



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**SECRETARÍA DE SALUD**

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**“INMUNOTERAPIA SUBLINGUAL ESTANDARIZADA  
PARA ÁCAROS EN PACIENTES ALÉRGICOS DE 4 A 16  
AÑOS EN UN PERIODO DE SEIS AÑOS EN EL  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA”**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN**

**PEDIATRÍA**

**PRESENTA**

**DRA. BEATRIZ BAYARDO GUTIÉRREZ**

**TUTOR**

**DR. JOSÉ GUADALUPE HUERTA LÓPEZ**

**COTUTOR**

**DRA. SANDRA GPE. BAUTISTA GARCÍA**

**ASESORES METODOLÓGICOS**

**DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA.**

**FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO.**



**INP**

**CIUDAD DE MÉXICO**

**2020**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



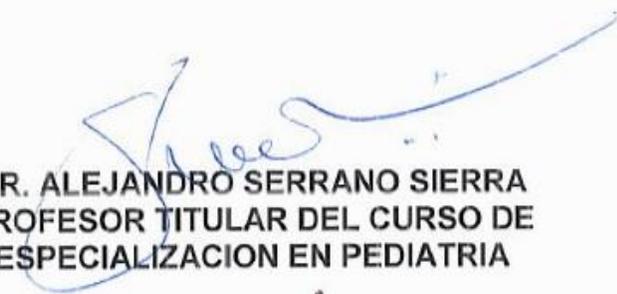
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

INMUNOTERAPIA SUBLINGUAL ESTANDARIZADA PARA ÁCAROS EN PACIENTES  
ALÉRGICOS DE 4 A 16 AÑOS EN UN PERIODO DE SEIS AÑOS EN EL INSTITUTO  
NACIONAL DE PEDIATRÍA



DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE  
ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA



DR. JOSE N. REYNES MANZUR  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. JOSÉ GUADALUPE HUERTA LÓPEZ  
TUTOR DE TESIS



DRA. SANDRA GPE. BAUTISTA GARCÍA  
COTUTOR DE TESIS



DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA



FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO  
ASESORES METODOLÓGICOS

## **RESUMEN**

### **Introducción**

La inmunoterapia específica con alérgenos, único tratamiento que puede modificar el curso natural de las enfermedades alérgicas. El ácaro del polvo es uno de los más comunes aeroalérgenos en rinitis alérgica, asma alérgica y dermatitis atópica.

### **Justificación**

El problema tiene la prioridad que se trata de una terapia que comúnmente se administra a niños por su facilidad de aplicación, y los efectos adversos son menores comparada con la inmunoterapia subcutánea.

### **Objetivo**

Describir las características de los pacientes de 4-16 que reciben inmunoterapia sublingual estandarizada contra ácaros, durante el periodo comprendido de abril 2013 a marzo 2019 en el departamento de Alergia del Instituto Nacional de Pediatría.

### **Métodos**

Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo que incluye pacientes con diagnóstico de rinitis alérgica, asma y/o dermatitis atópica con pruebas cutáneas positivas exclusivamente para ácaros en tratamiento con inmunoterapia sublingual estandarizada durante al menos dos años en el Instituto Nacional de Pediatría

### **Análisis Estadístico**

Con las variables del estudio que fueron seleccionadas se construirá una base de datos en Excel la cual posteriormente se exportará al programa estadístico SPSS versión 21, con el cual se realizará el análisis según el tipo de variable y los resultados se presentarán en tablas y gráfica

## **Resultados**

Se muestran los resultados del análisis de los casos de 63 pacientes, de éstos, se encontró que 22 correspondieron a pacientes del sexo femenino (34.9%). El 100% de los pacientes tuvieron el diagnóstico de rinitis alérgica; el 74.5% además presentó asma y el 6.3% de ellos presentó también dermatitis atópica. No se encontró relación entre el tamaño del diámetro mayor de la pápula medida en las pruebas cutáneas positivas para ácaros. La edad media de inicio de inmunoterapia sublingual a ácaros fue de 9.24 años, con una duración de tratamiento promedio de 33.5 meses. Se reportó efectividad de inmunoterapia en el 88.9% de los pacientes, el 57.1% presentó en algún momento asistencia en el servicio de urgencias. El 9.5% presentaron efectos adversos, el más común fue reacción local en 7.9% y en 1.6% reacción urticarial.

## **Discusión**

La prevalencia de enfermedades alérgicas se ha incrementado considerablemente en los últimos 30-40 años. En nuestro estudio todos los casos presentaron rinitis alérgica; el 74.5% presentó además asma y el 6.3% de ellos presentó también dermatitis atópica, el 19% de los pacientes presentó las tres enfermedades. No se encontró relación entre la gravedad de la rinitis alérgica con el tamaño del diámetro mayor de la pápula frente a cada ácaro medida en las pruebas cutáneas. En un estudio sobre la seguridad de ITSL en niños con asma se encontró una incidencia de efectos adversos leves a moderados de 9.6%. Esto concuerda con nuestros hallazgos sobre las reacciones adversas a la ITSL, en la que el 9.5% presentaron efectos adversos, el más común fue reacción local oral en 7.9%.

## **Conclusiones**

La inmunoterapia sublingual contra ácaros es un tratamiento específico capaz de controlar enfermedades como rinitis alérgica, asma y dermatitis atópica, pues encontramos que reduce de una forma eficiente tanto los síntomas, como la necesidad de tratamiento farmacológico de manera subjetiva, además que es segura su administración

## ÍNDICE

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES.....</b>        | <b>1</b>  |
| <b>1.1 DEFINICIÓN.....</b>                         | <b>2</b>  |
| <b>1.2 HISTORIA.....</b>                           | <b>3</b>  |
| <b>1.3 EPIDEMIOLOGÍA.....</b>                      | <b>4</b>  |
| <b>1.4 FISIOPATOLOGÍA.....</b>                     | <b>6</b>  |
| <b>1.5 PRESENTACIÓN CLÍNICA.....</b>               | <b>6</b>  |
| <b>1.6 DIAGNÓSTICO.....</b>                        | <b>7</b>  |
| <b>1.7 TRATAMIENTO.....</b>                        | <b>11</b> |
| <b>1.8 INMUNOTERAPIA CON ÁCAROS DEL POLVO.....</b> | <b>17</b> |
| <b>2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>          | <b>18</b> |
| <b>3. JUSTIFICACIÓN.....</b>                       | <b>19</b> |
| <b>4. OBJETIVO GENERAL.....</b>                    | <b>20</b> |
| <b>4.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....</b>              | <b>20</b> |
| <b>5. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>                  | <b>21</b> |
| <b>5.1 UBICACIÓN DEL ESTUDIO.....</b>              | <b>21</b> |
| <b>5.2 RECURSOS MATERIALES Y HUMANOS.....</b>      | <b>21</b> |
| <b>5.3 TAMAÑO DE LA MUESTRA.....</b>               | <b>22</b> |
| <b>6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....</b>                | <b>22</b> |
| <b>7. RESULTADOS.....</b>                          | <b>23</b> |
| <b>8. DISCUSIÓN.....</b>                           | <b>29</b> |
| <b>9. CONCLUSIONES.....</b>                        | <b>32</b> |
| <b>10. BIBLIOGRAFÍA.....</b>                       | <b>33</b> |
| <b>11. ANEXOS.....</b>                             | <b>35</b> |

## 1. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES

### 1.1 DEFINICIÓN

La inmunoterapia específica con alérgenos (ITA) es el tratamiento específico capaz de controlar determinadas enfermedades alérgicas. Es el único tratamiento que puede modificar el curso natural de las enfermedades alérgicas y es considerada, hoy en día, un tratamiento efectivo, con un nivel de evidencia clase A, capaz de reducir de una forma eficiente tanto los síntomas, como la necesidad de tratamiento farmacológico en pacientes con enfermedades alérgicas.<sup>1</sup>

La inmunoterapia consiste en la administración, por vía subcutánea o sublingual, del alérgeno identificado como causa de la enfermedad, con la finalidad de conseguir que, tras el contacto natural posterior con el alérgeno, no se presenten los síntomas clínicos que el paciente tenía y, por tanto, se consiga la tolerancia a la exposición al mismo modificando la respuesta inmunitaria (inmunomodulación).<sup>2</sup>

Existe ya amplia experiencia en la vía sublingual y está bien documentada su eficacia a nivel local y sistémico. La vía sublingual es una excelente alternativa a la subcutánea en niños.<sup>2</sup>

La inmunoterapia específica con alérgenos se ha reconocido por la Organización Mundial de la Salud como el único tratamiento para la causa de enfermedades como rinitis alérgica y asma. Además, que es un tratamiento efectivo para la dermatitis atópica.<sup>3,4</sup>

Una de las causas más frecuentes de alergias respiratorias son las partículas fecales que excretan los ácaros, que pueden quedar suspendidas en el aire y alcanzar la vía respiratoria.<sup>5</sup>

Los ácaros son artrópodos microscópicos que cohabitan con el hombre en el ambiente doméstico, fundamentalmente en el polvo acumulado en las camas, colchones, ropa, muebles y alfombras.<sup>5</sup>

## 1.2 HISTORIA

El principio de inmunoterapia específica con alérgenos tiene su precursor en la antigüedad cuando el rey Mitrídates del Ponto trató de protegerse de ser envenenado, usó dosis crecientes de veneno de culebra para hacerse inmune ante la toxina.<sup>6</sup>

Otra ruta importante de la inmunoterapia específica es la historia y desarrollo de las vacunas, con la estrategia de proteger a los humanos contra la viruela teniendo contacto con viruela de las vacas como se observó con Lady Montagu y Edward Jenner que desarrolló la vacuna contra viruela de las vacas y fue el primer programa preventivo médico efectivo.<sup>6</sup>

Alrededor del siglo XVIII, Samuel Hahnemann desarrolló el concepto de homeopatía, basado en las observaciones que sustancias similares pueden causar daño, pero también puede ser útil en la cura, por lo que empezó a trabajar con una serie de diluciones para tratar enfermedades causadas por las respectivas sustancias. La idea que un agente induce la enfermedad sea usado para la cura es similar al enfoque de la inmunoterapia, pero la clara diferencia es que la ITA sigue una curva de dosis respuesta y que su eficacia está comprobada en ensayos controlados por placebo.<sup>6</sup>

En 1903, Dunbar en Hamburgo trató de adaptar el concepto de inmunidad protectora al tratamiento de fiebre del heno. Primero demostró que una reacción local inducida por polen se puede imitar al inyectar un extracto de polen en alcohol o salmuera. Así que Dunbar desarrolló un suero hiperinmune en animales vacunados con extracto de polen para curar la fiebre del heno, no se conocen estudios más grandes, pero los pacientes tratados probablemente presentaron episodios de anafilaxia.<sup>6</sup>

En París, Alexandre Besredka, en un intento de neutralizar la hipersensibilidad inducida en animales a los que les inyectó una solución diluida del alérgeno y después aumentó la dosis sucesivamente, logró inducir “tolerancia”, a este proceso

lo llamó “anti-anafilaxis” y fue probablemente el primero en usar inmunoterapia alérgeno específico en un modelo animal experimental.<sup>6</sup>

En 1911, Leonard Noon, probablemente después que leyó el trabajo de A. Besredka, probó esto en humanos. Primero, preparó los extractos de varios pólenes hasta encontrar la dilución correcta en pruebas en piel, antes de empezar a inyectar a los pacientes que padecían fiebre del heno con extractos derivados de polen de pasto, en dosis crecientes. Para medir el efecto, usó pruebas de provocación conjuntival, administrando gotas de diferentes diluciones en los ojos de los pacientes y evaluando la reacción inflamatoria y enrojecimiento. Su estudio se publicó en el Lancet y se considera una excelente pieza de investigación clínica. El trabajo de Noon fue continuado por su colega John Freeman, que en el mismo año publicó un estudio con más observaciones en el Lancet en 1911 que tituló “Observaciones adicionales del tratamiento de la fiebre del heno mediante inoculaciones hipodérmicas de vacuna de polen”.<sup>6</sup>

Robert Cooke, uno de los creadores del término “atopia” introdujo esta terapia en Estados Unidos llamándola “inmunización activa”, en 1914, después en 1922, propuso el término “hiposensibilización” para nombrar este tratamiento.<sup>6</sup>

Después que Dale y Laidlaw demostraron que la histamina era el principal mediador de anafilaxia, se realizaron intentos tempranos para lograr una desensibilización inespecífica con el uso de histamina-azoproteínas especialmente acopladas, una tendencia que después se continuó dando lugar a mezclas de inmunoglobulina G y complejos de histamina.<sup>6</sup>

No fue hasta 1950 que se realizó el primer ensayo clínico con inmunoterapia alérgeno específica, y el crédito es para William Frankland en Inglaterra que realizó el primer ensayo controlado donde demostró que la hiposensibilización fue significativamente más efectiva en dosis altas que en una dosis menor para tratar fiebre del heno.<sup>6</sup>

En tratar de mejorar la eficacia y seguridad de la inmunoterapia alérgeno específica, en los 1970s nació el concepto “alergoide”, que se prepararon mediante la

modificación química de proteínas alergénicas usando formaldehído o glutaraldehído, éstos demostraron la misma inmunogenicidad, pero menos “alergenicidad”.<sup>6</sup>

Los alérgenos son hasta ahora, el pilar de la inmunoterapia alérgeno-específica, y puede administrarse en dosis altas después de la absorción a hidróxido de aluminio u otros adyuvantes. Un desarrollo muy reciente es el alérgeno pequeño carbamilado que son resistentes a la digestión de enzimas proteolíticas y se absorben rápidamente por la mucosa oral y así se usan en inmunoterapia sublingual.<sup>6</sup>

Un avance importante se produce cuando se desarrollaron las directrices sobre inmunoterapia específica en un nivel internacional bajo los auspicios de la Organización Mundial de la Salud (OMS).<sup>6</sup>

Mientras las guías nacionales e internacionales han mejorado y han encontrado acceso a recomendaciones de tratamiento generales, como Rinitis Alérgica y su Impacto en Asma (ARIA por sus siglas en inglés) o la Iniciativa Global en Asma y Enfermedades Respiratorias (GARD).<sup>6</sup>

Existen varias modalidades por las que se ha aplicado la ITA, mientras que el método clásico es la inyección subcutánea de extractos alergénicos, desde el principio del siglo XX se han intentado otras rutas de aplicación como oral, nasal, rectal y escarificación intradérmica.<sup>6</sup>

La vía sublingual fue científicamente aceptada después que se realizaron una variedad de ensayos clínicos controlados, ahora se usa no sólo con preparaciones líquidas de alérgenos, sino también en tabletas liofilizadas en ciertos países.<sup>6</sup>

### **1.3 EPIDEMIOLOGÍA**

La prevalencia de enfermedades alérgicas se ha incrementado considerablemente en los últimos 30-40 años y en el mundo industrializado se estima que cerca del 25% de todos los niños tienen alguna forma de problema alérgico. Específicamente, dermatitis atópica y rinitis alérgica son enfermedades que típicamente se desarrollan en la infancia y pueden no ser consideradas como desórdenes mínimos, pero sí

como enfermedades crónicas que causan desagradables síntomas y que afectan la calidad de vida de los pacientes y sus familias. En adición, estas enfermedades generan importantes costos, ambos directamente (consumo de recursos de cuidados de salud y medicamentos) e indirectamente (y reducción de la asistencia del trabajo de los padres).<sup>7</sup>

Por su parte, el asma es la enfermedad respiratoria crónica más prevalente en el mundo, afecta más de 300 millones de personas de todos los grupos étnicos y edades. Es la enfermedad crónica más común en niños, imponiendo una carga cada vez más consistente al sistema de salud.<sup>8</sup>

Aunque la prevalencia de enfermedades alérgicas está aumentando en todo el mundo, hay marcadas diferencias interregionales, por lo tanto, se reconoce la influencia de factores ambientales sobre el desarrollo de enfermedades alérgicas. La fase 1 del estudio Internacional de Asma y Alergias en la Niñez (ISAAC por sus siglas en inglés) reportó en todo el mundo las tasas de dermatitis atópica, desde 2 al 16% en niños entre 6 a 7 años, y desde 1 a 17% en aquellos entre 13 y 14 años de edad.<sup>7</sup>

Entre la fase 1 y la fase 3 del estudio ISAAC la prevalencia de asma aumentó globalmente en niños y adolescentes de 11.1 a 11.6% y de 13.2 a 13.7%, respectivamente.<sup>8</sup>

En México, de acuerdo con la OMS, el 7% de la población padece asma, lo cual significa aproximadamente 8.5 millones de mexicanos enfermos por este padecimiento respiratorio crónico. La Dirección General de Información en Salud (DGIS) señaló que en el año 2013 se registraron en todo el país 126,952 egresos hospitalarios por todas las enfermedades respiratorias, de ellos, 25,630 corresponden a asma (20% de las enfermedades respiratorias). La población de 0-14 años es la más afectada.<sup>9</sup>

En México, los estudios de prevalencia de rinitis alérgica realizados con metodología ISAAC han mostrado amplias variaciones en sus resultados; en Ciudad Victoria, Mexicali, Monterrey y Tijuana se encontró una prevalencia de 24% sobre la

presencia de síntomas de rinitis en los últimos 12 meses; en la Ciudad de México se obtuvieron prevalencias de rinitis entre 29.5 y 47.7% en población de 6-7 años y de 13-14 años, si se preguntaba sobre síntomas de rinitis en los últimos 12 meses; la prevalencia se incrementó a 40.2 y 55%, respectivamente, con la pregunta sobre la presencia de síntomas de rinitis alérgica.<sup>10</sup>

#### **1.4 FISIOPATOLOGÍA**

La inmunoterapia alérgeno específica dispara múltiples mecanismos de manera secuencial que trabajan en conjunto y que llevan a eventos clínicos que promueven la rápida desensibilización, tolerancia inmune alérgeno-específica y supresión la respuesta inflamatoria alérgica.<sup>11</sup>

La inmunoterapia sublingual aprovecha el ambiente tolerogénico de la mucosa oral para promover la tolerancia a alérgenos, en éste las células dendríticas que se exponen al alérgeno promueven el cambio de la respuesta pro alérgica de las células T *helper* 2 (Th2) a una respuesta inflamatoria T *helper* 1 (Th1), y la producción de interleucina 10 (IL-10) y factor de crecimiento tumoral B (TGF-B) por las células T reguladoras y las células dendríticas tolerogénicas suprimen las respuestas de células T alérgeno específicas. La inmunoterapia sublingual (ITSL) también promueve la síntesis de anticuerpos inmunoglobulina G (IgG) e IgA alérgeno específicos que bloquean la formación de complejos IgE-alérgenos y uniéndose a células inflamatorias, promoviendo un ambiente antiinflamatorio.<sup>12</sup>

La inmunoterapia alérgeno específica (ITA) resulta en disminución de factores liberadores de histamina por las células mononucleares, también con disminución en la proliferación de células CD4+ alérgeno específicas y alteraciones en las citosinas de las células T con disminución de su reclutamiento a sitios de reto de los alérgenos, como piel o área sublingual.<sup>11</sup>

#### **1.5 PRESENTACIÓN CLÍNICA**

La rinitis se define como la inflamación del revestimiento de la nariz y se caracteriza por síntomas nasales que incluyen rinorrea anterior o posterior, estornudo,

obstrucción y/o prurito nasal. Estos síntomas ocurren en dos o más días consecutivos por más de una hora en la mayoría de los días.<sup>13</sup>

En el caso de la rinitis alérgica la sintomatología se induce después de la exposición de alérgenos debido a una respuesta inflamatoria mediada por IgE de las membranas que recubren a la nariz.<sup>13</sup>

El asma se define como una enfermedad que comprende broncoespasmo que produce síntomas como sibilancias, dificultad respiratoria, tos y sensación de opresión en el pecho que varían en gravedad desde síntomas leves hasta ataques que amenazan la vida.<sup>14</sup>

El asma alérgico es el fenotipo de asma más fácilmente reconocido, inicia en la infancia y se asocia con historia familiar de enfermedades alérgicas como eccema, rinitis alérgica, alergia a medicamentos o alimentos.<sup>15</sup>

La dermatitis atópica es una enfermedad de la piel crónica, recidivante, inflamatoria que afecta sobre todo niños pequeños, atopia se define como una tendencia hereditaria a producir anticuerpos de inmunoglobulina E en respuesta a proteínas comunes del ambiente como polen, ácaros del polvo y alérgenos alimentarios.<sup>16</sup>

## **1.6 DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico de la rinitis alérgica se basa en la concordancia entre una historia típica de síntomas alérgicos (rinorrea, estornudos, obstrucción nasal y prurito) y pruebas diagnósticas dirigida a la dirección de IgE libre o ligada a células. La estandarización de alérgenos provee un diagnóstico satisfactorio para producir vacunas y tratar para los alérgenos inhalados más comunes.<sup>13</sup>

Las pruebas cutáneas de hipersensibilidad inmediata se usan para demostrar una reacción alérgica mediada por IgE y representa una prueba diagnóstica importante en el campo de la alergia.<sup>13</sup>

La medición de la IgE sérica total tiene un pobre valor predictivo positivo el diagnóstico de rinitis alérgica, en cambio, la medición de la IgE alérgeno-específica en suero es de importancia y tiene un valor similar al de las pruebas cutáneas.<sup>13</sup>

El diagnóstico de asma se divide en el método utilizado en menores y mayores de 6 años.<sup>17</sup>

En niños de 6 años y menores puede ser difícil hacer un diagnóstico confiable de asma, porque síntomas episódicos como sibilancias y tos también son comunes en niños sin asma, particularmente en los de 0-2 años. Además, no es posible evaluar de manera rutinaria la limitación del flujo de aire en este grupo de edad.<sup>17</sup>

En menores de 6 años con antecedente de sibilancias el diagnóstico de asma es más probable si tienen:<sup>15</sup>

- Sibilancias o tos que ocurre con el ejercicio, al reír o llorar, en ausencia de una infección respiratoria aparente
- Historia de otra enfermedad alérgica (eccema o rinitis alérgica) o asma en un familiar de primer grado
- Mejoría clínica tras 2-3 meses de tratamiento y empeoramiento tras el cese.

No hay alguna prueba que diagnostique asma en ellos, pero son útiles estudios adicionales como pruebas de alergia, radiografía de tórax, óxido nítrico exhalado, el índice predictivo de asma.<sup>15</sup>

En mayores de 6 años el diagnóstico se basa en identificar un patrón característico de síntomas respiratorios como sibilancias, disnea, tos, y limitación variable del flujo espiratorio.<sup>15</sup>

| Criterios diagnósticos de asma en adultos, adolescentes y niños de 6-11 años |   |
|--|---|
| Característica diagnóstica   | Criterio para el diagnóstico de asma  |
| 1. Historia de síntomas respiratorios variables                              |   |
| Sibilancias, disnea, opresión de pecho y tos                                 | <p>Generalmente más de 1 síntoma respiratorio</p> <p>Síntomas pueden ocurrir variablemente en el tiempo y varían en intensidad</p> <p>Síntomas a menudo empeoran en la noche o al caminar</p> |

|  |  |
|--|--|
|  | <p>Síntomas a menudo se disparan por ejercicio, risa, alérgenos o aire frío</p> <p>Síntomas a menudo aparecen o empeoran con infecciones virales</p>   |
| 2. Limitación del flujo espiratorio variable confirmada  |  |
| Documentación de variabilidad excesiva en la función pulmonar (uno o más de las pruebas de abajo). Y documentación de limitación del flujo de aire                     | <p>Entre mayor variación, o en más ocasiones hay exceso de variación, es más confiable el diagnóstico</p> <p>Al menos una vez en el proceso diagnóstico confirma que la FEV1/FVC está reducido (normalmente &gt;0.75-0.80 en adultos, &gt;0.90 en niños)</p> |
| Test de reversibilidad con broncodilatador positivo (más probable de ser positivo si se retiene el BD antes de la prueba: SABA > ó igual 4 hrs, LABA > ó igual 15 hrs) | <p>Adultos: aumento en FEV1 &gt;12% y &gt;200 ml del basal, 10-15 min después de 200-400 mcg de albuterol o equivalente</p> <p>Niños: aumento en FEV1 &gt;12% del predicho</p>   |
| Excesiva variabilidad en PEF dos veces al día por más de 2 semanas   | <p>Adultos: variabilidad diurna promedio del PEF &gt;10%</p> <p>Niños: variabilidad diurna promedio del PEF &gt;13%</p>  |
| Aumento significativo en la función pulmonar después de 4 semanas de tratamiento antiinflamatorio  | Adultos: aumento en FEV1 >12% y >200 ml del basal (o PEF >20%) del basal tras 4 semanas de tratamiento   |
| Prueba de reto con ejercicio positiva  | <p>Adultos: caída en FEV1 &gt;10% y &gt;200 ml del basal</p> <p>Niños: caída en FEV1 &gt;12% del predicho o PEF &gt;15%</p>  |
| Prueba de reto bronquial (normalmente sólo en adultos)   | Caída en FEV1 del basal $\geq$ 20% con dosis estándar de metacolina o histamina o $\geq$ 15% con hiperventilación estandarizada, solución salina hipertónica o manitol.  |

|   |  |
|---|--|
| Variación excesiva en la función pulmonar entre visitas (menos confiable) | Adultos: variación en la FEV1 >12% y >200 ml entre visitas<br>Niños: variación en la FEV1 >12% o >15% en PEF entre visitas |
|---|--|

SABA: Agonistas b2 adrenérgicos de acción corta. LABA: Agonistas b2 adrenérgicos de acción larga PEF: Flujo espiratorio

máximo. FVC: Capacidad vital forzada. FEV1: Volumen espiratorio forzado en 1 segundo.<sup>15</sup>

En cuanto a la dermatitis atópica, el estándar de oro para diagnóstico son los criterios de Hanifin y Rajka:<sup>18</sup>

|  |  |
|--|--|
| Criterios mayores (debe tener 3):  |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Prurito</li> <li>▪ Dermatitis que afecta las superficies flexoras en adultos y la cara y extensoras en niños</li> <li>▪ Dermatitis crónica o dermatitis recurrente.</li> <li>▪ Historia familiar o personales de alergia respiratoria o cutánea</li> </ul>  |  |
| Criterios menores (debe tener 3):  |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Xerosis</li> <li>▪ Ictiosis vulgar</li> <li>▪ Hiperlinealidad palmar</li> <li>▪ Queratosis pilar</li> <li>▪ Prueba <i>prick</i> en piel positivo</li> <li>▪ IgE sérica total elevada</li> <li>▪ Edad de inicio temprano</li> <li>▪ Tendencia a infecciones cutáneas</li> <li>▪ Alteración en la inmunidad celular</li> <li>▪ Eczema en manos</li> <li>▪ Eczema en pies</li> <li>▪ Eczema del pezón</li> <li>▪ Queilitis</li> <li>▪ Conjuntivitis recurrente</li> <li>▪ Pliegues infraorbitarios de Dennie-Morgan</li> <li>▪ Queratocono</li> <li>▪ Catarata subcapsular anterior</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Oscurecimiento periorbital</li> <li>▪ Palidez facial</li> <li>▪ Eritema facial</li> <li>▪ Pitiriasis alba</li> <li>▪ Pliegue anterior en cuello</li> <li>▪ Prurito con el sudor</li> <li>▪ Intolerancia a la lana</li> <li>▪ Intolerancia a solventes lípidos</li> <li>▪ Acentuación perifolicular</li> <li>▪ Reacciones cutáneas por alimentos ingeridos</li> <li>▪ Reacciones cutáneas por contacto con alimentos</li> <li>▪ Factores ambientales</li> <li>▪ Factores emocionales</li> <li>▪ Dermografismo blanco, no lesional</li> <li>▪ Dermografismo blanco, lesional</li> <li>▪ Blanqueamiento retardado</li> </ul> |

18

## Tipos de pruebas cutáneas de alergia

Prueba de alergia subcutánea: Es el mejor medio de inicio para realizar en personas potencialmente alérgicas y es el método de referencia actual. Consiste en limpiar la piel con una solución de alcohol al 70%. Después una concentración de 1 a 10 ó 1 a 20 g/L del alérgeno es aplicada a la piel, es importante que las gotas se apliquen con al menos 2 cm de separación, el colocarlas más cerca aumenta el riesgo de contaminación cruzada de los alérgenos. Una vez posicionada la gota, se le realiza un pinchado causando que la gota penetre bajo la piel, el método antiguo de “rascar” la piel con una aguja ya no se usa porque conlleva un mayor riesgo de producir reacciones sistémicas y de cicatrices u otro daño a la piel. Es importante tener controles apropiados, tanto positivo como negativo, para verificar que la piel del paciente responde apropiadamente. El control positivo suele realizarse con 10 g/L de dicloruro de histamina, el control negativo suele ser solución salina glicerada. El control positivo normalmente produce un habón de al menos 3 mm de diámetro, por lo que un resultado positivo es un habón con eritema que lo rodea que mide al menos 3 mm de diámetro, a los 15 a 20 minutos de realizar la prueba.<sup>13,17</sup>

Prueba cutánea intradérmica: puede ser empleada para diagnóstico de alergia en algunas instancias (por ejemplo, solución débil del alérgeno). Pueden inducir reacciones falsas positivas. Son menos seguras pues puede producir reacciones sistémicas, aunque raramente.<sup>13</sup>

Prueba del parche: involucra parches epicutáneos con alérgenos que se conocen que realicen reacciones mediadas por IgE. Un subgrupo de pacientes con dermatitis atópica muestra sólo prueba del parche positivo aunque la IgE específica para el alérgeno resulte negativa. También puede ser difícil distinguir entre reacción irritativa y alérgica.<sup>13</sup>

## 1.7 TRATAMIENTO

El tratamiento de la rinitis alérgica combina el evitar el alérgeno (cuando sea posible), farmacoterapia, inmunoterapia específica, educación.<sup>13</sup>

Los medicamentos utilizados para rinitis alérgica se administran intranasal u oral, los medicamentos no tienen efecto a largo plazo una vez suspendidos. Por lo tanto, en enfermedad persistente se requiere tratamiento de mantenimiento.<sup>13</sup>

Los antihistamínicos son efectivos contra síntomas mediados por histamina (rinorrea, estornudos, prurito nasal y síntomas oculares), pero son menos efectivos en congestión nasal.<sup>13</sup>

Los antihistamínicos primera generación tópicos son efectivos en el sitio de administración al reducir el prurito, estornudos, rinorrea y congestión nasal.<sup>13</sup>

Los medicamentos más efectivos para el tratamiento de la rinitis alérgica son los glucocorticoides intranasales, su eficacia aparece a las 7-8 horas de administrado, pero la eficacia máxima requiere hasta 2 semanas.<sup>13</sup>

Los antagonistas de receptores de leucotrienos, como el montelukast, mejoran los síntomas nasales y bronquiales, se recomienda en la rinitis alérgica estacional en pacientes mayores de 6 años.<sup>13</sup>

Las cromonas tópicas, como cromoglicato o nedocromil, se recomiendan en la rinitis alérgica, pero son modestamente efectivas.<sup>13</sup>

La inmunoterapia específica subcutánea es efectiva para el tratamiento de rinitis alérgica y asma. Induce tolerancia clínica e inmunológica, tiene eficacia a largo plazo y previene la progresión de la enfermedad alérgica. Además, puede mejorar la calidad de vida de los pacientes alérgicos.<sup>13</sup>

La inmunoterapia subcutánea está limitada por el riesgo de efectos adversos sistémicos, estas reacciones pueden poner en riesgo la vida.<sup>13</sup>

|   |
|---|
| <b>Clasificación de reacciones sistémicas inducidas por inmunoterapia</b>                   |
| <b>0 Sin síntomas relacionados a inmunoterapia</b>  |
| <b>I Reacciones sistémicas leves</b><br>Síntomas: urticaria localizada, rinitis o asma leve |
| <b>II Reacciones sistémicas moderadas</b>   |

Síntomas: inicio lento (> 15 min) de urticaria generalizada y/o asma moderada

### **III Reacciones sistémicas severas (no pone en riesgo de la vida)**

Síntomas: inicio rápido (< 15 min) de urticaria generalizada, angioedema o asma severa

### **IV Choque anafiláctico**

Síntomas: reacción evocada inmediata de prurito, eritema, urticaria generalizada, estridor, angioedema, asma inmediata, hipotensión, etc.

La inmunoterapia sublingual en un principio fue controversial, sin embargo, Wilson et al, en colaboración con Cochrane, publicó un metaanálisis donde recomienda el tratamiento de rinitis alérgica con ITSL y propuso que era segura y efectiva. Después de éste se realizaron varios estudios que acordaron con los resultados de la revisión.<sup>13</sup>

Con la ITSL se han descrito efectos adversos locales, que incluyen prurito e inflamación en labios y bajo la lengua, en general estos efectos son bien tolerados y no requieren tratamiento o modificación de la dosis, a menudo se resuelve con tratamiento continuo.<sup>13</sup>

En pocos ensayos clínicos se han observado reacciones sistémicas como urticaria y asma, y son autolimitadas, se han publicado dos casos de reacción anafiláctica, sin embargo, uno fue con inmunoterapia a látex y otro a una vacuna mutialérgica pobremente definida.<sup>13</sup>

El anticuerpo monoclonal anti IgE (Omalizumab) forma complejos con la IgE libre, bloqueando su interacción con mastocitos y basófilos, así disminuyendo los niveles de IgE en la circulación, este tratamiento disminuye síntomas nasales y bronquiales en pacientes con asma y rinitis alérgica. Sin embargo, su costo efectividad ha limitado su indicación a asma severa únicamente.<sup>13</sup>

El tratamiento en el asma de acuerdo con la Guía de Iniciativa Global de Asma (GINA) tiene como objetivos lograr un adecuado control de síntomas y mantener niveles normales de actividad, así como minimizar el riesgo de futuras

exacerbaciones. En caso de que la alergia juegue un rol importante, una opción de tratamiento es la inmunoterapia alérgeno específico.<sup>15</sup>

En el manejo de asma se ajusta el tratamiento farmacológico y no farmacológico en un ciclo continuo que involucra evaluación, tratamiento y revisión. En cada paso del manejo de asma, hay diferentes opciones de medicamentos disponibles.<sup>15</sup>

Las opciones para tratamiento de asma a largo plazo caen en las siguientes categorías:<sup>15</sup>

- Medicamentos de control: se usan para tratamiento de mantenimiento, reducen la inflamación de la vía aérea, controlan síntomas y reducen riesgos futuros como exacerbaciones y disminución de la función pulmonar.
- Medicamentos de rescate: se indican a todos los pacientes para aliviar síntomas por razón necesaria, incluso durante exacerbaciones de asma. También se recomiendan para prevención a corto plazo de broncoconstricción inducida por ejercicio.

#### Tratamiento de control inicial

En los pacientes con cualquiera de las manifestaciones siguientes se recomienda un tratamiento regular con corticoesteroides inhalados (ICS) en dosis bajas:<sup>15</sup>

- Síntomas asmáticos más de dos veces al mes.
- Despertar por asma más de una vez al mes.
- Cualquier síntoma asmático más cualquier factor de riesgo para las exacerbaciones (por ejemplo, necesidad de corticoides orales (OCS) para el asma en los 12 últimos meses, el volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV1) bajo o ingreso en una unidad de cuidados intensivos por asma en alguna ocasión).<sup>15</sup>

#### Abordaje escalonado del ajuste de tratamiento

PASO 1: agonistas beta 2 adrenérgicos de acción corta (SABA) según las necesidades sin medicación de control (indicado exclusivamente cuando los

síntomas son ocasionales, no existen despertares nocturnos por el asma, no se han producido exacerbaciones en el último año y el FEV1 es normal).<sup>15</sup>

Otras opciones: tratamiento regular con ICS en dosis bajas en los pacientes con riesgo de sufrir exacerbaciones.<sup>15</sup>

PASO 2: Tratamiento regular con ICS en dosis bajas más SABA según las necesidades.<sup>15</sup>

Otras opciones: los antagonistas de receptores de leucotrienos (LTRA) son menos eficaces que los ICS; la combinación ICS + agonistas beta 2 adrenérgicos de acción larga (LABA) produce una mejoría más rápida de los síntomas y el FEV1 que los ICS solos.<sup>15</sup>

En caso de asma alérgica puramente estacional, comienzo inmediato con ICS e interrupción 4 semanas después del final de la exposición.<sup>15</sup>

PASO 3: ICS/LABA en dosis bajas como tratamiento de mantenimiento más SABA o bien ICS/formoterol como tratamiento de mantenimiento y rescate.<sup>15</sup>

En los pacientes con  $\geq 1$  exacerbación en el último año, una estrategia de mantenimiento y rescate con dosis bajas de DPB/formoterol o BUD/ formoterol es más eficaz que el uso de ICS/LABA de mantenimiento con SABA según las necesidades.<sup>15</sup>

PASO 4: Tratamiento de mantenimiento y rescate con ICS/formoterol o bien ICS en dosis intermedias/LABA como mantenimiento más SABA según las necesidades.<sup>15</sup>

Otras opciones: tiotropio adicional en aerosol de niebla fina en los pacientes mayores de 12 años con antecedentes de exacerbaciones; ICS dosis altas de/LABA, pero más efectos secundarios y escasos beneficios añadidos; medicamento de control adicional, por ejemplo, LTRA o teofilina de liberación lenta (adultos).<sup>15</sup>

Niños (6-11 años): derivación para evaluación y asesoramiento por un especialista.<sup>15</sup>

## 5: Derivación para investigación por un especialista y tratamiento adicional

Los tratamientos adicionales comprenden tiotropio en aerosol de niebla fina en los pacientes con antecedentes de exacerbaciones (edad  $\geq$  12 años), omalizumab (anti-IgE) en caso de asma alérgica grave y mepolizumab (anti-IL5) en caso de asma eosinófila grave (edad  $\geq$  12 años).<sup>15</sup>

La inmunoterapia contra alérgenos es una opción si la alergia juega un rol prominente, por ejemplo, en asma con rinoconjuntivitis alérgica.<sup>15</sup>

El estudio de De Castro G, Zicari A, sobre la inmunoterapia sublingual demostró que es un tratamiento efectivo en pacientes pediátricos que sufren de enfermedades alérgicas respiratorias como rinitis alérgica y asma, con mejoría clínica significativa (menos síntomas y menos uso de medicamentos) que los pacientes tratados únicamente con medicamentos sintomáticos. Acorde con la literatura, demostraron la mejora en la función pulmonar después de tres años con inmunoterapia, aumento de la FEV1 de 8% en pacientes con ITSL comparada con 1.7% en el grupo control.<sup>3</sup>

En cuanto al tratamiento de la dermatitis atópica se realiza de acuerdo con el nivel de severidad, éste involucra tratamiento de mantenimiento y de las exacerbaciones. El manejo básico de la dermatitis atópica incorpora tres intervenciones no farmacológicas: el baño diario con agua tibia, aplicación de emolientes, evitar irritantes y alérgenos específicos para la enfermedad del paciente.<sup>19</sup>

En la enfermedad leve como mantenimiento además aplicar medidas antisépticas como baño en lejía diluida, menor o igual a 2 veces por semana, de acuerdo con severidad y antibióticos si son necesarios. Y como tratamiento agudo aplicar corticoesteroides tópicos de baja a mediana potencia a la piel inflamada 2 veces al día por 3-7 días.<sup>19</sup>

En enfermedad moderada además del manejo básico el mantenimiento se puede realizar con corticoesteroides tópicos de baja potencia 1-2 veces por semana diariamente (incluyendo en cara), o de mediana potencia 1-2 veces a la semana (excepto en cara), o con inhibidores de la calcineurina tópicos (tacrolimus o

pimecrolimus) 1-2 veces al día, o 2-3 veces por semana, una tercera opción es Crisaborole al 2% dos veces al día.<sup>19</sup>

En enfermedad severa son los cuidados básicos, referencia a especialista, y entre las opciones se tiene fototerapia, dupilumab, inmunosupresores sistémicos (ciclosporina A, metotrexate, mofetil micofenolato, azatioprina o corticoesteroides).<sup>19</sup>

En la fase aguda de enfermedad moderada y severa se deben aplicar corticoesteroides tópicos de media a alta potencia dos veces a la semana por 3-7 días.<sup>19</sup>

En el caso de pacientes con fenotipo alérgico y test de reacción alérgica positivo se debe administrar inmunoterapia alérgeno específica.<sup>19</sup>

El perfil de seguridad de la inmunoterapia sublingual en niños con dermatitis atópica leve y moderada señala que la ITSL puede ser una opción de tratamiento de pacientes con dermatitis atópica. Larenas-Linnemann presentó un análisis estadístico de estudios en el que el uso de ITSL demostró con un alto grado de certeza que adultos y niños redujeron síntomas de dermatitis atópica y la cantidad de medicamentos requeridos para tratarla. Dosis bajas de ITSL redujeron el desarrollo de nuevas sensibilizaciones, y en formas leve y moderadas de dermatitis atópica disminuyeron los síntomas de la enfermedad.<sup>19</sup>

## **1.8 INMUNOTERAPIA CON ÁCAROS DEL POLVO**

El ácaro del polvo es una de las fuentes más comunes de aeroalergénos en ambientes interiores en muchos países. Debido a la exposición perenne, la sensibilización a éstos puede iniciar a una edad temprana y desarrollarse en la vida del individuo en múltiples enfermedades, incluyendo rinitis alérgica, asma alérgica y dermatitis atópica.<sup>20</sup>

Se sugiere que el 1-2% de la población mundial padece alergia a ácaros del polvo. Las principales especies patogénicas de ácaros en enfermedades alérgicas son *Dermatophagoides farinae* y *Dermatophagoides pteronyssinus*, que involucran el 90% de alergias a ácaros del polvo. Entre personas de Latinoamérica y Estados

Unidos la prevalencia de sensibilización a *Dermatophagoides pteronyssinus* es del 37% y *Dermatophagoides farinae* de 34%.<sup>20,21</sup>

La respuesta inmune a los ácaros del polvo sucede cuando los aeroalergénos penetran el epitelio de la vía aérea, que en sujetos predispuestos a alergia, estimulan la migración de células dendríticas a los nódulos linfáticos. La inflamación en la vía aérea la dirigen las células dendríticas y es estimulada por inmunidad mediada por células Th2.<sup>21</sup>

Para el diagnóstico de alergia mediada por IgE a ácaros del polvo, la producción de extractos alergénicos industriales cubre el mercado y puede ser aplicada por cualquier especialista. Se trata de productos de calidad, purificados y estandarizados con una potencia alergénica determinada en los laboratorios productores de extractos alergénicos como una forma de comparación con los estándares internacionales. Lo que proporciona resultados análogos en las pruebas cutáneas. Esto permite hacer el diagnóstico, con más precisión.<sup>22</sup>

Los estudios revisados informan continuamente de los efectos positivos de la inmunoterapia sublingual (ITSL) con ácaros domésticos en rinitis alérgica y asma alérgica. Una publicación de ITSL en niños desde los 3 años y adultos con rinitis alérgica, en una muestra mayor, utilizando *Dermatophagoides farinae* demostró la eficacia y seguridad con el tratamiento. En un metaanálisis de ITSL que incluyó 25 ensayos clínicos controlados de pacientes con rinitis alérgica persistente, se demostró que las vacunas con ácaros domésticos reducen los síntomas y el consumo de medicamentos. Estudios recientes han demostrado que la inmunoterapia es efectiva para pacientes con dermatitis atópica causada por ácaros del polvo.<sup>23,20</sup>

## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La inmunoterapia sublingual (ITSL) radica en que implica una fácil administración y, según estudios no expone a los usuarios a eventos que pongan en riesgo la vida, reacciones alérgicas sistémicas serias o eventos que comprometan la vía aérea, los efectos adversos más comúnmente reportados son reacciones orales, la mayoría

inicia en el primer día de tratamiento, recurren por menos de 2 semanas y se resuelven en aproximadamente 30-60 minutos.<sup>24</sup>

El tratamiento con ITSL mejora significativamente la clasificación de severidad de rinitis alérgica reduciendo tanto la percepción de síntomas como el uso de medicamentos.<sup>25</sup>

La rinitis alérgica puede influir en las actividades diarias de los pacientes severamente afectados y puede preceder el desarrollo de asma, especialmente si no se diagnostica y trata correctamente. En adición a la inmunoterapia subcutánea, la inmunoterapia sublingual representa el único tratamiento que es potencialmente capaz de curar enfermedades alérgicas respiratorias, al modular la actividad del sistema inmune.<sup>26</sup>

Sin embargo, al menos en niños, la eficacia aún no está totalmente demostrada, y, por otra parte, los mecanismos de acción no están aclarados, pues los estudios son escasos, contradictorios a veces y no concluyentes.<sup>27</sup>

Por lo tanto, con este trabajo se pretende describir:

¿Cuáles son las características de los niños de cuatro a dieciséis años que reciben inmunoterapia sublingual estandarizada para tratamiento de alergia a ácaros con rinitis alérgica, asma y/o dermatitis atópica en el Instituto Nacional de Pediatría?

### **3. JUSTIFICACIÓN**

Con este estudio se espera que se puedan generalizar los hallazgos, se toma una muestra representativa para su estudio, así como análisis de resultados.

Con los resultados de la investigación podremos tener conclusiones que demuestren las características de los pacientes alérgicos que reciben inmunoterapia sublingual estandarizada contra ácaros, tales como la gravedad respecto a la rinitis alérgica, la edad de inicio de tratamiento y su eficacia, documentar la asistencia a servicios de urgencias, disminución en infecciones de vías respiratorias superiores recurrentes, el nivel de inmunoglobulina E sérica total, el tiempo de tratamiento y evaluar los efectos adversos a la inmunoterapia.

El problema tiene la prioridad que se trata de una terapia que comúnmente se administra a niños por su facilidad de aplicación, además que su efectividad en niños requiere de más estudios para poder comprobarse, es relevante ya que la cantidad de pacientes que la eligen sobre la inmunoterapia subcutánea va en ascenso y los efectos adversos son menores, comparada con la inmunoterapia subcutánea.

#### **4. OBJETIVO GENERAL**

Describir las características de los pacientes de 4-16 que reciben inmunoterapia sublingual estandarizada contra ácaros para tratamiento de padecimientos como rinitis alérgica, asma, y dermatitis atópica producidos por éstos, durante el periodo comprendido de abril 2013 a marzo 2019 en el departamento de Alergia del Instituto Nacional de Pediatría.

##### **4.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Analizar las características de los pacientes que reciben inmunoterapia sublingual estandarizada para ácaros en el Instituto Nacional de Pediatría para tratamiento de rinitis alérgica, asma y dermatitis atópica.
- Establecer la gravedad de la rinitis alérgica de acuerdo con la clasificación de la guía Rinitis Alérgica y su Impacto en Asma (ARIA por sus siglas en inglés) y determinar si existe correlación con el tamaño de la pápula positiva para éste en las pruebas cutáneas.
- Documentar la edad de inicio y tiempo de tratamiento con inmunoterapia sublingual contra ácaros, su frecuencia de administración por semana, su eficacia, y efectos adversos.
- Describir el tamaño de la pápula en las pruebas cutáneas positivas de *Dermatophagoides farinae* y/o *Dermatophagoides pteronyssinus*.
- Determinar si se realizó o no prueba cutánea para el ácaro *Blomia tropicalis*.
- Documentar la frecuencia en la que los padecimientos alérgicos hacia ácaros llevan a los pacientes a acudir a un servicio de urgencias, así como la presencia de infecciones de vías respiratorias recurrentes.

## **5. MATERIAL Y MÉTODOS**

El estudio que se propone se compone de los siguientes:

- a) Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo
- b) Universo de estudio:
  - 1. Criterios de inclusión:

Expedientes de los pacientes con diagnóstico de rinitis alérgica, asma y/o dermatitis atópica con pruebas cutáneas positivas exclusivamente para ácaros en tratamiento con inmunoterapia sublingual estandarizada durante al menos dos años en el Instituto Nacional de Pediatría
  - 2. Criterios de exclusión:

Expedientes de pacientes que resultaron reactivos a otros alérgenos además o diferente a ácaros en las pruebas cutáneas y tienen menos de dos años con el tratamiento.
  - 3. Criterios de eliminación: No aplica.

### **5.1 UBICACIÓN DEL ESTUDIO**

Servicio de Alergia, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México.

### **5.2 RECURSOS MATERIALES Y HUMANOS.**

- a) Recursos Materiales.
  - 1. Computadora
  - 2. Hoja de cálculo.
  - 3. Programa de escritura electrónica.
  - 4. Programa para Análisis estadístico.
  - 5. Acceso a Bibliotecas médicas, fuentes de información científica como PUBMED, Cochrane, Springer Link, JMAEvidence, ScienceDirect, OVID, CONRICyT, entre otros.
  - 6. La muestra será tomada de archivos físicos y electrónicos de expedientes de pacientes del Instituto Nacional de Pediatría.

b) Recursos Humanos.

1. Médico residente de tercer año de Pediatría quien realizará la búsqueda de fuentes de información para sustentar su estudio de investigación, se encargará de la captación de las variables de estudio, plasmará los resultados obtenidos y presentará las conclusiones del estudio.
2. El tutor de tesis apoya al médico residente para analizar en conjunto y establecer el tema de estudio, las variables a usar, los resultados y conclusiones obtenidas.
3. Asesores metodológicos se encargan de apoyar al médico residente y tutor de tesis con la verificación del análisis estadístico, variables presentadas, resultados y conclusiones.

### **5.3 TAMAÑO DE MUESTRA**

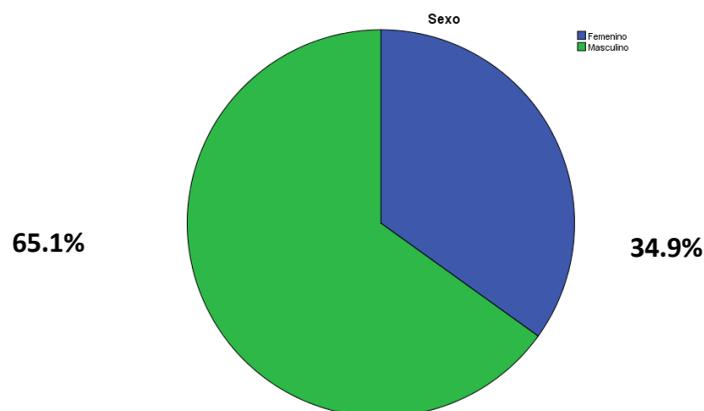
Se incluirán todos los expedientes de pacientes de cuatro a dieciséis años con diagnóstico de rinitis alérgica, asma y/o dermatitis atópica con pruebas cutáneas positivas exclusivamente a *Dermatophagoides farinae* y/o *Dermatophagoides pteronyssinus*, que recibieron inmunoterapia sublingual por al menos dos años durante el periodo comprendido entre abril 2013 a marzo 2019 en el Instituto Nacional de Pediatría

### **6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Con las variables del estudio que fueron seleccionadas se construirá una base de datos en Excel la cual posteriormente se exportará al programa estadístico SPSS versión 21, con el cual se realizará el análisis según el tipo de variable y los resultados finales del estudio de presentará en tablas y gráficas.

## 7. RESULTADOS

Se muestran los resultados del análisis de los casos de 63 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión establecidos en el protocolo de investigación. De éstos, se encontró que 22 correspondieron a pacientes del sexo femenino (34.9%). (Ver gráfico 1).



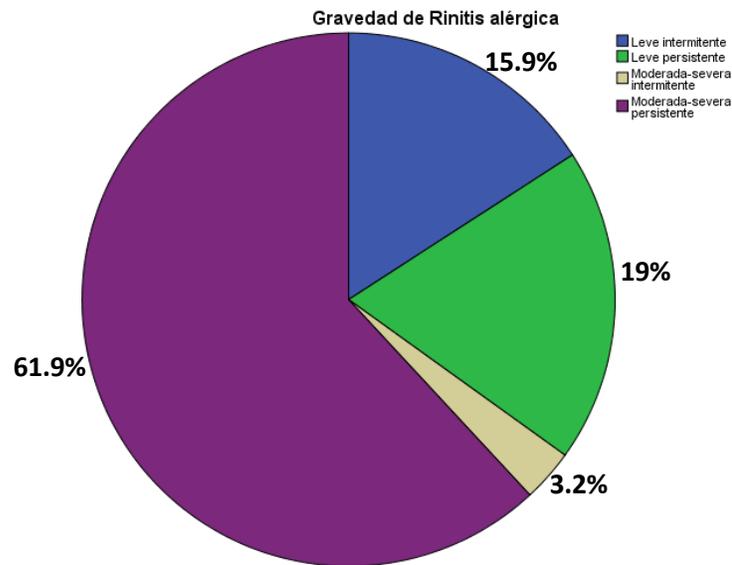
**Gráfico 1. Distribución de casos respecto al sexo en pacientes con alergia a ácaros.** Fuente: elaboración propia, información obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría.

El 100% de los pacientes tuvieron el diagnóstico de rinitis alérgica; el 74.5% además presentó asma y el 6.3% de ellos presentó también dermatitis atópica (Ver tabla 1). El 19% de los pacientes presentó las tres enfermedades.

|                     |    |   | Diagnóstico de Dermatitis atópica |        | Total  |
|---------------------|----|---|-----------------------------------|--------|--------|
|                     |    |   | No                                | Sí     |        |
| Diagnóstico de asma | No | Recuento                                      | 15                                | 1      | 16     |
|                     |    | % dentro de Diagnóstico de asma               | 93.8%                             | 6.3%   | 100.0% |
|                     |    | % dentro de Diagnóstico de Dermatitis atópica | 30.0%                             | 7.7%   | 25.4%  |
|                     | Sí | Recuento                                      | 35                                | 12     | 47     |
|                     |    | % dentro de Diagnóstico de asma               | 74.5%                             | 25.5%  | 100.0% |
|                     |    | % dentro de Diagnóstico de Dermatitis atópica | 70.0%                             | 92.3%  | 74.6%  |
| Total               |    | Recuento                                      | 50                                | 13     | 63     |
|                     |    | % dentro de Diagnóstico de asma               | 79.4%                             | 20.6%  | 100.0% |
|                     |    | % dentro de Diagnóstico de Dermatitis atópica | 100.0%                            | 100.0% | 100.0% |

**Tabla 1. Pacientes con diagnóstico de asma y dermatitis atópica.** Fuente: elaboración propia, información obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría.

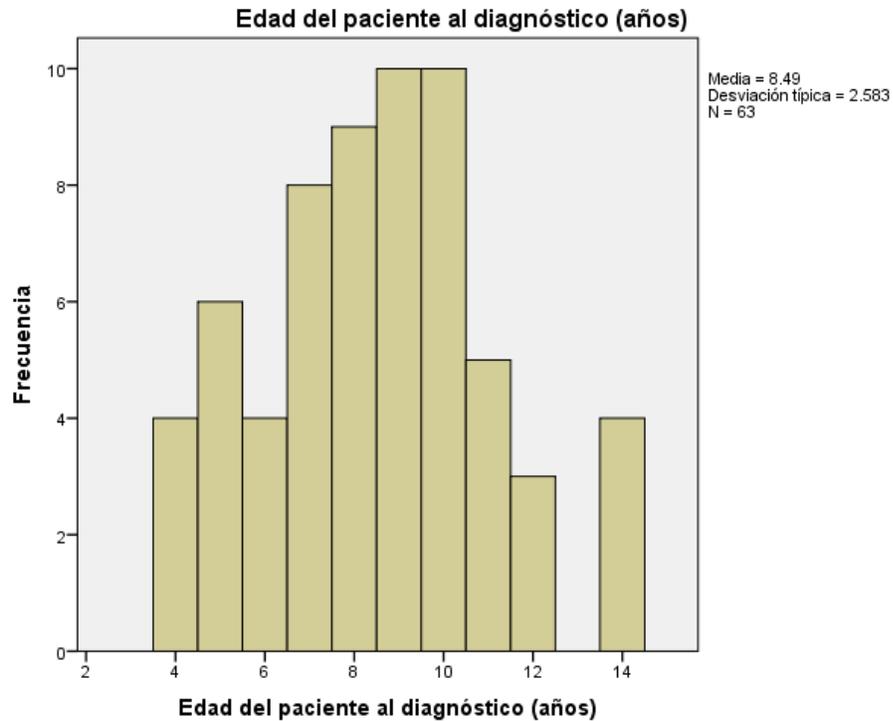
La gravedad de rinitis alérgica presentada por los pacientes, de acuerdo a la clasificación de la Guía ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma)<sup>13</sup> fue más común moderada-severa persistente 61.9%, seguida de leve persistente 19%, leve intermitente en 15.9% y finalmente moderada-severa intermitente 3.2% (Ver gráfica 2).



**Gráfica 2. Gravedad de rinitis alérgica de acuerdo a la clasificación de la guía ARIA.** Fuente: elaboración propia, información obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría

La edad promedio en la que se realizaron las pruebas cutáneas y se diagnosticó alergia a *Dermatophagoides pteronyssinus* y/o *Dermatophagoides farinae* fue de 8.4 años (Ver gráfico 3).

Los resultados de las pruebas cutáneas para positivas para 100% de *Dermatophagoides pteronyssinus*, y 98.1% de *Dermatophagoides farinae* (Ver tabla 2).

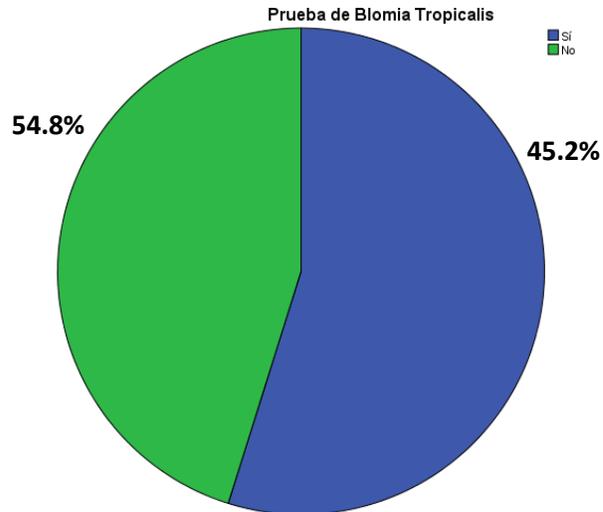


**Gráfico 3. Edad del paciente al diagnóstico de alergia a ácaros (años).** Fuente: elaboración propia, información obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría

|                 | Prueba cutánea de <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> |            | Prueba cutánea de <i>Dermatophagoides farinae</i> |            |
|-----------------|---|------------|---|------------|
|                 | Frecuencia  | Porcentaje | Frecuencia  | Porcentaje |
| <b>Positiva</b> | 63  | 100        | 62  | 98.4       |
| <b>Negativa</b> | 0   | 0          | 1   | 1.6        |
| <b>Total</b>    | 63  | 100        | 63  | 100        |

**Tabla 2. Resultados de pruebas cutáneas para ácaros.** Fuente: elaboración propia, información obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría.

En 45.2% de las pruebas cutáneas realizadas no se determinó el ácaro *Blomia tropicalis* (Ver gráfico 4).



**Gráfico 4. Determinación de Blomia tropicalis en las pruebas cutáneas.** Fuente: elaboración propia, información obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría

Al comparar la gravedad de la rinitis alérgica con el tamaño del diámetro mayor de la pápula medida en las pruebas cutáneas positivas para ácaros, no se encontró relación creciente entre ambas, tampoco significancia estadística. (Ver tablas 3 y 4).

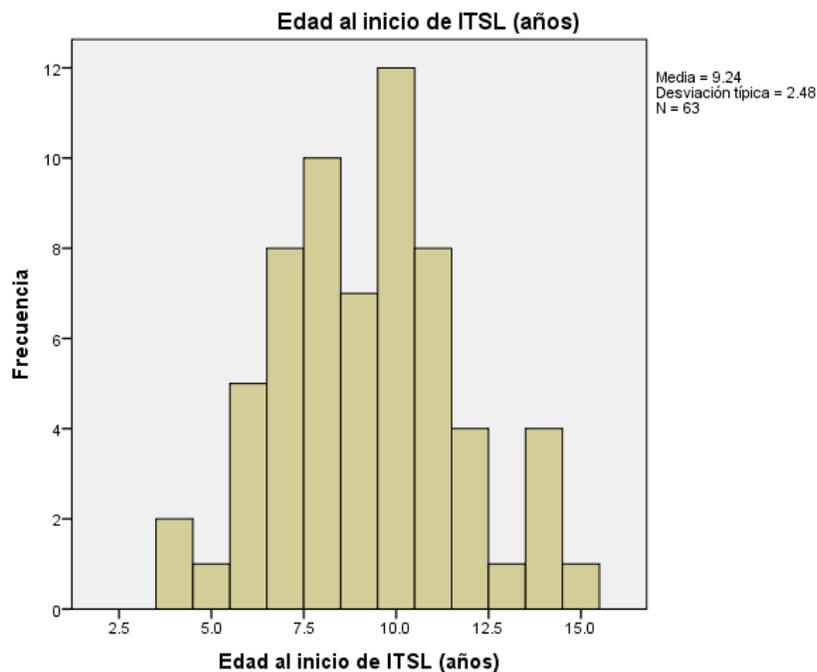
|                                    | Gravedad de Rinitis alérgica | N  | Media | T de Student |
|------------------------------------|------------------------------|----|-------|--------------|
| <b>Diámetro mayor de pápula DP</b> | Leve intermitente            | 10 | 8.30  | 4.296        |
|                                    | Leve persistente             | 12 | 9.17  | 3.810        |
|                                    | Moderada-severa intermitente | 2  | 2.50  | -0.249       |
|                                    | Moderada-severa persistente  | 39 | 31.56 | -1.105       |

**Tabla 3. Comparación de gravedad de rinitis alérgica con diámetro mayor de la pápula de Dermatophagoides pteronyssinus.** Fuente: elaboración propia, información obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría.

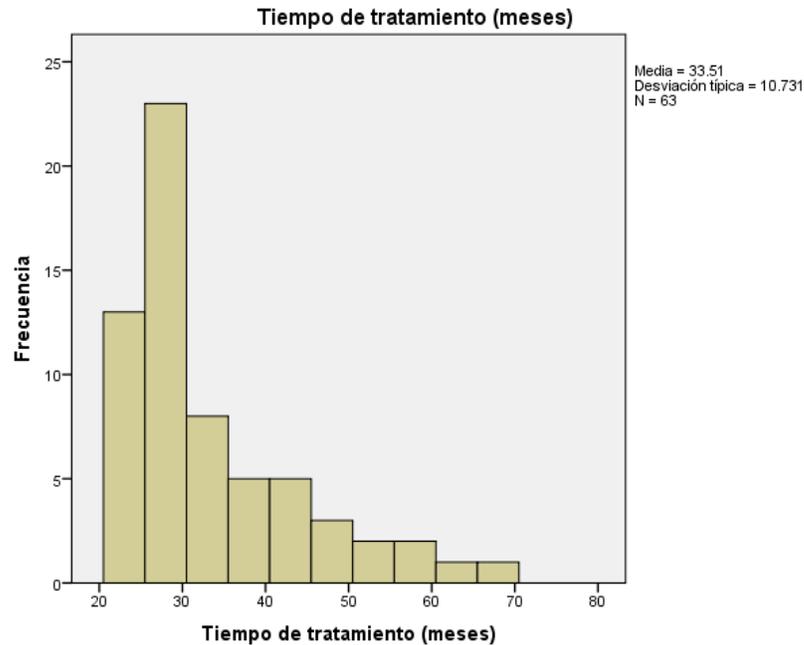
|                                    | Gravedad de Rinitis alérgica | N  | Media | T de Student |
|------------------------------------|------------------------------|----|-------|--------------|
| <b>Diámetro mayor de pápula DF</b> | Leve intermitente            | 10 | 7.30  | -1.716       |
|                                    | Leve persistente             | 12 | 10.33 | -1.794       |
|                                    | Moderada-severa intermitente | 2  | 7.50  | -0.334       |
|                                    | Moderada-severa persistente  | 39 | 54.44 | -1.491       |

**Tabla 4. Comparación de gravedad de rinitis alérgica con diámetro mayor de la pápula de *Dermatophagoides farinae*.** Fuente: elaboración propia, información obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría.

La edad media de inicio de inmunoterapia sublingual a ácaros fue de 9.24 años (Ver gráfica 5), con una duración de tratamiento promedio de 33.5 meses (Ver gráfica 6).



**Gráfica 5. Edad de inicio de inmunoterapia sublingual.** Fuente: elaboración propia, información obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría



**Gráfica 6. Tiempo de tratamiento con ITSL contra ácaros.** Fuente: elaboración propia, información obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría

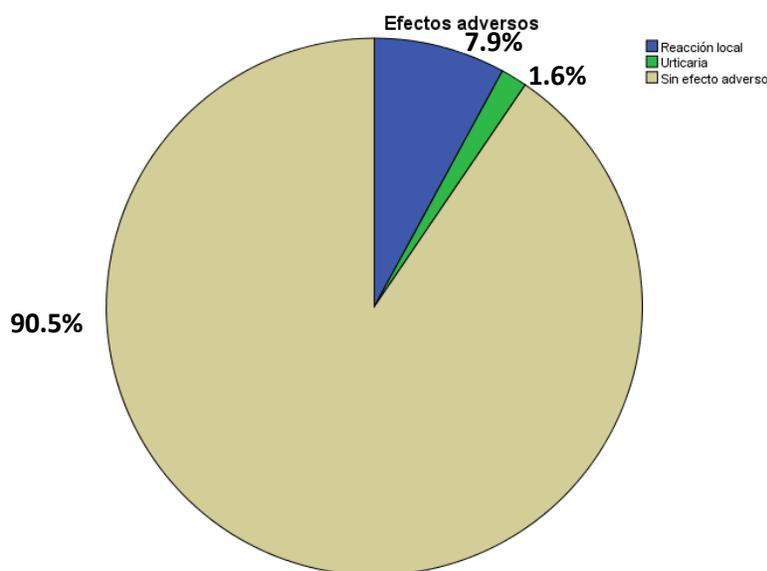
Respecto a la respuesta clínica subjetiva (disminución de uso de medicamentos y de la sintomatología) ante el tratamiento con inmunoterapia sublingual, no fue registrado en tres expedientes, en el resto reportaron resultados efectivos en el 88.9% de los pacientes, el 57.1% presentó en algún momento del padecimiento sintomatología de gravedad suficiente para buscar atención en el servicio de urgencias. El 50.8% cumplió con la definición de infecciones recurrentes previo al inicio de tratamiento (Ver tabla 5).

|                 | Respuesta clínica |            | Infecciones recurrentes |            | Asistencia a urgencias |            |
|-----------------|-------------------|------------|-------------------------|------------|------------------------|------------|
|                 | Frecuencia        | Porcentaje | Frecuencia              | Porcentaje | Frecuencia             | Porcentaje |
| <b>Sí</b>       | 56                | 88.9       | 32                      | 50.8       | 36                     | 57.1       |
| <b>No</b>       | 4                 | 6.3        | 31                      | 49.2       | 27                     | 42.9       |
| <b>Perdidos</b> | 3                 | 4.8        | 0                       | 0          | 0                      | 0          |
| <b>Total</b>    | 63                | 100        | 63                      | 100        | 63                     | 100        |

**Tabla 5. Respuesta clínica, infecciones recurrentes y asistencia a urgencias.**

Fuente: elaboración propia, información obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría

De los pacientes tratados con inmunoterapia sublingual el 9.5% presentaron efectos adversos, el más común fue reacción local en 7.9% y en 1.6% reacción urticarial (Ver gráfica 7).



**Gráfica 5. Efectos adversos de la inmunoterapia sublingual contra ácaros.**

Fuente: elaboración propia, información obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría

## 8. DISCUSIÓN

La prevalencia de enfermedades alérgicas se ha incrementado considerablemente en los últimos 30-40 años y en el mundo industrializado se estima que cerca del 25% de todos los niños tienen alguna forma de problema alérgico. Específicamente, dermatitis atópica y rinitis alérgica son enfermedades que típicamente se desarrollan en la infancia.<sup>7</sup>

En datos del estudio ISAAC en México la rinitis alérgica afecta a un 8,5% de los niños de 6-7 años y un 16,3% de los de 13-14. Respecto al asma la prevalencia en niños entre 6-7 años es de 11.6%, y de 13-14 años es de 13.7%. Con respecto a dermatitis atópica, estas cifras van desde 2 al 16% en niños entre 6 a 7 años, y desde 1 a 17% en aquellos entre 13 y 14 años.<sup>8</sup>

La rinitis alérgica y el asma son enfermedades comórbidas: un alto porcentaje de pacientes con rinitis alérgica (40-50%) tienen asma, mientras que un 80-90% de asmáticos tienen rinitis alérgica.<sup>13</sup>

En nuestro estudio todos los casos presentaron rinitis alérgica; el 74.5% presentó además asma y el 6.3% de ellos presentó también dermatitis atópica, el 19% de los pacientes presentó las tres enfermedades. La edad promedio de diagnóstico de padecimientos alérgicos, siendo rinitis alérgica, asma y dermatitis atópica, mediante pruebas cutáneas fue de 8.4 años, que se encuentra entre ambos grupos de estudio del ISAAC.

La clasificación de rinitis alérgica de acuerdo a la Guía ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma), en base a la duración se subdivide en “intermitente” o “persistente”, en base a la severidad se subdivide en “leve” o “moderada-severa”, dependiendo de síntomas y calidad de vida.<sup>13</sup>

- Intermitente: menos de cuatro días por semana o menos de cuatro semanas.
- Persistente: más de cuatro días por semana y más de cuatro semanas.
- Leve: sueño normal, sin afectar actividades diarias, deporte, ocio, trabajo, escuela, sin síntomas problemáticos.
- Moderada-severa: sueño alterado, alteración de actividades diarias, deporte, ocio, escuela y trabajo, con síntomas problemáticos.<sup>13</sup>

En nuestros casos al momento del diagnóstico la mayoría de los pacientes presentaba síntomas moderados-severos persistentes (61.9%), seguida de leves persistentes (19%), leves intermitentes (15.9%) y finalmente moderada-severa intermitente (3.2%).

La edad de inicio de tratamiento con inmunoterapia sublingual fue en promedio de 9.24 años, que es 10 meses mayor a la media de edad diagnóstica de alergia a ácaros, esto se explica porque algunos de los pacientes recibieron inmunoterapia subcutánea de manera inicial y posteriormente se decidió realizar el cambio a inmunoterapia sublingual.

Los ácaros del polvo son disparadores reconocidos de manifestaciones alérgicas, mientras que el género *Dermatophagoides* se distribuye globalmente, *Blomia tropicalis* es el ácaro más prominente en las regiones tropicales y subtropicales del mundo.<sup>28</sup> La ciudad de México tiene en la mayoría de su territorio un clima templado subhúmedo, en el resto se encuentra clima seco y semiseco y templado húmedo.<sup>29</sup> En nuestro estudio encontramos que en 54.8% de los pacientes se realizó determinación del alérgeno *Blomia tropicalis*, lo que podría correlacionarse con el porcentaje de pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría que habitan en climas tropicales.

Se comparó la gravedad de la rinitis alérgica con el tamaño del diámetro mayor de la pápula frente a cada ácaro medida en las pruebas cutáneas, sin embargo, no se encontró relación creciente entre ambas, ni significancia estadística, esto se puede deber a que el tamaño de la lesión generada en la piel durante la prueba en realidad relaciona a la concentración del alérgeno en el extracto utilizado.

El registro de la frecuencia de administración de ITSL en el expediente se encontró sólo en el de 41.2% de los pacientes, y en promedio se administró 5 días por semana, esta situación se atribuye a que hubo falla en la comprensión de los responsables del paciente sobre forma de administración, ya que la indicación de uso es diaria para lograr dosis terapéuticas y por lo tanto una mayor efectividad.<sup>3</sup>

El 57.1% presentó en algún momento del padecimiento sintomatología de gravedad suficiente para buscar atención en el servicio de urgencias, en un caso fue por reacción urticarial aparentemente relacionada a la ingesta de la vacuna, en el resto de las ocasiones el motivo de consulta fue por presentar crisis asmática.

Los desórdenes alérgicos son el factor que predispone más comúnmente a infecciones recurrentes, éstas se pueden definir como seis o más infecciones de vías respiratorias superiores, o al menos una infección al mes durante otoño e invierno en los niños mayores de 3 años, u ocho o más episodios al año en los niños menores de 3 años, para las infecciones de vías respiratorias inferiores se ha propuesto una tasa más baja de  $\geq 3$  episodios al año.<sup>30</sup>

La inmunoterapia sublingual (ITSL) radica en que implica una fácil administración y, según estudios no expone a los usuarios a eventos que pongan en riesgo la vida, reacciones alérgicas sistémicas serias o eventos que comprometan la vía aérea, los efectos adversos más comúnmente reportados son reacciones orales.<sup>24</sup> En un estudio sobre la seguridad de ITSL en niños con asma se encontró una incidencia de efectos adversos leves a moderados de 9.6%, sin efectos que pongan en riesgo la vida, sin embargo reportan que pueden ocurrir asma, urticaria y rinoconjuntivitis.<sup>31</sup>

Esto concuerda con nuestros hallazgos sobre las reacciones adversas a la ITSL, en la que el 9.5% presentaron efectos adversos, el más común fue reacción local oral en 7.9% y se tiene reporte de reacción urticarial en un caso, sin embargo en el expediente no se establece el tiempo que pasó entre la administración de la vacuna y las manifestaciones cutáneas, y en la siguiente consulta de alergia no se realizó modificación sobre la dosis de inmunoterapia sublingual, lo que hace dudar que se haya tratado realmente sobre un efecto secundario a la administración de la vacuna.

## **9. CONCLUSIONES**

La inmunoterapia sublingual contra ácaros es un tratamiento específico capaz de controlar enfermedades como rinitis alérgica, asma y dermatitis atópica, pues encontramos que reduce de una forma eficiente tanto los síntomas, como la necesidad de tratamiento farmacológico de manera subjetiva, sin embargo exponemos un área de oportunidad para registro de estas dos variables en los expedientes del servicio, como parte de la consulta de seguimiento para poder realizar estudios objetivos sobre la eficacia del tratamiento a largo plazo.

No existe correlación entre el tamaño de la pápula medida en las pruebas cutáneas con la gravedad de la rinitis alérgica de acuerdo con la escala de la guía ARIA, ésta es medida para determinar la positividad del estudio y su tamaño parece correlacionar con la concentración del alérgeno en el extracto utilizado.

Determinamos la frecuencia de asistencia a urgencias de los pacientes con padecimientos alérgicos, encontrando que la principal causa es crisis asmática,

sería interesante investigar el porcentaje de disminución de ésta una vez iniciada la ITSL contra ácaros.

La inmunoterapia sublingual implica una fácil administración encontramos que es de segura administración ya que no expuso a los pacientes a eventos adversos que pusieran en riesgo la vida, siendo los efectos adversos más comúnmente reportados reacciones locales orales.

Dentro de las limitaciones de este estudio encontramos que se realizó en un tercer nivel de atención, exclusivamente en la Ciudad de México, requiriendo hacer estudios de extensión en otros estados y países.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Saranz R., et al. Inmunoterapia con alérgenos para la prevención y el tratamiento de las enfermedades alérgicas respiratorias de la infancia. Archivos Argentinos de Pediatría. 2010; 108:258-265.
2. Mesa M, et al. Inmunoterapia específica con alérgenos en Pediatría. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Pediatría. 2013; 1:145-56.
3. De Castro G, Zicari A. Efficacy of sublingual specific immunotherapy on allergic asthma and rhinitis in children's real life. European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2013 Aug 17; 17: 2225-22231.
4. Francis, S. Atopic Dermatitis: Natural History, Diagnosis, and Treatment. ISRN Allergy. 2014; 2014:1-7.
5. Rodríguez O. Inmunoterapia sublingual en rinitis alérgica y asma en niños de dos a cinco años sensibilizados con ácaros. Revista de Alergia en México. 2008; 55:71-75.
6. Ring J, Gutermuth J. 100 years of hyposensitization: history of allergen-specific immunotherapy (ASIT). Allergy 2011; 66: 713-724.
7. Huerta J., et al. Prevalencia y factores asociados de rinitis alérgica y dermatitis atópica en niños. Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas. 2008. 17(2); 56-64.
8. Ferrante G, La Grutta S. The Burden of Pediatric Asthma. Frontiers in Pediatrics. Junio 2018; 6:1-7.
9. Larenas, et al. Guía Mexicana del Asma. Neumología y Cirugía de Tórax. 2017.

10. Mancilla E., et al. Prevalencia de rinitis alérgica y de sus síntomas en la población escolar de Cuernavaca, Morelos, México. *Revista Alergia México*. 2017; 6:243-249.
11. Sahin E, et al. Mechanism of action of allergen immunotherapy. *American Journal of Rhinology and Allergy*. 2016; 30: 1-3.
12. Jay, D; Nadeau K. Immune Mechanisms of Sublingual Immunotherapy. *Current Allergy Asthma Reports*. 2014; 14: 1-7.
13. Bousquet J, et al. ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) 2008 Update.
14. Licari A, et al. Difficult vs. Severe Asthma: Definition and limits of asthma control in the pediatric population. *Frontiers in Pediatrics*. 19 Junio 2018; 6: 1-11.
15. Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. 2018.
16. Glenis K. Optimal management of allergic rhinitis. *Arch Dis Child* 2015; 100:576-578.
17. Tourlas K, Burman D. Allergy Testing. *Primary Care Clinics in Office Practice*. 2016; 43:363-374.
18. Nanette, B. Typical and atypical clinical appearance of atopic dermatitis. *Clinics in Dermatology*. 2017; 35: 354-359.
19. Boguniewicz M., et al. Atopic dermatitis yardstick: Practical recommendations for an evolving therapeutic landscape. *Annals of Allergy and Immunology*. 2018. 120: 10-22.
20. Park K. Sensitization to various minor house dust mite allergens is greater in patients with atopic dermatitis than in those with respiratory allergic disease. *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2018; 48:1050-1058.
21. Calderón M. Respiratory allergy caused by house dust mites: What do we really know? *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015; 136:38-48.
22. Rodríguez O. Eficacia y seguridad de la inmunoterapia sublingual en niños menores de dos años con rinitis y asma bronquial sensibilizados a los ácaros domésticos. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas*. 2015; 24:12-17.
23. Rodríguez O. Inmunoterapia con extractos industriales de ácaros domésticos en niños menores de 5 años con rinitis y asma. *VacciMonitor*. 2018; 27:61.66.
24. Bernstein D, Bardelas J, Svanholm B. A practical guide to the sublingual immunotherapy tablet adverse event profile: implications for clinical practice. *Postgraduate Medicine*. 2017 Marzo 22.

25. Ciprandi G, Cadario G, Giuseppe M. Sublingual immunotherapy in children with allergic polysensitization. *Allergy Asthma Proc.* 31 May 2010 (3) 227-231
26. Poddighe D, Licari A, Luigi G. Sublingual immunotherapy for pediatric allergic rhinitis: The clinical evidence. *World Journal of Clinical Pediatrics.* 08 Feb 2016 (8) 47-56
27. Slavyanakaya T., et al. Debates in allergy medicine: specific immunotherapy efficiency in children with atopic dermatitis. *World Allergy Organizational Journal.* 2016; 9: 1-11.
28. Santos da Silva, E., et al. Allergens of *Blomia tropicalis*: An Overview of recombinant molecules. *International Archives of Allergy and Immunology.* 2017,172:203-214.
29. Sitio web oficial del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI).
30. Ahanchian H., et al. Evaluation of Clinical and Laboratory Data in Patients with Recurrent Infections and Suspected Immunodeficiency. *International Journal of Pediatrics.* 2014,2:19-24.
31. Giovanni B., et al. Safety of Sublingual Immunotherapy in Children with Asthma. *Pediatric Drugs.* 2003,5:777-781

## 11. ANEXOS

### CUADRO DE VARIABLES

| Nombre de la Variable                                     | Definición Conceptual   | Tipo de Variable | Medición de la Variable     |
|---|---|------------------|-----------------------------|
| <b>Sexo</b>   | Condición orgánica fenotípica referente a masculino o femenino.   | Nominal          | 1= Femenino<br>2= Masculino |
| <b>Edad al diagnóstico de alergia específica a ácaros</b> | Edad en la que se realizó el diagnóstico de alergia a <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> y/o <i>Dermatophagoides farinae</i> mediante pruebas cutáneas | Escala           | Años                        |

|   |   |                    |                |
|---|---|--------------------|----------------|
| <b>Edad al inicio de inmunoterapia sublingual para ácaros</b> | Es el tiempo de vida desde el nacimiento hasta que se inició el tratamiento con inmunoterapia sublingual para ácaros en el INP.   | Escala             | Años           |
| <b>Tiempo de tratamiento con inmunoterapia sublingual</b>     | Tiempo en meses de administración de inmunoterapia sublingual   | Escala             | Meses          |
| <b>Rinitis alérgica</b>                                       | Presencia del padecimiento que consiste en la inflamación del revestimiento de la nariz y se caracteriza por síntomas nasales que incluyen rinorrea anterior o posterior, estornudo, obstrucción y/o prurito nasal.               | Nominal dicotómica | 1= Sí<br>2= No |
| <b>Asma</b>   | Presencia del padecimiento que comprende broncoespasmo que produce síntomas como sibilancias, dificultad respiratoria, tos y sensación de opresión en el pecho que varían en gravedad.  | Nominal dicotómica | 1= Sí<br>2= No |
| <b>Dermatitis atópica</b>                                     | Presencia de enfermedad de la piel crónica, inflamatoria, recidivante, multifactorial, que resulta de la interacción de factores genéticos, ambientales, defectos en la función de barrera, con morfología y distribución típica. | Nominal dicotómica | 1= Sí<br>2= No |

|  |  |                    |  |
|--|--|--------------------|--|
| <b>Gravedad de la rinitis alérgica</b>                               | Clasificación de la duración y gravedad de la rinitis alérgica de acuerdo con la guía de Rinitis Alérgica y su Impacto en Asma (ARIA por sus siglas en inglés) | Ordinal            | 1= Leve intermitente<br>2= Leve persistente<br>3= Moderada-severa intermitente<br>4= Moderada-severa persistente |
| <b>Prueba cutánea positiva a Dermatophagoides pteronyssinus (DP)</b> | Resultado de pruebas cutáneas que induce una reacción alérgica a Dermatophagoides pteronyssinus  | Nominal dicotómica | 1= Sí<br>2= No   |
| <b>Prueba cutánea positiva a Dermatophagoides farinae (DF)</b>       | Resultado de pruebas cutáneas que induce una reacción alérgica a Dermatophagoides farinae  | Nominal dicotómica | 1= Sí<br>2= No   |
| <b>Prueba de Blomia Tropicalis</b>                                   | Determinación de prueba cutánea de Blomia Tropicalis   | Nominal dicotómica | 1= Sí<br>2= No   |
| <b>Pápula de Dermatophagoides farinae</b>                            | Diámetro horizontal y diámetro vertical en mm de pápula positiva para Dermatophagoides farinae   | Escala             | Milímetros   |
| <b>Pápula de Dermatophagoides pteronyssinus</b>                      | Diámetro horizontal y diámetro vertical en mm de pápula positiva para Dermatophagoides pteronyssinus   | Escala             | Milímetros   |
| <b>Frecuencia de administración de ITSL</b>                          | Frecuencia de administración de inmunoterapia sublingual en  | Escala             | Días por semana  |

|   |  |                    |  |
|---|--|--------------------|--|
|   | días por semana registrada en el expediente  |                    |  |
| <b>Respuesta clínica</b>                  | El principal cuidador y/o el paciente refieren mejoría subjetiva de la sintomatología tras el inicio de la ITSL, respecto a disminución de sintomatología y de uso de medicamentos.          | Nominal dicotómica | 1=Sí<br>2=No   |
| <b>Asistencia a servicio de urgencias</b> | Sintomatología alérgica de gravedad suficiente que lleva a búsqueda de atención en un servicio de urgencias  | Nominal dicotómica | 1= Sí<br>2= No   |
| <b>Infecciones recurrentes</b>            | Seis o más infecciones de vías respiratorias superiores, o al menos una infección al mes en los niños mayores de tres años, u ocho o más episodios al año en los niños menores de tres años. | Nominal dicotómica | 1= Sí<br>2= No   |
| <b>Efectos adversos</b>                   | Cualquier aparición inesperada y perjudicial en un paciente a quien se administró la vacuna sublingual, que no tiene, necesariamente, una relación causal con el tratamiento                 | Nominal            | 1= Síntomas locales<br>2= Reacción gastrointestinal<br>3= Fiebre<br>4= Inflamación ocular<br>5= Urticaria<br>6= Sin efecto adverso |