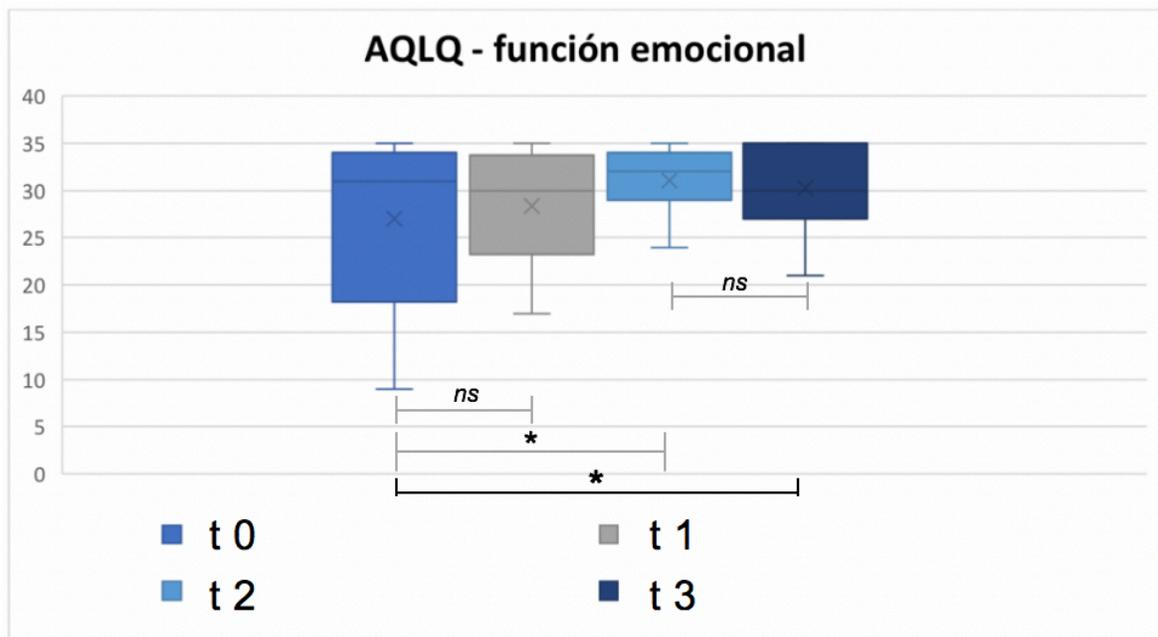
* $p<0.05$, § $p<0.001$.

Figura 14. Modificación en el puntaje total en el rubro de limitación de actividades con asma del cuestionario de calidad de vida AQLQ.



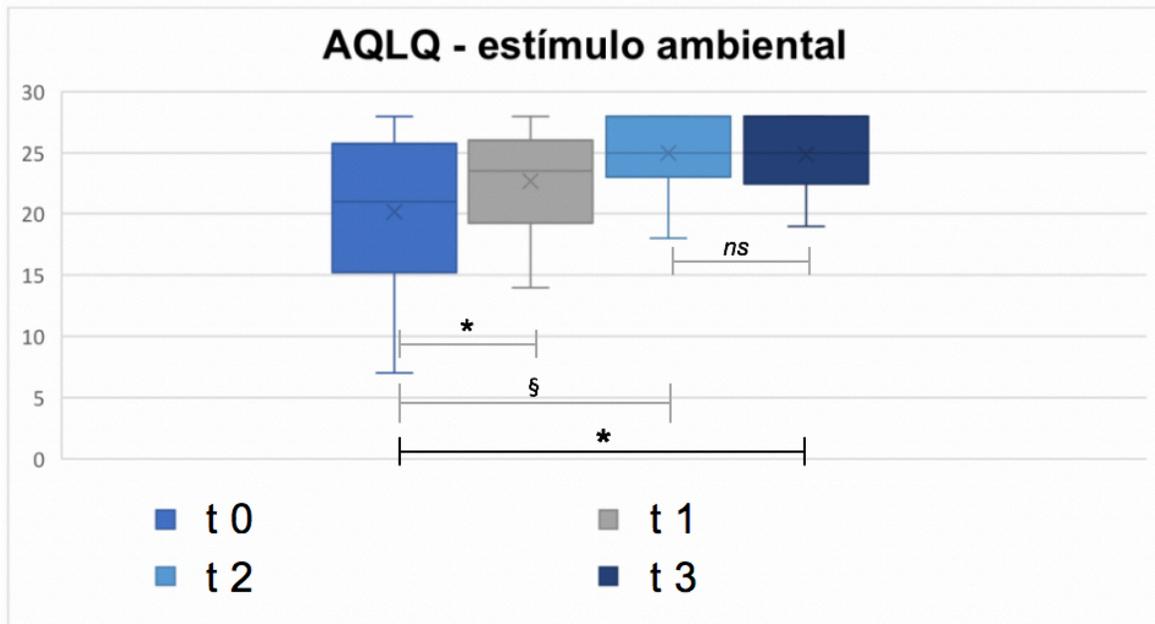
* $p < 0.05$, § $p < 0.001$.

Figura 15. Modificación en el puntaje total en el rubro de función emocional en asma del cuestionario de calidad de vida AQLQ.



* $p < 0.05$.

Figura 16. Modificación en el puntaje total en el rubro de estímulo ambiental con asma del cuestionario de calidad de vida AQLQ.



* $p < 0.05$, § $p < 0.001$.

No existió diferencia significativa en calidad de vida de los puntajes de RQLQ y AQLQ al realizar el análisis estratificado por sensibilidad alérgica (mono/polisensible) y número de alérgenos incluidos en inmunoterapia (mono/politerapia).

Uso de medicamentos.

Se encontró que a los 12 meses los pacientes disminuyeron 20% el uso de corticoesteroide inhalado ($p=0.02$), así como también existió decremento con respecto al uso de dosis alta de corticoesteroide inhalado ($p=0.03$) y otros

medicamentos como los antagonista de receptor de leucotrienos (LTRA) ($p=0.001$), tabla 6.

Al reclutamiento 72% de los pacientes habían presentado al menos un evento de crisis de asma en los últimos 6 meses previos al inicio de la ITAE, durante el estudio la administración de inmunoterapia no estuvo asociada con el desarrollo de crisis asmática posterior a los 20 min de su aplicación, tabla 6.

Tabla 6. Modificación en el uso, número de dosis y otros medicamentos en asma.

Desenlace en asma	t0	t2	p	OR	IC 95%
n	36				
Uso de esteroide %	97	77	0.02	0.10	0.01-0.84
Dosis alta de esteroide %	47	16	0.03	0.28	0.09-0.88
Otros medicamentos %	83	33	0.001	0.10	0.03-0.30
# eventos de crisis asmática (%)	72	5	0.02	0.15	0.02-0.70
Fluticasona $\mu\text{g}/\text{día}$	500	375	0.08		
Budesonide $\mu\text{g}/\text{día}$	360	280	0.08		

IX. DISCUSIÓN.

La presente tesis evaluó el impacto en la calidad de vida en pacientes con rinitis alérgica con asma que reciben ITAE con dos años de mantenimiento, mediante la aplicación de cuestionarios de calidad de vida RQLQ y AQLQ, en base a los resultados se encontró mejoría independientemente del patrón de sensibilización alérgica (mono/polisensible) y el uso de mono/politerapia con alérgenos .

La enfermedad alérgica mas prevalente en el mundo es la RA, cifras de la OMS indican que el 40% de la población mundial la padece; en nuestro estudio existe un predominio del género masculino en la infancia sin embargo se invierte en la edad adulta. Es probable que este fenómeno se deba al incremento en la concentración de hormonas sexuales femeninas que influye en la síntesis de receptores secundarios de la hipersensibilidad tipo I como los cystenil-leucotrienos o la síntesis de citocinas tipo Th2.⁴⁹

En la sensibilidad alérgica existió un predominio de polisensibilidad, estudios realizados en población Europea del mediterráneo y de la región de Escandinavia⁴⁵, han demostrado que el patrón de sensibilidad depende de la edad a la cual se realiza el método diagnostico que evidencia la alergia (prueba cutánea, IgE especifica, etc..)⁴⁴ han reportado que los individuos pediátricos son sensibles a componentes intradomiciliarios (ácaros, epitelios, insectos) en comparación con los adultos que lo son a estos además de pólenes^{44,45}. En nuestra población al ser predominantemente adulta se encontró dicho patrón.

Los principales alérgenos reportados fueron 2 especies de ácaro (*D. pte* y *D. farinae*) esto coincide con los diversos reporte publicados en la literatura, llama la atención que los pólenes de la familia de las Oleáceas (fresno, olivo, trueno) el de las Cupresáceas (ciprés y *Western Juniperus*) y el del orden de los fagales (roble, alnus, abedul) fueron las familias mas alergénicas en nuestra población, patrón de alérgenos similar a lo referido en series de casos de Europa mediterránea y de acuerdo a esta prevalencia la mayoría de los pacientes polisensibles recibió combinaciones que incluyo al acaro más uno de estos pólenes en la preparación de la ITAE recomendación que propone la guía mexicana de inmunoterapia.^{14,45}

Respecto a la modificación de los diferentes marcadores de eficacia en ITAE, en relación a los biomarcadores sanguíneos que se pudieron medir (niveles de IgE total sérica y eosinófilos sanguíneos) estudios previos reportan una heterogeneidad en los niveles de IgE total durante la ITAE, Di Lorenzo⁴¹, administro ITAE SC y SL a un grupo de 279 pacientes con RA y asma monosensibilizados a ácaros, gramíneas (pastos) y olivo, observó que después de cuatro años con ITAE hay una disminución en los niveles de IgE total, IgE específica así como en el cociente IgE específica/IgE total cabe mencionar que fue un hallazgo en pacientes monosensibilizados, sin embargo, en el presente estudio encontramos diferencia en la disminución de sus valores basales al completar un año con inmunoterapia de mantenimiento, mostrando valores de IgE normales (por debajo del punto de corte de normalidad en nuestra institución).

Respecto al conteo de eosinófilos no se reportó eosinofilia (>500 cels/mm³) al reclutamiento de los pacientes, pero existió una disminución en el conteo absoluto

de eosinófilos sanguíneos hallazgos que se presentó independientemente del grupo de mono/polisensibilizados, para este apartado se carece de evidencia, estas tendencias parecen depender principalmente de la duración del estudio por ejemplo, Di Lorenzo⁴¹ evaluó en 279 pacientes con RA y asma monosensibilizados, el conteo de eosinófilos absolutos, al término de la fase de ascenso (< 6 meses) no encontrando una disminución significativa. Nuestro estudio muestra que la ITAE causa una disminución gradual en el número de eosinófilos con una disminución máxima 24 meses después de haber iniciado el tratamiento.

En relación a la función pulmonar de los pacientes con RA y asma, estos se encontraron con adecuado control al inicio del estudio y no se reportaron modificaciones significativas en los parámetros de la función pulmonar, lo que indica que durante los 2 años con ITAE no existió deterioro del asma. Aunado a ello existió disminución en la dosis de corticoesteroide inhalado, específicamente en la reducción del uso de dosis media/alta de corticoesteroide inhalado, y otros medicamentos controladores (antagonista de leucotrienos- LTRA) y durante el tratamiento con ITAE, no se documentó crisis de asma posterior a la aplicación de la dosis de ITAE además se reportó una reducción casi del 70% en el número de crisis de asma, esta evidencia ha permitido que guías internacionales como GINA la recomiende como parte del tratamiento de base en asma con sensibilidad alérgica sin que esto signifique la sustitución del corticoesteroide inhalado por la ITAE.

Los hallazgos reportados en la calidad de vida mediante la aplicación de RQLQ y AQLQ mostraron una mejoría en los síntomas de RA exclusiva o con asma después de un año con ITAE y se mantuvo hasta el final del estudio, independientemente si

el paciente presentaba mono/polisensibilidad o ITAE con mono/politerapia con alérgenos.

Diversos estudios han demostrado similares resultados logrados en mayor tiempo, por ejemplo Stelmach⁴⁷ aplicó ITAE a un grupo de 84 pacientes con rinitis con asma alérgica monosensibilizados a polvo casero, describió que después de tres años de ITAE presentaron remisión de la sintomatología mediante la aplicación de RQLQ y por otra parte James⁴⁸ administró ITAE con *Phleum pratense* en 44 pacientes monosensibilizados durante cuatro años encontrando disminución en la gravedad de las manifestaciones clínicas de la enfermedad y reducción del uso de medicamentos al compararlos con el grupo control a los 24 y 36 meses de haber iniciado la ITAE respectivamente, en contraste en nuestro estudio encontramos mejoría clínica a un año después del inicio de ITAE, que se mantuvo hasta 24 meses y en correlación a la disminución de los niveles de biomarcadores (IgE total y eosinófilos sanguíneos).

En contraste, con los estudios realizados en pacientes polisensibilizados, por Bousquet⁷ en 70 pacientes con rinitis alérgica mono/polisensibilizados, donde se evaluó ITAE subcutánea durante más de dos años demostró que solo los pacientes monosensibilizados mostraban un efecto clínico respecto al grupo control comparado con los polisensibilizados que no la presentaron, sin embargo, en nuestro estudio al final del seguimiento ambos grupos presentaron mejoría.

Si bien algunos autores reportan mejoría similar en los pacientes monosensibles y polisensibles muchos otros comentan una diferencia en el efecto clínico de la ITAE

siendo mayor en pacientes monosensibles vs. polisensibles, en nuestro estudio logramos demostrar que no hay diferencia significativa en la calidad de vida al momento de estratificar por grupo de mono/polisensible que reciben ITAE con mono/politerapia con alérgenos. Es posible que estos hallazgos tengan relación con la selección detallada de los alérgenos que incluye nuestra inmunoterapia ya que se evalúan aspectos como similitud entre los alérgenos, reactividad cruzada entre los alérgenos positivos por prueba cutánea que pertenezcan al mismo orden, familia y subfamilia así como la prevalencia de polinización en la zona geográfica de exposición de cada paciente, consenso que realizamos en el departamento de Inmunogenética y alergia entre los médicos expertos en el área, previo a cada inicio de ITAE, consideraciones que forman parte de las recomendaciones de las guías internacionales de ITAE.

Respecto a los pacientes que padecen RA con asma que completaron 2 años con ITAE se encontró mejoría de la calidad de vida mediante el cuestionario AQLQ, en la literatura se reportan pocos estudios que han evaluado el impacto de la ITAE en el asma y aunque en general tienden a concluir que existe discreta mejoría de la calidad de vida, estos no han sido concluyentes debido a que incluyen pacientes con rinitis alérgica con asma y no pacientes únicamente con asma, además de carecer de grupos control. Es probable que este fenómeno sea influenciado por la marcha atópica que describe la progresión de la RA hacia el asma alérgica, por lo que es poco frecuente que un mecanismo alérgico incida a nivel bronquial sin afectar la vía aérea superior, dato que apoya la teoría de que es poco probable encontrar asma alérgica sin RA, sin embargo, a pesar de que se tiene el

conocimiento de que la ITAE es dirigida para el tratamiento de la rinitis alérgica y no para asma, se pudiera considerar también como un tratamiento eficaz como modificador del asma alérgica reafirmando la hipótesis de que los pacientes con rinitis alérgica que reciben ITAE no desarrollan asma.⁴⁶

Para reforzar los hallazgos obtenidos es importante corregir algunas limitantes en la realización de este estudio o que hayan influido en los resultados obtenidos, como incrementar el número de pacientes en cada grupo, homogeneizar la población con respecto a los diagnósticos de base (RA y asma con RA), crear grupos controles, en especial incluir un grupo que hubiera recibido únicamente tratamiento farmacológico sin ITAE. Esto ayudaría a resolver si los cambios demostrados son inducidos por ITAE o son consecuencia del uso de la terapia con corticoesteroide inhalado y nasal, así como validar con otros cuestionarios específicos o generales la calidad de vida contar con otros métodos destinados a evaluar la función pulmonar, medición de otros biomarcadores (niveles de IgE específica, IgG4 específica, TGF- β , IL-10). Sin embargo los cambios en la disminución de los biomarcadores (IgE y eosinófilos) sugieren que la administración de ITAE contribuye a los cambios observables en la calidad de vida de los pacientes.

X. CONCLUSIÓN.

La población que recibe por dos años ITAE, independientemente de la sensibilidad alérgica ó con mono/politerapia con alérgenos, demuestra cambios favorables en la calidad de vida de los síntomas nasales y pulmonares desde el año de tratamiento mediante el cuestionario RQLQ y AQLQ respectivamente, hallazgo que se refuerza con una disminución en biomarcadores sanguíneos característicos de la inflamación alérgica así como reducción en el uso y numero de medicamentos controladores del asma sin modificación de la función pulmonar.

XI. BIBLIOGRAFÍA.

1. De la Hoz Caballer et al. Allergic rhinitis and its impact on work productivity in primary care practice and a comparison with other common diseases: The cross-sectional study to evaluate work productivity in allergic rhinitis compared with other common diseases (CAPRI) study. *Am J Rhinol Allergy*. 2012; 26: 390–394.
2. Leynaert, Neukirch, Liard, *et al*. Quality of Life in Allergic Rhinitis and Asthma A Population-based Study of Young Adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162: 1391-96.
3. Adkinson: Middleton's Allergy: Principles and Practice, 8th ed. 2009 Mosby, An Imprint of Elsevier.
4. Stuck et al. Changes in daytime sleepiness, quality of life, and objective sleep patterns in seasonal allergic rhinitis: A controlled clinical trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 12: 663-669.
5. *Shedden A*. Impact of Nasal Congestion on Quality of Life and Work Productivity in Allergic Rhinitis Findings from a Large Online Survey. *Treat Respir Med*. 2005; 4: 439-446.
6. De Graaf-in 't Veld et al. hyperreactivity, quality of life, and nasal symptoms in patients with perennial allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1996; 98: 508-604.
7. *Leger D et al* Allergic Rhinitis and Its Consequences on Quality of Sleep An *Unexplored Area*. *Arch Intern Med*. 2006; 166: 1744-52.

8. Ciprandi et al. Sublingual Immunotherapy in Polysensitized Patients: Effect on Quality of Life. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010; 20: 274-279.
9. Bousquet et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008. *Allergy* 2008; 63: 8–160.
10. Meltzer E. Quality of life in adults and children with allergic rinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; S46-53.
11. Laforest et al. Quality of Life during Pollen Season in Patients with Seasonal Allergic Rhinitis with or without Asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;136:281–286.
12. Akdis C. Advances in allergen immunotherapy: Aiming for complete tolerance to allergens. *Perspective, Science Translational Medicine*. 2015; 7: 280–280.
13. Cox et al. Allergen immunotherapy: A practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127: S1-55.
14. Calderon et al. EAACI: A European Declaration on Immunotherapy. Designing the future of allergen specific immunotherapy. *Clinical and Translational Allergy* 2012, 2:20.
15. Casale T, Stokes J. Future forms of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127: 8–16.
16. Hanci D. Immunotherapy in all aspects. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015; 1-9.

17. Uermösi et al. Mechanisms of allergen-specific desensitization. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126: 375-384.
18. Frew A. Allergen immunotherapy, *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: S306-13.
19. Niederberger V. Allergen-specific immunotherapy. *Immunology Letters* 2009; 122:131–133.
20. Maggi E, Vultaggio A, Matucci A, T-cell responses during allergen-specific immunotherapy T-cell responses during allergen-specific immunotherapy, *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012; 12:1–6.
21. Bousquet et al. The Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Statement applied to allergen-specific immunotherapy with inhalant allergens: A Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) article. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:49-56.
22. Spagfort M. Standardization of allergen-specific immunotherapy vaccines, *Immunol Allergy Clin Am*. 2006; 26: 191-206.
23. Bernstein D, Epstein T. Systemic Reactions to Subcutaneous Allergen Immunotherapy. *Immunol Allergy Clin Am*. 2011; 31: 241–249.
24. Yukselen A et al. Role of immunotherapy in the treatment of allergic asthma. *World J Clin Cases*. 2014; 16: 859-865.
25. Juniper EF, Guyatt GH, Griffith LE, Ferrie PJ. Interpretation of rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire data. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 843-845.

26. Juniper EF, Thompson AK, Ferrie PJ, Roberts JN. Validation of a standardised version of the Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 364-9.
27. Juniper EF, Buist AS, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Validation of a standardised version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Chest* 1999; 115: 1265-1270.
28. Sanjuas C, Alonso J, Sanchis J, Casan P, Broquetas JM, Ferrie PJ, Juniper EF, Anto JM. The quality of life questionnaire with asthma patients; the Spanish version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Archivos de Bronconeumologia* 1995; 31: 219-226.
29. Delgado et al. Quality of Life in Patients With Respiratory Allergy Is Influenced by the Causative Allergen. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013; 23:309-314.
30. Yepes-Nuñez et al. Health-related quality of life in children and adults with respiratory allergy in Colombia: Prospective study *Allergol Immunopathol*. 2012;40:379-384.
31. Elkholy et al. Impact of Allergic Rhinitis on Quality of Life in Patients with Bronchial Asthma. *International Journal of Health Sciences*, 2012; 6: 159-167.
32. Matteredne U, Apfelbacher C. Is the impact of atopic disease on children and adolescents' health related quality of life modified by mental health? Results from a population-based cross-sectional study. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2013; 11:115.
33. Mullol J et al. Impact of Sleep as a Specific Marker of Quality of Life in Allergic Rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013; 13:131–141.

34. Dietz de Loos et al. Disease-Specific Quality-of-Life Questionnaires in Rhinitis and Rhinosinusitis: Review and Evaluation. *CurrAllergyAsthma Rep.* 2013;13:162–170.
35. Scichilone N. Is Health-Related Quality of Life Associated with Upper and Lower Airway Inflammation in Asthmatics?. *BioMed Research International.* 2013; 1-7.
36. Urzúa A. Calidad de vida relacionada con la salud: Elementos conceptuales. *RevMed Chile* 2010; 138: 358-365.
37. Craig et al. Valuation of child health-related quality of life in the united states. *Health Economics.* 2015; 1-10.
38. Small et al. Burden of illness and quality of life in patients being treated for seasonal allergic rhinitis: a cohort survey. *Clinical and TranslationalAllergy* 2013; 3:33.
39. Everhart et al. Allergic Rhinitis Quality of Life in Urban Children with Asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014; 112:365–70.
40. Demoly et al. Evaluation of patients' expectations and benefits in the treatment of allergic rhinitis with a new tool: the patient benefit index – the benefica study. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* (2015) 11:8.
41. Ozdoganoglu et al. Quality of life in allergic rhinitis. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease.* 2012; 6: 25–39
42. Gabriele Di Lorenzo et al. Evaluation of serum s-IgE/total IgE ratio in predicting clinical response to allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 1103-1110.e4.

43. Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, Hamilton R, Spector SL, Tan R. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008, 100(Suppl3):S1-148
44. Newson RB, van Ree R, Forsberg B, et al. Geographical variation in the prevalence of sensitization to common aeroallergens in adults: the GA(2) LEN survey. *Allergy.* 2014 May;69(5):643-51.
45. Larenas-Linnemann D, Michels A, Dinger H, *et al.* Allergen sensitization linked to climate and age, not to intermittent-persistent rhinitis in a cross-sectional cohort study in the (sub)tropics. *Clinical and Translational Allergy* 2014, 4:20.
46. G. Einzerling LM, Burbach GJ, Edenharter G, Bachert C, Bindslev-Jensen. GA(2)LEN skin test study I: GA(2)LEN harmonization of skin prick testing: novel sensitization patterns for inhalant allergens in Europe. *Allergy.* 2009 64(10):1498-506.
47. Stelmach et al. Efficacy and safety of high-doses sublingual immunotherapy in ultra-rush scheme in children allergic to grass pollen. *Clinical and Experimental Allergy* 2009, 39: 401–408.
48. James N. et al. Grass pollen immunotherapy: IL-10 induction and suppression of late responses precedes IgG4 inhibitory antibody activity. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1120-5.
49. Dean NL. Perimenstrual asthma exacerbations and positioning of leukotriene-modifying agents in asthma management guidelines. *Chest* 2001;120:2116–17.

XII. Anexos.

Anexo 1.

CUESTIONARIO DE LA CALIDAD DE VIDA EN RELACIÓN CON LA RINOCONJUNTIVITIS CON ACTIVIDADES ESTANDARIZADAS (RQLQ(S))

PARA LLENAR UNO MISMO
(SELF-ADMINISTERED)
SPANISH VERSION FOR MEXICO

© 2013
QOL TECHNOLOGIES LTD.



N.B. THE ORDER OF THE QUESTIONS
HAS BEEN CHANGED
FROM THE ORIGINAL 1990 VERSION

Para más información diríjase a:

Elizabeth Juniper, MCSP, MSc
Professor
20 Marcuse Fields
Bosham, West Sussex
PO18 8NA, England
Telephone: +44 1243 572124
Fax: +44 1243 573680
E-mail: juniper@qoltech.co.uk
Web: <http://www.qoltech.co.uk>

This translation has been made possible through a
grant from MERCK & CO., Inc.
Translated by MAPI INSTITUTE
Senior Translator: Juan Bernal

© El Cuestionario de la Calidad de Vida en Relación con la Rinoconjuntivitis con Actividades Estandarizadas (RQLQ(S)) tiene los derechos de autor y todos los derechos reservados. No puede venderse (en papel o en forma computarizada), alterarse, traducirse o adaptarse por otro medio sin la autorización expresa de Elizabeth Juniper (QOL Technologies Limited).

ABRIL 2013

CUESTIONARIO DE LA CALIDAD DE VIDA EN
RELACIÓN CON LA RINOCONJUNTIVITIS (RQLQ(S))

IDENTIF. DEL/A
PACIENTE: _____

(SPANISH VERSION FOR MEXICO)

PARA LLENAR UNO MISMO

FECHA: _____

Página 1 de 4

Por favor complete **todas** las preguntas encerrando en un círculo el número que describa mejor las molestias que ha sentido durante la **última semana como consecuencia de sus síntomas de la nariz/los ojos**.

ACTIVIDADES

¿Cuánto le ha **molestado** cada una de las siguientes actividades durante la **última semana** como consecuencia de sus síntomas de la nariz/los ojos?

	No me ha molestado nada	No me ha molestado casi nada	Me ha molestado poco	Me ha molestado regular	Me ha molestado bastante	Me ha molestado mucho	Me ha molestado muchísimo
1. REALIZAR SUS ACTIVIDADES EN CASA Y EN EL TRABAJO (su ocupación o tareas que tiene que hacer regularmente en su casa)	0	1	2	3	4	5	6
2. ACTIVIDADES SOCIALES (por ejemplo, actividades con su familia y amigos, jugar con los niños y mascotas, vida sexual, pasatiempos)	0	1	2	3	4	5	6
3. ACTIVIDADES AL AIRE LIBRE (por ejemplo, jardinería, cortar el pasto, sentarse al aire libre, deportes, caminar)	0	1	2	3	4	5	6

SUEÑO

¿Cuanto le ha **molestado** cada uno de los siguientes problemas del sueño durante la **última semana** como consecuencia de sus síntomas de la nariz/los ojos?

	No me ha molestado nada	No me ha molestado casi nada	Me ha molestado poco	Me ha molestado regular	Me ha molestado bastante	Me ha molestado mucho	Me ha molestado muchísimo
4. Dificultad para dormirse	0	1	2	3	4	5	6
5. Despertarse durante la noche	0	1	2	3	4	5	6
6. No dormir bien durante la noche	0	1	2	3	4	5	6

CUESTIONARIO DE LA CALIDAD DE VIDA EN
 RELACIÓN CON LA RINOCONJUNTIVITIS (RQLQ(S))
 (SPANISH VERSION FOR MEXICO)
 PARA LLENAR UNO MISMO

IDENTIF. DEL/A
 PACIENTE: _____

FECHA: _____

OTROS SÍNTOMAS

¿Cuánto le han **molestado** los siguientes problemas durante la **última semana** como consecuencia de estos síntomas ?

	No me ha molestado nada	No me ha molestado casi nada	Me ha molestado poco	Me ha molestado regular	Me ha molestado bastante	Me ha molestado mucho	Me ha molestado muchísimo
7. Falta de energía o decaimiento físico	0	1	2	3	4	5	6
8. Sed	0	1	2	3	4	5	6
9. Productividad baja	0	1	2	3	4	5	6
10. Cansancio	0	1	2	3	4	5	6
11. Dificultad para concentrarse	0	1	2	3	4	5	6
12. Dolor de cabeza	0	1	2	3	4	5	6
13. Sentirse rendido o agotado o sin fuerzas	0	1	2	3	4	5	6

PROBLEMAS PRÁCTICOS

¿Cuánto le ha **molestado** cada uno de los siguientes problemas durante la **última semana** como consecuencia de sus síntomas de la nariz/los ojos?

	No me ha molestado nada	No me ha molestado casi nada	Me ha molestado poco	Me ha molestado regular	Me ha molestado bastante	Me ha molestado mucho	Me ha molestado muchísimo
14. Incomodidad de tener que llevar pañuelos desechables o pañuelo	0	1	2	3	4	5	6
15. Tener que frotarse la nariz/los ojos	0	1	2	3	4	5	6
16. Tener que sonarse o soplarse la nariz repetidamente	0	1	2	3	4	5	6

CUESTIONARIO DE LA CALIDAD DE VIDA EN
RELACIÓN CON LA RINOCONJUNTIVITIS (RQLQ(S))

(SPANISH VERSION FOR MEXICO)
PARA LLENAR UNO MISMO

IDENTIF. DEL/A
PACIENTE: _____

FECHA: _____

Página 3 de 4

SÍNTOMAS NASALES

¿Cuánto le ha **molestado** cada uno de los siguientes síntomas durante la **última semana**?

	No me ha molestado nada	No me ha molestado casi nada	Me ha molestado poco	Me ha molestado regular	Me ha molestado bastante	Me ha molestado mucho	Me ha molestado muchísimo
17. La nariz tapada o congestionada	0	1	2	3	4	5	6
18. Le gotea la nariz	0	1	2	3	4	5	6
19. Estornudar	0	1	2	3	4	5	6
20. Le gotea o le baja líquido de la nariz a la garganta	0	1	2	3	4	5	6

SÍNTOMAS DE LOS OJOS

¿Cuánto le ha **molestado** cada uno de los siguientes síntomas durante la **última semana**?

	No me ha molestado nada	No me ha molestado casi nada	Me ha molestado poco	Me ha molestado regular	Me ha molestado bastante	Me ha molestado mucho	Me ha molestado muchísimo
21. Le pican los ojos, tiene comezón en los ojos	0	1	2	3	4	5	6
22. Tiene los ojos llorosos, le lagrimean los ojos	0	1	2	3	4	5	6
23. Le duelen los ojos	0	1	2	3	4	5	6
24. Los ojos hinchados	0	1	2	3	4	5	6

CUESTIONARIO DE LA CALIDAD DE VIDA EN
RELACIÓN CON LA RINOCONJUNTIVITIS (RQLQ(S))

IDENTIF. DEL/A
PACIENTE: _____

(SPANISH VERSION FOR MEXICO)

PARA LLENAR UNO MISMO

FECHA: _____

Página 4 de 4

EMOCIONAL

¿Cuánto tiempo durante la última semana le han molestado las siguientes emociones como consecuencia de sus síntomas de la nariz/los ojos?

	Nunca	Casi nunca	Poco tiempo	Parte del tiempo	Gran parte del tiempo	Casi siempre	Siempre
25. Sentirse frustrado	0	1	2	3	4	5	6
26. Impaciente o inquieto	0	1	2	3	4	5	6
27. Irritable	0	1	2	3	4	5	6
28. Avergonzado o abochornado o incómodo por sus síntomas	0	1	2	3	4	5	6

CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA PARA PACIENTES ASMÁTICOS CON ACTIVIDADES ESTANDARIZADAS (AQLQ(S))

PARA LLENAR UNO MISMO
(SELF-ADMINISTERED)
SPANISH VERSION FOR MEXICO
(≥12 años)

© 2000
QOL TECHNOLOGIES Ltd.



Para mayor información dirijase a:

Elizabeth Juniper, MCSP, MSc
Professor
20 Marcuse Fields
Bosham, West Sussex
PO18 8NA, England
Telephone: +44 1243 572124
Fax: +44 1243 573680
E-mail: juniper@qoltech.co.uk
Web: <http://www.qoltech.co.uk>

This translation has been made possible through a
grant from ASTRAZENECA R&D Lund
Translated by MAPI RESEARCH INSTITUTE
Senior translator: Dr Mario Cardiel

© El cuestionario de la calidad de vida en pacientes con asma con actividades estandarizadas es propiedad intelectual registrada. No puede alterarse, venderse (en papel o en forma computarizada), traducirse o adaptarse por otro medio sin la autorización de Elizabeth Juniper.

SEPTIEMBRE 2000

CUESTIONARIO DE LA CALIDAD DE VIDA
 EN PACIENTES CON ASMA (S)
 (SPANISH FOR MEXICO)
 PARA LLENAR UNO MISMO

IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE _____

FECHA _____

Página 1 de 5

Por favor responda **todas** las preguntas encerrando en un círculo el número que mejor describe cómo ha estado durante **las últimas 2 semanas a causa de su asma.**

¿QUÉ TAN **LIMITADO** HA ESTADO DURANTE **LAS ÚLTIMAS 2 SEMANAS** AL REALIZAR LAS SIGUIENTES ACTIVIDADES **A CAUSA DE SU ASMA?**

	Totalmente Limitado/a	Extrema- damente Limitado/a	Muy Limitado/a	Con limitación moderada	Con algo de limitación	Con poca Limitación	Nada Limitado/a
1. ACTIVIDADES AGOTADORAS (como ir de prisa, hacer ejercicio, subir corriendo las escaleras, hacer deporte)	1	2	3	4	5	6	7
2. ACTIVIDADES MODERADAS (como caminar, hacer el quehacer, arreglar el jardín, ir de compras, subir escaleras)	1	2	3	4	5	6	7
3. ACTIVIDADES SOCIALES (como platicar, jugar con mascotas/niños, visitar amigos/parientes)	1	2	3	4	5	6	7
4. ACTIVIDADES RELACIONADAS CON SU TRABAJO O ESCUELA (labores que tiene que realizar en su trabajo o en la escuela*)	1	2	3	4	5	6	7
<i>*Si usted no es empleado o trabaja por su cuenta, refiérase a las labores que debe realizar casi todos los días.</i>							
5. DORMIR	1	2	3	4	5	6	7

CUESTIONARIO DE LA CALIDAD DE VIDA
EN PACIENTES CON ASMA (S)
(SPANISH FOR MEXICO)
PARA LLENAR UNO MISMO

IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE _____

FECHA _____

Página 2 de 5

¿CUÁNTO MALESTAR FÍSICO O EMOCIONAL HA SENTIDO DURANTE LAS ÚLTIMAS 2 SEMANAS?

	Muchísimo	Mucho	Bastante	Regular	Un poco	Casi nada	Nada
6. ¿Cuánto malestar físico o emocional ha sentido durante las últimas 2 semanas a causa de LA OPRESIÓN EN EL PECHO?	1	2	3	4	5	6	7

EN GENERAL, ¿CUÁNTO TIEMPO DURANTE LAS ÚLTIMAS 2 SEMANAS...

	Siempre	Casi siempre	Gran parte del tiempo	Parte del tiempo	Poco tiempo	Casi nunca	Nunca
7. se ha sentido PREOCUPADO/A PORQUE TIENE ASMA?	1	2	3	4	5	6	7
8. ha sentido FALTA DE AIRE por el asma?	1	2	3	4	5	6	7
9. ha tenido síntomas de asma por EXPONERSE AL HUMO DEL CIGARRO?	1	2	3	4	5	6	7
10. ha sentido un SILBIDO O CHIFLIDO en el pecho?	1	2	3	4	5	6	7
11. le ha parecido que tenía que EVITAR UNA SITUACIÓN O LUGAR POR EL HUMO DEL CIGARRO?	1	2	3	4	5	6	7

¿CUÁNTO MALESTAR FÍSICO O EMOCIONAL HA SENTIDO DURANTE LAS ÚLTIMAS 2 SEMANAS?

	Muchísimo	Mucho	Bastante	Regular	Un poco	Casi nada	Nada
12. ¿Cuánto malestar físico o emocional ha sentido durante las últimas 2 semanas por la TOS?	1	2	3	4	5	6	7

CUESTIONARIO DE LA CALIDAD DE VIDA
 EN PACIENTES CON ASMA (S)
 (SPANISH FOR MEXICO)
 PARA LLENAR UNO MISMO

IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE _____

FECHA _____

Página 3 de 5

EN GENERAL, ¿CUÁNTO TIEMPO DURANTE LAS ÚLTIMAS 2 SEMANAS...

	Siempre	Casi siempre	Gran parte del tiempo	Parte del tiempo	Poco tiempo	Casi nunca	Nunca
13. se ha sentido FRUSTRADO por el asma?	1	2	3	4	5	6	7
14. ha sentido PESANTEZ en el pecho por el asma?	1	2	3	4	5	6	7
15. se ha sentido PREOCUPADO/A POR LA NECESIDAD DE USAR MEDICAMENTOS para el asma?	1	2	3	4	5	6	7
16. ha sentido la necesidad de CARRASPEAR Y SACAR flema?	1	2	3	4	5	6	7
17. ha tenido síntomas de asma por EXPONERSE AL POLVO?	1	2	3	4	5	6	7
18. ha tenido DIFICULTAD PARA INHALAR a causa del asma?	1	2	3	4	5	6	7
19. le ha parecido que tenía que EVITAR UNA SITUACIÓN O LUGAR POR EL POLVO?	1	2	3	4	5	6	7
20. se ha DESPERTADO POR LA MAÑANA CON SÍNTOMAS DE ASMA?	1	2	3	4	5	6	7
21. ha tenido MIEDO DE NO TENER SU MEDICAMENTO PARA EL ASMA A LA MANO?	1	2	3	4	5	6	7
22. le ha molestado la DIFICULTAD PARA RESPIRAR?	1	2	3	4	5	6	7

CUESTIONARIO DE LA CALIDAD DE VIDA
 EN PACIENTES CON ASMA (S)
 (SPANISH FOR MEXICO)
 PARA LLENAR UNO MISMO

- IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE _____

FECHA _____

Página 4 de 5

EN GENERAL, ¿CUÁNTO TIEMPO DURANTE LAS ÚLTIMAS 2 SEMANAS...

	Siempre	Casi siempre	Gran parte del tiempo	Parte del tiempo	Poco tiempo	Casi nunca	Nunca
23. ha tenido síntomas de asma por el CLIMA O LA CONTAMINACIÓN?	1	2	3	4	5	6	7
24. lo/la ha DESPERTADO POR LA NOCHE el asma?	1	2	3	4	5	6	7
25. HA EVITADO SALIR O HA LIMITADO SUS SALIDAS POR EL CLIMA O LA CONTAMINACIÓN?	1	2	3	4	5	6	7
26. ha tenido síntomas de asma por EXPONERSE A OLORES O PERFUMES FUERTES?	1	2	3	4	5	6	7
27. HA TENIDO MIEDO DE QUEDARSE SIN AIRE O RESPIRACIÓN?	1	2	3	4	5	6	7
28. le ha parecido que tenía que EVITAR UNA SITUACIÓN O LUGAR POR LOS OLORES O PERFUMES FUERTES?	1	2	3	4	5	6	7
29. el asma LE HA IMPEDIDO DORMIR BIEN?	1	2	3	4	5	6	7
30. ha tenido la sensación de estar BATALLANDO PARA RESPIRAR?	1	2	3	4	5	6	7

CUESTIONARIO DE LA CALIDAD DE VIDA
 EN PACIENTES CON ASMA (S)
 (SPANISH FOR MEXICO)
 PARA LLENAR UNO MISMO

IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE _____

FECHA _____

AHORA VAMOS A PREGUNTARLE SOBRE TODAS LAS ACTIVIDADES (LAS QUE ELIGIÓ ANTES Y OTRAS) QUE HIZO O QUE HUBIERA QUERIDO HACER DURANTE LAS ÚLTIMAS 2 SEMANAS.

¿CUÁNTO LO/LA HA LIMITADO EL ASMA DURANTE LAS ÚLTIMAS 2 SEMANAS?

	La mayoría	Muchas	Varias	Algunas	Muy pocas	Casi ninguna	Ninguna (es decir, he hecho todas las actividades que quería)
31. Piense en la TOTALIDAD DE LAS ACTIVIDADES que le hubiera gustado hacer durante las últimas 2 semanas. ¿Cuántas de estas actividades ha dejado de hacer a causa del asma?	1	2	3	4	5	6	7

	Totalmente	Muchísimo	Mucho	Regular	Un poco	Casi nada	Nada
32. En general, de TODAS LAS ACTIVIDADES que usted ha hecho durante las últimas 2 semanas, ¿cuánto lo/la ha limitado el asma?	1	2	3	4	5	6	7

CLAVE DE LOS DOMINIOS:

Síntomas: 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 29, 30
 Limitación de actividades: 1, 2, 3, 4, 5, 11, 19, 25, 28, 31, 32
 Función emocional: 7, 13, 15, 21, 27
 Estímulo ambiental: 9, 17, 23, 26

Tiempo 0, tiempo 1, tiempo 2, tiempo 3

RQLQ: _____

Clasificación ARIA 2010:

1. Leve intermitente
2. Leve persistente
3. Moderada grave intermitente
4. Moderada grave persistente

Dosis de EIN: _____

Cantidad de medicamentos utilizados para RA: _____

Días laborales/escolares perdidos: _____

AQLQ: _____

Clasificación ACT:

1. Controlada
2. No controlada

Clasificación GINA 2017:

1. Controlada
2. Parcialmente controlada
3. No controlada

Corticoesteroide inhalado:

1. Fluticasona
2. Beclometasona
3. Ciclesonide
4. Budesonide
5. Mometasona

Dosis de corticoesteroide inhalado:

1. Baja
2. Media
3. Alta

Numero de medicamentos utilizados: _____

Numero de exacerbaciones en el último año: _____

Días laborales/escolares perdidos: _____

FVC (lts): _____ **FVC (%):** _____

FEV1 (lts): _____ **FEV1 (%):** _____

FEV1/FVC (lts): _____ **FEV1/FVC (%):** _____

Eosinófilos (absolutos): _____ / _____

IgE: _____

Anexo 4. Tabla suplementaria 1.

Variable	Tiempos de evaluación (medianas)				Comparación: $p < 0.05$ / <i>ns</i>					
	t0	t1	t2	t3	t0 vs t1	t0 vs t2	t0 vs t3	t1 vs t2	t1 vs t3	t2 vs t3
IgE total UI/ml	324.5	405	241.5	142.5	0.033	0.001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
Eos sanguíneos cels/mm3	385	380	200	100	0.036	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
VEF1 %	95	92	93	97	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>
CVF %	103.5	100	104	109	<i>ns</i>	<i>ns</i>	0.031	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>
Rel VEF1/CVF %	91	95	90	89	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>
Rel VEF1/CVF (L)	0.832	0.803	0.803	0.817	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>
Post BD VEF1 %	101.5	97	101	105.5	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>
Post BD CVF %	108	104	107	112.5	<i>ns</i>	<i>ns</i>	0.06	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>
Post BD rel VEF1/CVF %	97	97	95	92	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>
Post BD rel VEF1/CVF (L)	0.844	0.847	0.853	0.854	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>
% reversibilidad	5.5	6	5	7	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>
RQLQ puntaje	Tiempos de evaluación (medianas)				Comparación: $p < 0.05$ / <i>ns</i>					
	t0	t1	t2	t3	t0 vs t1	t0 vs t2	t0 vs t3	t1 vs t2	t1 vs t3	t2 vs t3
Actividades	7	5.5	3	2	0.01	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	<i>ns</i>
Sueño	5	2	2	2	0.012	0.0001	0.0001	0.005	0.037	<i>ns</i>
Otros síntomas	15.5	12	6	5	0.021	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	<i>ns</i>
Problemas prácticos	8	6.5	2	2	0.07	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	<i>ns</i>
Síntomas nasales	10.5	6.5	3	3	0.007	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	<i>ns</i>
Síntomas oculares	6	5	3	3	0.307	0.0001	0.0001	0.0001	0.001	<i>ns</i>
Aspecto emocional	6.5	4	3	3	0.05	0.0001	0.0001	0.0001	0.001	<i>ns</i>
AQLQ puntaje	Tiempos de evaluación (medianas)				Comparación: $p < 0.05$ / <i>ns</i>					
	t0	t1	t2	t3	t0 vs t1	t0 vs t2	t0 vs t3	t1 vs t2	t1 vs t3	t2 vs t3
Síntomas de asma	72.5	72	78.5	78.5	0.05	0.0001	0.043	0.0001	<i>ns</i>	<i>ns</i>
Limitación-actividades	62.5	63.5	68	68	<i>ns</i>	0.0001	<i>ns</i>	0.0001	<i>ns</i>	<i>ns</i>
Aspecto emocional	31	30	32	30	<i>ns</i>	0.003	<i>ns</i>	0.0001	0.041	<i>ns</i>
Estímulo ambiental	21	23.5	25	25	0.02	0.0001	0.023	0.001	0.041	<i>ns</i>