



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDÉRICO GÓMEZ**

TESIS

**“EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD Y PERCEPCIÓN DE LA
INMUNOTERAPIA ALÉRGENO- ESPECÍFICA POR VÍA
SUBCUTÁNEA EN EDAD PREESCOLAR”**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

P R E S E N T A

DR. JOSÉ LUIS FLORES CASTILLO

TUTORES:

DRA. ELSY MAUREEN NAVARRETE RODRÍGUEZ

DR. OMAR JOSUÉ SAUCEDO RAMÍREZ



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



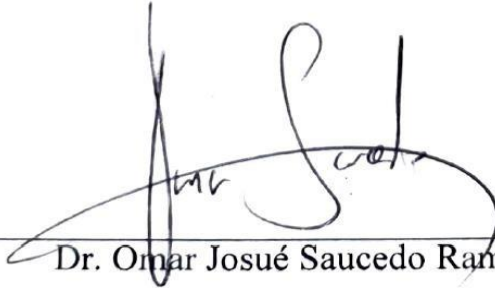
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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).

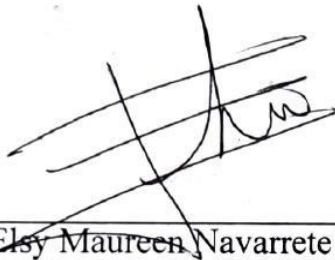
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

Hospital Infantil de México Federico Gómez
Instituto Nacional de Salud Ciudad de México
Hoja de Firmas



Dr. Omar Josué Saucedo Ramírez

Médico adscrito del servicio de alergología e inmunología pediátrica Hospital Infantil de
México Federico Gómez
Instituto Nacional de Salud



Dra. Elsy Maureen Navarrete Rodríguez

Médico adscrito del servicio de alergología e inmunología pediátrica Hospital Infantil de
México Federico Gómez
Instituto Nacional de Salud

DEDICATORIAS:

Este trabajo de investigación está dedicado a todos los pacientes que, durante su cuidado y seguimiento, nos han permitido aprender y conocer nuevas estrategias para su diagnóstico y tratamiento. Agradezco a todas las personas que de alguna manera apoyaron al logro del término de estudio, principalmente a la Dra. Elsy Navarrete, quien con paciencia y talento para la enseñanza pudo guiarme en el desarrollo de este estudio, además que siempre se encontró dispuesta compartir todos sus conocimientos. De igual manera agradezco a mis amigos, quienes siempre me mostraron apoyo incondicional en momentos de tensión y logros y me motivaron a ser mejor cada día, especialmente a mi amigo Benito Michel, quien me dio muchos consejos y apoyo en todo momento. Agradezco también a mis padres José Luis y Blanca Ydalia por su apoyo y cariño incondicional, además de su gran ejemplo de entrega y amor por los demás. Mis hermanas, sobrinos y resto de familia también han sido siempre un motivo fundamental para continuar con mis metas.

Agradezco a la Asociación General y Licenciado Aarón Saenz Garza A.C. por el apoyo proporcionado y la confianza en este proyecto de investigación.

ÍNDICE

ANTECEDENTES:.....	5
MARCO TEÓRICO:.....	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	19
JUSTIFICACIÓN:.....	19
HIPÓTESIS.....	19
OBJETIVOS.....	20
MÉTODOS.....	21
PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO:	25
DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES:.....	26
RESULTADOS	30
DISCUSIÓN:.....	41
CONCLUSIONES:	44
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	45
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:	46
ANEXOS:	49

“EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD Y PERCEPCIÓN DE LA INMUNOTERAPIA ALÉRGICO- ESPECÍFICA POR VÍA SUBCUTÁNEA EN EDAD PREESCOLAR”

ANTECEDENTES:

La inmunoterapia alérgico-específica (ITE) es un tratamiento dirigido y especializado para enfermedades alérgicas, que ha demostrado beneficios clínicos con alto nivel de evidencia para el control a corto y largo plazo de alergia respiratoria; logrando disminuir la hiperreactividad específica de la vía respiratoria, con reducción del uso de medicamentos y mejora la calidad de vida¹. La eficacia ha sido previamente documentada en escolares, adultos y recientemente en niños menores de 5 años, a través de dos principales vías de administración, por vía subcutánea (ITSC) y por vía sublingual (ITSL)¹⁻³. En los pacientes de 2 a 5 años, englobados como etapa preescolar, las guías de europeas y estadounidenses aceptan su uso, refiriendo adecuado perfil de seguridad³⁻⁵; sin embargo, se conoce poco sobre la seguridad y la percepción sobre la terapia y sus vías de administración, aunado a que los análisis preexistentes engloban rangos de edad muy amplios y no existen datos previamente descritos en población mexicana. Por este motivo, el comienzo de la ITE en preescolares entra en discusión continua sobre el riesgo - beneficio, a pesar de la eficacia ya conocida. En México existen pocos reportes de comienzo de ITE en este grupo de edad, dentro de las limitantes de descritas en otros países han sido la preocupación de un reconocimiento tardío de eventos adversos por la poca expresión verbal de síntomas y las dudas sobre la percepción y tolerancia de la vía de administración. Por lo tanto, la evaluación del perfil de seguridad, aprobación y adherencia de la ITE se requieren estudios con un enfoque pragmático. Consecuentemente el comienzo de la ITE en preescolares se sustenta en opinión de expertos, por lo que iniciar un estudio en nuestra población servirá para conocimiento de la evolución clínica, el perfil de seguridad y el contexto percepción-aprobación de la ITE en etapa preescolar. ^{1,3,4,6}.

En los pacientes con alergia respiratoria se indica la inmunoterapia posterior a identificar los síntomas característicos y correlacionarlos con sensibilización para determinados alérgenos, con el objetivo de controlar los síntomas y mejorar la calidad de vida. La ITE regula la respuesta inmunológica y modifica el curso natural de la enfermedad, por ello se requiere

comenzar a una edad temprana. Sus beneficios dependen de la severidad de los síntomas al comienzo del tratamiento, del tipo de extracto utilizado y principalmente de la adherencia terapéutica; la adherencia es un tema con múltiples aristas, tales como el tiempo del esquema requerido, poco acceso a servicios de salud, presencia de eventos adversos o por el miedo y mala percepción de la vía de administración, principalmente en la ITSC^{3,4,7}.

La adherencia terapéutica es un factor determinante para control de la enfermedad. Se ha descrito en múltiples ensayos que el control de la alergia respiratoria depende del tiempo de administración de la ITE requiriendo de 3 a 5 años de seguimiento, evidencia de ello se describe en el "Wold Journal of pediatrics" donde se estudiaron a pacientes desde los 3 a 18 años y mostraron de igual manera la importancia de la duración del tratamiento, refiriendo además una relación con la sensibilización a un solo alérgeno para mayor mejoría⁸. En otra revisión se demostró que la eficacia se observa tanto en la ITSC como la ITSL y que ambas requieren de adherencia y término del tratamiento, concluyendo la importancia de la educación del paciente y el seguimiento cercano para mejorar el apego^{4,9,10}.

El apego a la ITE se estudia en relación a variables del paciente y de la terapia, clasificándose acorde con la vía de administración. En relación a la ITSL el desapego se ha asociado con la aparición de eventos adversos locales y al rechazo de la toma. Pajno y cols estudiaron la adherencia al tratamiento con ITSL en pacientes de 2 a 6 años de edad y observaron un abandono de la ITE del 46% con una mayor proporción en menores de 3 años (52%, $p=0.035$), considerando como principal motivo el rechazo de las tomas¹¹. En otro ensayo Kiotseridis y cols evaluaron a 163 niños con ITSL encontrando un porcentaje de adherencia al tratamiento de 88.9% a los 3 años de tratamiento, ellos refirieron que la aparición de eventos adversos fue la principal explicación para el retiro de la ITE¹².

Por otra parte, el desapego a la ITSC se ha relacionado las dificultades de acceso a departamentos de salud, la baja percepción de eficacia y el dolor con la administración. En un estudio prospectivo con 311 pacientes se encontró que el dolor durante la aplicación fue la principal de baja adherencia hasta en un 32%, seguido de la percepción de ineficacia en un 25.5%; sin embargo, en población pediátrica se observó mayor adherencia con un 70.7%

contra 55% en los adultos¹³. En otro análisis retrospectivo se estudiaron a 1162 pacientes bajo tratamiento con ITSC y se encontró que en población pediátrica un 19.6% no completaron tratamiento debido a la falta de seguimiento hospitalario¹⁴.

La preferencia por la ruta de administración difiere por grupo etario, en adultos se prefiere la vía subcutánea y se ha mostrado que cuando el adulto decide la vía de administración de la ITE mejora el apego terapéutico⁷. Los niños, principalmente menores de 6 años se prefiere la vía sublingual⁷; sin embargo, en preescolares la vía de administración de elige de acuerdo a diversos factores como el perfil de seguridad, la adherencia esperada, el seguimiento y vigilancia de cada clínica de alergología. En relación a la ITE por vía subcutánea la aplicación de múltiples dosis pueden ser estresantes en preescolares acorde con la “Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica, EAACI”³; sin embargo, existen resultados contradictorios; G de Vos y cols evaluaron el miedo a las inyecciones repetidas en menores de 4 años de edad con ITSC, a través de un seguimiento de 81 semanas y con un aproximado de 49 inyecciones, reportaron que el 83% de los pacientes perdieron el miedo, mejorando el apego, pero encontraron que cuando el intervalo de aplicación era mayor, el riesgo de recurrencia del miedo incrementaba 8 veces ($p=0.5$)¹⁵.

En otro estudio de seguimiento con ITSC se encuesta sobre la percepción del número de inyecciones que reciben y se reportó que la mayoría de los pacientes no consideran un inconveniente el número de aplicaciones por semana, aceptando recibir 3 o más inyecciones de ITSC. Las respuestas se justificaron por una idea de riesgo beneficio con relación a la resolución los síntomas de alergia; el porcentaje de aceptación en general fue del 72.4% en población adulta y de 55.3% en población pediátrica¹⁶.

El cambio de la vía de administración de ITSL a ITSC se explica por percepción de baja eficacia y el cambio de ITSC a ITSL por la presencia eventos adversos locales. Giovanni y cols en un análisis retrospectivo con 4,933 pacientes pediátricos encontraron que 7.93% cambiaron de ITSC a ITSL por percepción de baja eficacia ($p<0.001$) y 8.33% cambiaron de ITSC a ITSL por la aparición de efectos adversos locales causados por la administración, principalmente edema y urticaria ($p<0.001$)¹⁷.

Los eventos adversos asociados al uso de ITE han sido reportados por diversos autores, desde 1924 donde por primera vez se describió un caso fatal por Lamson y cols¹⁸. La “Organización Mundial de Alergias, WAO” clasificó los eventos adversos en 5 grados: el grado 1 con signos aislados de afección cutánea, respiratoria superior o conjuntival, grado 2 como signos aislados del sistema respiratorio inferior o gastrointestinal, grado 3 como síntomas graves de vía aérea superior (edema laríngeo) o inferior (asma), grado 4 como falla respiratoria o afección cardiovascular y grado 5 como muerte.

El riesgo de presentar reacciones sistémicas con ITSC y con ITSL es bajo, Del-Río y cols estudiaron a 1563 pacientes con un acumulado de 19,669 dosis aplicadas de ITSC y 131,550 dosis de ITSL y encontraron eventos adversos sistémicos en 1.53%, de los cuales 60.9% fueron de tipo respiratorios, 47.8% cutáneos y 8.7% generalizados. La urticaria fue la manifestación más común con un 30.3%¹⁸. Tekin-Nacaroglu y cols registraron la presencia de eventos adversos y estratificaron a las lesiones locales por tamaño y encontraron una prevalencia de reacciones locales pequeñas de 11.9%, de reacciones locales grandes en 5% y de eventos sistémicos en 4.7%⁸. La presencia de EA locales en la fase inicial de ITSC se manifestó con OR: 1.8 (IC95% 0.08-0.76, p=0.01) y con EA sistémicos en la fase de mantenimiento de ITSC con un OR:14.6 (IC95%, 3.15-67.6; p=0.0011)⁸.

La ITE no ha mostrado beneficio en la sensibilización de pacientes sin datos clínicos de enfermedades alérgicas. Szépfalusi y cols realizaron un estudio piloto aleatorizado doble ciego en el que compararon el efecto de la ITSL con pacientes asintomáticos pero sensibilizados a pastos y ácaros (con población de 2 a 5 años de edad) y no encontraron diferencias en la tasa de nueva sensibilización a los 2 años de manejo¹⁹.

MARCO TEÓRICO:

La alergia respiratoria es un conjunto de enfermedades de las vías aéreas caracterizada por presentar una respuesta inflamatoria local secundaria a mecanismos de hipersensibilidad tipo I con sensibilización a uno o más alérgenos. Dentro de este grupo se encuentran la rinitis y asma alérgicas; la identificación y manejo de estas patologías a edades tempranas de la vida mejora el desarrollo físico y social, al permitir a los pacientes realizar actividades importantes de la vida diaria sin limitaciones^{6,20}. Los tratamientos establecidos por las guías internacionales siguen una terapia escalonada para control de la sintomatología con la menor exposición a fármacos, la importancia de ello radica en la cronicidad de la enfermedad y la utilidad limitada al control de síntomas de los medicamentos. A diferencia de ello la ITE es la única estrategia que puede modificar la historia natural de la enfermedad y en edad preescolar evita el desarrollo de complicaciones y la marcha atópica²⁰.

ASMA

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica asociada a hiperreactividad bronquial reversible, que se manifiesta con episodios de obstrucción de las vías respiratorias, produciendo tos, sibilancias y disnea^{21,22}. La búsqueda de asma en lactantes y preescolares tiene mayor complejidad ya que los síntomas respiratorios clásicos también son habituales en el curso de infecciones virales; además, las pruebas para documentar la obstrucción al flujo aéreo no están condicionadas para este grupo etario. La “Guía Mexicana del Asma, GUIMA” sugiere sospechar de alergia respiratoria en un paciente menor de 5 años que presente de 2 o más síntomas claves, de forma recurrente de los que incluyen sibilancias, tos, dificultad respiratoria y opresión torácica; en ocasiones la tos persistente es el único dato clínico, con predominio nocturno o desencadenada por el ejercicio¹⁹. Los pacientes también se clasifican históricamente por fenotipos en relación a la presencia de sibilancias; así, se dividen acorde con la presentación de síntomas y la temporalidad en sibilantes episódicos únicos y de desencadenante múltiple, respecto a la aparición de síntomas entre episodios de sibilancias, con base al tiempo se clasifican en sibilantes transitorios (menores de 3 años de edad), persistentes (de los 3 meses a los 3 años) y de comienzo tardío (inicio después de los 3 años). La presentación de estas manifestaciones clínicas continúa siendo un reto diagnóstico²⁰

Existen múltiples sistemas para predecir la etiología de las sibilancias. El “Índice Predictivo de Asma”, sugerido por la GUIMA considera a niños de 0 a 3 años de edad con historia de más de 4 episodios de sibilancias, siendo al menos uno diagnosticado por un médico, acompañado de un criterio mayor o uno menor; los criterios mayores consideran presencia de dermatitis atópica, sensibilización alérgica a más de 1 alérgeno y antecedente de padres con asma y como criterios menores la sensibilización alérgica a leche, huevo o cacahuate, sibilancias no relacionadas con gripe y eosinofilia $>4\%$ ¹⁹. La GINA sugiere un sistema basado en probabilidad que considera alta sospecha cuando los síntomas (tos, sibilancias o respiraciones con dificultad) se manifiestan por más de 10 días durante una infección de vías respiratorias altas, si se presentan más de 3 episodios al año, si hay empeoramiento nocturno o una exacerbación grave. También si entre episodios el paciente presenta tos, sibilancias o aumento del trabajo respiratorio durante el juego o actividad física.

La sensibilización alérgica y el antecedente de atopia orienta aún más el diagnóstico, ya que la atopia se presenta en la mayoría de los casos, principalmente en mayores de 3 años de edad. De forma general la sensibilización alérgica se considera como uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de asma y como mejor predictor para desarrollar asma persistente²⁰.

El fenotipo del asma se explica por la expresión clínica inmunológica que surge de la interacción de factores predisponentes, principalmente genéticos y factores desencadenantes o medio ambientales; el endotipo del asma se refiere al mecanismo fisiopatológico que subyace a la enfermedad. El fenotipo alérgico es uno de los más frecuentes y de caracteriza por una secuencia de inflamación, remodelación, obstrucción bronquial, hiperrespuesta y variabilidad bronquial.

La respuesta inflamatoria característica incluye un patrón de activación de mastocitos, eosinófilos, células Natural Killer y linfocitos T helper tipo 2²³. De manera inicial se produce la fase de sensibilización, donde el sistema inmune innato identifica al alérgeno; el reconocimiento antigénico de las proteínas alérgicas se lleva a cabo por receptores de reconocimiento de

patrones (RRP), localizados en células dendríticas de la vía aérea, los RRP son un conjunto de receptores que reconocen antígenos e incluyen a los receptores tipo Toll (TLR), receptores de lecitina tipo C, receptores activados por proteasa y receptores tipo NOD. Al ser activados desencadenan una señalización para la presentación de antígenos al sistema linfocitario, por medio de moléculas de MHC-II, subsecuentemente se activan linfocitos T-Naive, que mediante estímulos específicos establecen una respuesta Th2 con estímulo de IL-4^{1,21,22}, con la activación de linfocitos Th2 se produce la síntesis de IL-4, IL-9 e IL-13 activando linfocitos B, estos se diferencian en células plasmáticas que producen IgE específica, esta IgE en el epitelio bronquial se acopla a sus receptores FcεRI en mastocitos y basófilos.

Una vez formada la IgE específica el paciente se encuentra sensibilizado y ante una exposición posterior al alérgeno se produce la respuesta alérgica con la desgranulación de mastocitos, estas células liberan histamina, leucotrienos y prostaglandinas que generan vasodilatación, secreción de mucoide y síntesis de IL-4, IL-5, TNF-α y LTC₄, estas citocinas producen quimiotaxis y expresión de moléculas de adhesión. Con la quimiotaxis de neutrófilos y eosinófilos se liberan complejos enzimáticos, radicales de oxígeno que generan lesión tisular.

La respuesta alérgica recurrente produce una remodelación de la vía aérea y deterioro progresivo la función pulmonar. La remodelación ocurre mediante actividad celular que produce engrosamiento de la membrana basal por la capa reticular, fibrosis subepitelial, hipertrofia e hiperplasia de la musculatura lisa bronquial con proliferación y dilatación de los vasos sanguíneos, hiperplasia de las glándulas mucosas e hipersecreción de moco^{1,24}.

El manejo del asma está enfocado en evitar dicha remodelación de la vía aérea, mantener una adecuada función pulmonar y lograr el control de síntomas minimizando el riesgo de exacerbaciones. Las guías de asma muestran una terapia escalonada, de forma general en el paso 1 recomiendan el uso por requerimiento de agonista-beta 2 de acción corta (SABA), posteriormente si el uso de SABA es necesario en 2 o más ocasiones por semana en un mes, será necesario avanzar al paso 2, con el comienzo de un corticoide inhalado (ICS), en el paso 2 se utiliza un controlador con dosis bajas ICS más SABA y manejo requiere de un tiempo de administración de 3 meses para evaluar su eficacia; después, si persisten los

síntomas o hay exacerbaciones, es crucial reevaluar y verificar asociación de síntomas con asma, examinar la técnica de uso de inhaladores, la adherencia al tratamiento y descartar exposición directa a alérgenos o tabaco, en su defecto se requiere iniciar vigilancia por alergología y puede duplicarse la dosis de ICS. Debe considerarse que la evidencia sobre la seguridad y eficacia del uso de SABA con ISC en menores de 4 años es escasa, sin embargo, si el control de síntomas aún no se logra se tendría que incrementar las dosis de ICS y agregar antagonistas de leucotrienos o agonista-beta 2 de acción larga (LABA) combinado con ICS^{19,20,23}.

Para evaluar el control de síntomas en asma se ha utilizado el “Asthma Control Test” validado para pacientes desde los 4 años de edad y el esquema sugerido por GINA para menores de 5 años integra el control de síntomas, el nivel de actividad de los niños, la necesidad de tratamiento de rescate y los factores de riesgo para eventos adversos.

RINITIS

La rinitis es una enfermedad inflamatoria nasal de origen multifactorial, se considera que hasta el 50% tiene una etiología alérgica, surgiendo tras la exposición a un alérgeno en un individuo sensibilizado. Es una patología frecuente reportada hasta en el 20% de la población mundial, incluso se ha registrado como el motivo de consulta médico más común en centros de atención primaria. En México los datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de 2012 se muestra que más de 36 millones de personas padecen la enfermedad en México y únicamente 2 millones reciben un tratamiento adecuado²⁵. En esta enfermedad, el asma coexiste en un 10-40% y las personas con rinosinusitis tienen 3.5 veces mayor de padecer asma²⁶. Los factores de riesgo relacionados a su aparición son los antecedentes familiares de atopia, el sexo masculino, ser primogénito, uso temprano de antibióticos, exposición a alérgenos de interiores, IgE sérica > 100 UI/ml antes de los 6 años de edad y la exposición a tabaco durante el embarazo⁸.

En relación a la fisiopatología los linfocitos T modulan la respuesta a través de la secreción de citocinas como IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13, estos mediadores en conjunto inducen la activación de linfocitos B para la producción de IgE, tras su producción con la exposición

alergénica, se une a su receptor y mediante una respuesta cruzada activan mastocitos y se liberan histamina y otros mediadores inflamatorios, desencadenando las manifestaciones clínicas persistentes⁵.

Las manifestaciones clínicas dependen de la respuesta inflamatoria alérgica y se catalogan en dos fases. La primera etapa o fase temprana se caracteriza por la exposición alergénica, activación de mastocitos sensibilizados y degranulación de su contenido, los mediadores producen edema de la mucosa y rinorrea hialina, las glándulas secretan conjugados glicosilados mucoides y componentes antimicrobianos que producen vasodilatación con posterior congestión de la vía nasal y la estimulación de nervios sensitivos produce sensación de prurito y estornudos. En la segunda etapa o fase tardía los mediadores liberados actúan a nivel postcapilar del endotelio, promoviendo la expresión de moléculas de adhesión vascular que facilitan la llegada de leucocitos, hay producción de IL-5 que recluta eosinófilos y 4 a 8 horas después de la exposición al alérgeno se produce una segunda liberación de factores proinflamatorios, en esta fase se produce mayor congestión nasal²⁷.

El cuadro clínico comprende 2 o más síntomas de más de 1 hora de duración al día y por al menos dos semanas. Los síntomas incluyen congestión nasal (obstrucción nasal, hiposmia, anosmia, disgeusia), tos productiva (descarga posterior), rinorrea hialina, estornudos en salvas, prurito nasal, ocular y de manera atípica ronquera^{19,28}. Se denomina rinitis alérgica cuando se correlaciona el cuadro clínico con pruebas cutáneas de sensibilización alérgica, pruebas in vitro determinantes de IgE específica o pruebas de provocación nasal específica y una relación exposición-síntomas. Otras pruebas que valoran la obstrucción nasal son la rinometría acústica, rinomanometría anterior activa y medición del flujo inspiratorio máximo nasal y otras formas de evaluar el daño del epitelio nasal son la citología nasal, biopsia y la olfatometría²⁹.

El tratamiento en general de la rinitis alérgica comienza con el control medio ambiental evitando la exposición a alérgenos y tóxicos, para posteriormente utilizar fármacos e ITE. Los fármacos recomendados son los antihistamínicos de nueva generación, el uso de antihistamínicos H1 intranasales no está recomendado en adultos y niños con rinitis alérgica

perenne. Los corticoesteroides intranasales son el tratamiento médico de primera elección en rinitis alérgica de moderada a severa, ya que produce mayor eficacia que el antihistamínico para controlar la inflamación. En México su uso está aprobado a partir de los dos años de edad y la guía ARIA por sus siglas en inglés “Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma” sugiere su uso en adultos y niños, pero con moderada calidad de evidencia para este grupo etario y de forma general se prefieren los de de baja biodisponibilidad como Budesonida; esta misma guía se sugiere el uso de inmunoterapia ya sea por vía subcutánea o sublingual^{27,28}.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Para demostrar la sensibilización alérgica existen diferentes pruebas y la técnica por punción epicutánea (prick test) es la de elección ya que cuenta con una sensibilidad y especificidad cercana al 90%. Se lleva a cabo mediante la punción epicutánea, con entrada del extracto alérgico y si existen células cebadas sensibilizadas con IgE específica, se produce liberación de histamina, desencadenando una respuesta cutánea que se mide a los 15-20 minutos. Su uso se aprueba desde el primer mes de vida, acorde con la GUMIT¹.

Para realizar la prueba cutánea deben incluirse los alérgenos más comunes de la zona geográfica, se requiere suspender medicamentos antihistamínicos 1 semana previa y el paciente requiere encontrarse libre de cualquier exacerbación alérgica; durante el procedimiento se requiere de vigilancia de la presión arterial y flujometría. Al realizar las pruebas un resultado positivo se considera cuando una aparece una pápula con un tamaño mayor al diámetro de la pápula del control negativo por más de 3mm³⁰.

Los alérgenos que producen síntomas respiratorios con mayor frecuencia se encuentran alimentos, polvo doméstico y pólenes medio ambientales de árboles y malezas. En México los principales alérgenos reportados son *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Fraxinus americana*, *Cynodon dactylon*, Cucaracha (*Blattella germanica* y *Periplaneta americana*) y *Felis domesticus*¹. La sensibilización al epitelio de animales se observa en 10 a 15% de la población.

INMUNOTERAPIA ALÉRGENO ESPECÍFICA

La inmunoterapia alérgeno-específica se fundamenta en la exposición repetida de alérgenos a dosis muy bajas y con incremento paulatino con la finalidad de conducir un cambio de respuesta inmunomediada, de síntesis de IgE específica por uno de IgG4 específica, es decir, cambio de una respuesta alérgica a otra de protección¹. La primera descripción de inmunoterapia se registró en Europa por Noon y Freeman en 1911 relatando un nuevo tratamiento de rinitis alérgica estacional con alérgenos inyectados³¹. Posteriormente la ITSL se utilizó por primera vez en 1986 y se formalizó su uso hasta 2001, mientras que la ITSC se formalizó en 1998, año en que se formó el primer consenso mexicano de ITE³².

La ITE reduce la actividad de células cebadas y basófilos desde las primeras dosis, ya que incrementan los receptores HR2 de histamina y se produce un incremento de IgE específica con un descenso gradual y posterior cambio de isotipo a IgG1, IgG4 e IgA, estas inmunoglobulinas generan una reacción antígeno anticuerpo que previenen la unión a la IgE, de esta manera se evita el desarrollo de reacciones anafilácticas graves. También, se producen metabolitos derivados del triptófano y de la vitamina A (quinurerina y ácido retinoico), que inducen al linfocito T para la síntesis de citocinas reguladoras, reducen la expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad-II, generan un efecto antiinflamatorio local y tolerogénico, además, que estimulan la producción de anticuerpos bloqueadores IgG4.

Las IgG4 funcionan como anticuerpos heterobivalentes, es decir, pueden intercambiar cadenas pesadas con ligeras, generando dos regiones de con afinidad distintas, una para unión con el alérgeno, compitiendo con la IgE y uniéndose a receptores inhibidores (CD32) de células efectoras. Estas respuestas reducen la actividad inflamatoria ante la exposición al alérgeno, pero con una respuesta transitoria hasta lograr una fase de tolerancia a largo plazo, que es de donde radica la importancia del manejo a largo plazo; en dicha fase se producen linfocitos T y B reguladores que producen IL-10, IL-35, TGF- β , entre otras sustancias inhibitorias, que en conjunto reducen la actividad de células efectoras y producen IgG4 e IgA¹.

INMUNOTERAPIA ALÉRGICO ESPECÍFICA SUBCUTÁNEA

En la ITSC tras la aplicación se activan las células de Langerhans de la piel y de ganglios linfáticos regionales y con los mecanismos ya descritos se produce la desensibilización y tolerancia inmune. Esta vía de administración es eficaz y segura, como se demuestra en 2 metaanálisis importantes en los que se afirma que ha pasado un tiempo razonable para probar la viabilidad y fiabilidad de esta vía de administración; la dosis de alérgeno cobra también importancia, ya que dosis bajas no han mostrado eficacia y dosis altas conducen a reacciones alérgicas secundarias que imposibilitan el seguimiento de la tratamiento^{1,3}.

En esta vía de administración el modo de empleo difiere acorde con las guías internacionales. En las guías americanas el médico alergólogo realiza la preparación del vial, selecciona los alérgenos con base en la clínica del paciente y sugieren la aplicación de la dosis máxima efectiva tolerada. Cuentan con la posibilidad de mezclar hasta 4 alérgenos con bajo contenido de proteasas, por el riesgo de degradación entre los componentes y establecen una fase de mantenimiento de 15 a 30 días, usando productos estandarizados y no estandarizados; siempre recomiendan una fase de incremento de dosis para reducir los eventos adversos, para lo cual no existe un esquema fijo y se individualiza utilizando de 1 a 3 dosis por semana para 3 a 6 meses.

En las guías europeas, se utilizan extractos dosificados y preparados por el fabricante, el médico no prepara el extracto, por lo que la eficacia y seguridad se evalúa por cada producto, en estas guías se sugiere un mantenimiento por 4 a 6 semanas, usando la ITSC por separado para alérgenos diferentes. En este esquema se sugieren los esquemas pre y co-estacionales, estas pautas son esquemas de ITSC que se usan solo antes y durante la estación de pólenes y se suspenden fuera de estos periodos; en México no están recomendados ya que las temporadas de polinización no son tan prolongadas¹.

Las contraindicaciones del uso de ITSC por lo general son situaciones que pudieran reducir la supervivencia de los pacientes o presentar la posibilidad de choque anafiláctico. De esta manera, no debería utilizarse ante alergia alimentaria, en presencia de enfermedades sistémicas graves o si existe asma grave de mal control o ante antecedente de crisis

asmática una semana previa a la fecha de aplicación. Las contraindicaciones relativas incluyen al uso de medicamentos β -bloqueadores e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antecedente de cáncer, inmunodeficiencias primarias y secundarias, enfermedades autoinmunes y en adultos mayores ^{2,31,33}.

INMUNOTERAPIA ALÉRGENO ESPECÍFICA SUBLINGUAL

La ITE por esta vía actúa tras el reconocimiento del alérgeno por las células dendríticas de la mucosa oral, estas son transportadas a los ganglios linfáticos del anillo de Waldeyer para la generación de los linfocitos T reguladores y la activación de Linfocitos B productores de IgA secretora específica^{1,9}. Su eficacia también ha sido demostrada, aunque con extractos de caspa de animal, hongos y cucaracha tiene menor eficacia de la ITSC. Requiere de una administración diaria y de un manejo mínimo de 3 años para poder observar un efecto perdurable.

La ITSL se considera segura y bien tolerada, los efectos adversos graves se han encontrado solo en el 1.1%. Los esquemas de la guía europea que se llevan a cabo sin fase de aumento de dosis presentan efectos adversos locales hasta en un 40 a 75 % especialmente en la mucosa oral, caracterizados por prurito oral o disestesias, edema de la mucosa oral e irritación de la faringe o con dolor abdominal; incluso entre 4 y 8 % interrumpen el tratamiento por EA locales intensos¹.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los pacientes con enfermedades alérgicas presentan un conjunto de enfermedades de las vías aéreas caracterizadas por una respuesta inflamatoria mediada por hipersensibilidad tipo I con sensibilización a uno o más alérgenos, en este grupo se encuentran la rinitis y asma alérgicas; en el asma existe una limitación al flujo de aire por broncoconstricción y edema desencadenado ante la respuesta con ciertos alérgenos, la proporción de tiempo de exposición a estos puede desempeñar un papel importante como factor precipitante y descontrol de la enfermedad, sin embargo, en ocasiones no es posible evitar el contacto con los mismos. El tratamiento del asma está encaminado al control de síntomas y prevención de la progresión del proceso inflamatorio²⁰. Las guías indican una terapia escalonada, a fin de lograr el control de la sintomatología, pero la única medida terapéutica que puede modificar la historia natural de la enfermedad es la inmunoterapia alérgeno específica, por lo tanto, ofrecer esta medida terapéutica a edades tempranas de la vida, puede conducir a mejor control clínico, evitar la progresión de la marcha atópica y evitar complicaciones futuras.

La sensibilización a los aero-alérgenos durante los primeros 3 años de vida es un predictor de asma persistente o recurrente y se sabe que la desensibilización alérgica antes de que se establezca la inflamación crónica de las vías respiratorias puede reducir el riesgo de alergia respiratoria y remodelamiento de la vía aérea¹. El comienzo de la ITE en muchos ocasionalmente se posterga hasta después de los 5 años de edad, por riesgo de no identificar oportunamente eventos adversos, acompañado del desconocimiento sobre la percepción del paciente y de los cuidadores primarios ante el tratamiento y su vía de administración. Por estos motivos, en población preescolar se requiere evaluar la seguridad de la ITE con recuento y descripción de los eventos adversos y analizar la percepción y adherencia al tratamiento por vía subcutánea^{19,21}.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia de efectos adversos y qué percepción tienen los cuidadores primarios sobre el uso de inmunoterapia alérgeno específica por vía subcutánea en pacientes de 2 a 5 años de edad con enfermedades alérgicas?

JUSTIFICACIÓN:

El tratamiento de las enfermedades alérgicas con inmunoterapia alérgeno específica a edades tempranas modifica la evolución natural y evita el riesgo de complicaciones¹; por lo que es necesario conocer la seguridad de su uso por vía subcutánea a edades de tempranas. El grupo de edad preescolar englobado de 2 a 5 años de edad es en el que se espera mayores beneficios de la ITE y en el que existen menor cantidad de estudios, por lo que conocer la seguridad y percepción sería de gran utilidad para la toma de decisiones que involucran el inicio de la ITE y el seguimiento^{11,13,14}. Por otro lado, aún no existen registros en población mexicana, por lo que el presente estudio servirá para conocer las condicionantes que determinan el apego terapéutico en nuestra población, apoyará al conocimiento de la aparición de eventos adversos y servirá de apoyo para análisis futuros.

HIPÓTESIS

H1: La inmunoterapia alérgeno-específica por vía subcutánea en pacientes de 2 a 5 años de edad tiene una baja frecuencia de eventos adversos y tiene una buena percepción por parte de los cuidadores primarios como tratamiento para enfermedades alérgicas.

H0: La inmunoterapia alérgeno-específica por vía subcutánea en pacientes de 2 a 5 años de edad tiene una alta frecuencia de eventos adversos y tiene una mala percepción por parte de los cuidadores primarios como tratamiento para enfermedades alérgicas.

OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar la frecuencia de eventos adversos durante la inmunoterapia alérgeno específica por vía subcutánea en pacientes de 2 a 5 años de edad para el tratamiento de enfermedades alérgicas y evaluar la percepción acerca de la vía de administración entre los cuidadores primarios.

Objetivos específicos:

- Describir a la población que recibe este tratamiento.
- Describir la presencia y gravedad de los eventos adversos asociados con la inmunoterapia alérgeno específica por vía subcutánea en pacientes de 2 a 5 años con alergia respiratoria en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.
- Comparar la presencia de eventos adversos asociados a la ITSC con el tipo de alérgeno utilizado en los pacientes incluidos en el protocolo.

Objetivos secundarios:

- Comparar por grupos de edad la percepción del paciente y del cuidador primario sobre el tratamiento con la inmunoterapia alérgeno específica por vía subcutánea al comienzo y tras la última dosis administrada
- Identificar las principales causas de mal apego a la ITSC considerando la adherencia, dificultades para la administración de las dosis, miedo a las inyecciones y mejoría clínica percibida.
- Determinar la satisfacción general del cuidador primario con el tratamiento.
- Determinar el porcentaje de abandono al tratamiento e identificar causas de mayor relevancia.
- Evaluar y comparar por grupos de edad el apego al tratamiento con la inmunoterapia alérgeno específica en todos los pacientes incluidos en el protocolo, con base en el porcentaje de dosis utilizadas.

MÉTODOS

Diseño del estudio.

Se trata de un estudio transversal analítico que estudia la seguridad de la inmunoterapia alérgeno específica por vía subcutánea en pacientes de 2 a 5 años de edad con enfermedades alérgicas del servicio de alergología del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Se tratará de un estudio de tipo transversal acorde por el número de mediciones, observacional por el tipo de maniobra, retrospectivo por la cronología de búsqueda de la información y ambilectivo acorde con la recolección de datos.

Estrategia del trabajo

Se incluirán a pacientes de 2 a 5 años de edad que se encuentren en seguimiento por parte del servicio de alergología pediátrica del Hospital Infantil de México y que se les haya iniciado tratamiento con inmunoterapia alérgeno específica por vía subcutánea en el periodo comprendido entre los años 2015 y 2020. La recolección de datos será de forma ambilectiva, mediante la revisión de expedientes para identificar las características clínicas al inicio del tratamiento, fechas de aplicación de dosis, resultado de pruebas cutáneas, características de las mismas, número máximo de frascos administrados, pérdidas en el seguimiento, presencia de comorbilidades, datos demográficos, registro y características de eventos adversos. Mediante encuesta telefónica se evaluará la percepción, apego, mejoría percibida, porcentaje de satisfacción, valoración subjetiva del miedo del paciente a las aplicaciones y confianza del cuidador primario para administrar la vacuna.

Se realizarán análisis comparativos entre la presencia de eventos adversos con subgrupos de sexo, edad, presencia de comorbilidades, tipo de alérgeno y número de dosis, para determinar si existe relación entre las variables. Para comparar el evento adverso con el tipo de alérgeno se clasificarán en ácaros, animales, árboles, malezas y cucaracha. Se describirá el apego al tratamiento con una escala del 0 al 100%, acorde con la adherencia a las indicaciones otorgadas por el servicio. La evaluación del miedo a las inyecciones en la primera y última administración de inmunoterapia será calificada de forma subjetiva por el cuidador primario. Se cuantificarán a los casos que hayan suspendido la terapia y se harán análisis comparativos con la presencia de eventos adversos, distancia de traslado hasta el

hospital, satisfacción con el tratamiento, falta de tiempo para acudir a la aplicación, problemas personales o problemas relacionados con la pandemia por COVID-19.

Muestreo

Definición de la unidad de muestreo

Pacientes de 2 a 5 años de edad se encuentren en manejo con inmunoterapia alérgeno específica por vía subcutánea para manejo de enfermedades alérgicas por parte del servicio de alergología pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Selección de la muestra

Se estudiarán a todos los pacientes en los que se haya iniciado el tratamiento con ITSC en un rango de edad de 2 a 5 años, se seleccionarán únicamente pacientes que hayan recibido dicho manejo para control de asma alérgica, rinitis alérgica o como terapia concomitante de dermatitis atópica grave, entre los años 2015 al 2020.

Se recolectaron los datos de los pacientes de un centro pediátrico de tercer nivel de atención de la Ciudad de México, quienes recibieron tratamiento con ITSC entre los años 2015 a 2020. Incluyendo a los pacientes que tienen diagnóstico de rinitis alérgica acorde con la guía ARIA, o con diagnóstico de asma acorde con la Guía GINA y con diagnóstico de dermatitis atópica grave, con resultados positivos para alérgenos ambientales, provenientes de árboles, malezas, pastos cucaracha y ácaros.

Las pruebas cutáneas en los casos seleccionados se realizaron con 31 alérgenos distribuidos como 3 tipos de ácaros, 2 epitelios de animales, 13 pólenes de árboles, 8 pólenes de malezas, 3 de pastos y 2 tipos de cucarachas. Se utilizó solución salina como control negativo e histamina para control positivo y la prueba se consideró positiva con un diámetro 3mm mayor a control negativo.

Composición de la Inmunoterapia:

La composición de la vacuna fue determina por consenso de alergólogos pediatras en consideración a la guía GUIMIT 2019 tomando en cuenta los aspectos clínicos de cada

paciente y la positividad en las pruebas cutáneas. Se utilizaron alérgenos estandarizados (IPI, ASAC Pharmaceutical Immunology México), se tomó en consideración la reactividad cruzada entre alérgenos, por los extractos con actividad proteolítica enzimática, ya que fueron separados de otros, requiriendo de la administración de dos frascos desde el comienzo.

Esquema de la Inmunoterapia subcutánea:

Antes del comienzo de la inmunoterapia los pacientes fueron informados acerca de los beneficios y de los riesgos que podría implicar el comienzo de la inmunoterapia, recibieron capacitación previo a la primera dosis para el aprendizaje del manejo de la inmunoterapia, almacenamiento adecuado y la identificación y manejo de posibles eventos adversos, así como su oportuna notificación al servicio médico, Así mismo se les otorga capacitación para la identificación de un caso de anafilaxia y para la administración de adrenalina intramuscular.

Todos los familiares al encontrarse informados y capacitados para el comienzo de la terapia firmaron un consentimiento informado para el comienzo del frasco 1 y la administración de la primera dosis se realizó dentro del hospital, tomando signos vitales 15 minutos previos y 30 minutos posteriores a la administración; posteriormente se entregó un kit de adrenalina y el resto de las dosis para las posteriores administraciones en domicilio.

Se prepararon las vacunas acorde con el principio de una dosis efectiva de cada alérgeno, considerando una dosis de mantenimiento como la dosis terapéutica eficaz, en caso de no tolerar la dosis terapéutica máxima proyectada por una reacción local, la dosis de mantenimiento se determinó acorde con la máxima tolerada. No se utilizaron esquemas en racimo, rápidos o ultrarrápidos.

La fase de incremento de dosis se inició mediante concentraciones de 1:1000, con un volumen de 0.5ml, diluyendo 4.5ml para un volumen final de 5ml, con 5 frascos utilizados para llegar a una fase de mantenimiento con dilución 1:1. Para los pacientes polialérgicos se consideró que el número de alérgenos incluidos en el extracto debe limitarse al número máximo que permita administrar dicha dosis clínicamente efectiva de cada uno de ellos. Por ello, la elección del extracto se realizó por alergólogos pediatras, para tomar en consideración

la reactividad cruzada entre familias de alérgenos y en algunos casos considerar un diagnóstico molecular (cuando se presentó reactividad a más de 5 aeroalérgenos).

Definición y clasificación de eventos adversos:

Los eventos adversos fueron definidos como los síntomas manifestados dentro de los primeros 30 minutos posterior a la administración de la ITSC, pudiendo ser de tipo locales o sistémicos. Los eventos adversos sistémicos se catalogaron acorde con los 5 grados de severidad propuestos por la WAO Grado 1: con signos aislados de afección cutánea, respiratoria superior o conjuntival. Grado 2: con signos aislados del sistema respiratorio inferior o gastrointestinal. Grado 3: con síntomas graves de vía aérea superior (edema laríngeo) o inferior (asma), Grado 4: con falla respiratoria o afección cardiovascular. Grado 5: muerte.

Criterios de selección de las unidades de muestreo

Criterios de inclusión

- Pacientes que hayan comenzado ITE de los 24 a 60 meses de edad
- Diagnóstico médico de asma alérgica, rinitis alérgica o dermatitis atópica.
- Pruebas cutáneas positivas por lo menos a 1 aeroalérgeno
- Tratamiento recibido con inmunoterapia alérgeno-específica indicado por el instituto.

Criterios de exclusión

- Pacientes con inmunoterapia alérgeno específica para manejo de reacciones por himenópteros.
- Pacientes con inmunoterapia alérgeno específica por otras vías de administración diferentes a la subcutánea (sublingual, intralinfática, etc).
- Pacientes con disfunción hepática o enfermedad renal crónica en terapia sustitutiva renal.
- Pacientes que tengan historia de inicio de inmunoterapia previa a su inclusión a esta Institución.

Criterios de eliminación

- Pacientes que no deseen participar en el estudio
- Pacientes que no contesten a la llamada telefónica para realizar encuestas de percepción y satisfacción.

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Los datos obtenidos serán organizados en tablas de Excel, posteriormente se acomodarán las tablas por variable para realizar el análisis estadístico en el programa SPSS (Statistics for Windows, Version 27.0. Armonk, NY: IBM Corp). Para evaluar si la distribución de los datos tiene un comportamiento paramétrico se realizará prueba de Shapiro-Wilk. Los resultados encontrados serán expresados en porcentajes y números absolutos o medianas y rangos intercuartílicos dependiendo de la normalidad de los datos. Las variables cualitativas serán comparadas mediante pruebas de X² o test exacto de Fisher. Para el análisis de grupos con las variables cuantitativas se utilizarán pruebas de T de Student o U de Mann-Whitney. Se considerará un valor de $p < 0.05$ como significancia estadística.

DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES:

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Valor	Escala de medición
Edad al inicio de la ITSC	Edad en meses al comienzo de la inmunoterapia alérgeno específica subcutánea.	Edad en meses al comienzo de la inmunoterapia alérgeno específica subcutánea	Numérica	Edad en meses	Expediente
Sexo	Característica fenotípica que le confiere ser hombre o mujer.	Característica fenotípica que le confiere ser hombre o mujer.	Nominal dicotómica	1= Hombre 0= Mujer	Expediente
Estado de Nacimiento	Lugar de nacimiento	Lugar de nacimiento dentro de la república mexicana	Nominal politómica	0: Otro estado 1: Ciudad de México 2: Estado de México	Expediente
Estado de Residencia	Lugar de residencia actual	Lugar de residencia actual dentro de la república mexicana	Nominal politómica	0: Otro estado 1: Ciudad de México 2: Estado de México	Expediente y Encuesta
Tiempo de traslado al HIMFG	Cuantificación del tiempo para movilizarse de domicilio al HIMFG.	Distancia medida en tiempo establecida para el recorrido de domicilio hasta el Hospital Infantil de México.	Numérica	Tiempo en minutos	Encuesta telefónica
Tiempo de traslado al hospital más cercano	Cuantificación del tiempo para movilizarse de domicilio al hospital más cercano.	Distancia medida en tiempo establecida para el recorrido de domicilio hasta el hospital más cercano.	Numérica	Tiempo en minutos	Encuesta telefónica
Edad Actual	Tiempo en años desde el nacimiento a la fecha actual	Tiempo en años desde el nacimiento a la fecha actual	Numérica continua	Edad en meses	Expediente
Diagnóstico	Caracterización clínica de enfermedad alérgica	Caracterización clínica de enfermedad alérgica	Nominal politómica	1: Sibilante Temprano 2: Asma 3: Rinitis alérgica 4: Dermatitis atópica 5: Alergia alimentaria	Expediente y Encuesta
Manejo al inicio del tratamiento	Tratamiento farmacológico previamente utilizado para el control de síntomas	Tratamiento farmacológico previamente utilizado para el control de síntomas.	Nominal politómica	1: Antihistamínicos 2: Antileucotrienos 3: Esteroides nasales 4: Paso GINA	Expediente
Comorbilidades	Presencia de algún otro diagnóstico diferente al de estudio.	Presencia de algún otro diagnóstico diferente al de estudio.	Nominal dicotómica	1: Presente 0: Ausente	Expediente
Pruebas cutáneas	Paciente que presente una prueba cutánea positiva, caracterizada por una roncha >3mm respecto al control	Paciente que presente una prueba cutánea positiva, caracterizada por una roncha >3mm respecto al control	Nominal politómica	1: Ácaro 2: Animales 3: Árboles 4: Malezas 5: Cucaracha	Expediente

	negativo.	negativo.			
Polisensibilización	Paciente que presente sensibilización a 2 o más alérgenos en las pruebas cutáneas	Paciente que presente sensibilización a 2 o más alérgenos en las pruebas cutáneas	Nominal dicotómica	1: Presente 0: Ausente	Expediente
Recuento de IgE	Cifra de IgE en U/L	Cifra de IgE en U/L al comienzo del tratamiento con inmunoterapia	Numérica	Cifra de IgE en U/L	Expediente
Recuento de Eosinófilos	Cifra de eosinófilos totales en biometría hemática inicial	Cifra de eosinófilos totales en biometría hemática inicial	Numérica	Número de eosinófilos totales	Expediente
Número de Frascos	Recuento de frascos para la administración de la ITSC	Recuento de frascos para la administración de la ITSC. Considerándose Frasco A y B	Nominal dicotómica	0: 1 frasco 1: 2 frascos	Expediente
Número de Alérgenos en la ITE	Número de Alérgenos en la ITE	Número de Alérgenos en la ITE	Nominal politómica	1 2 3 4 5	Expediente
Alérgeno dentro de la ITE	Alérgenos incluidos dentro del frasco de inmunoterapia para su administración	Alérgenos incluidos dentro del frasco de inmunoterapia para su administración	Nominal politómica	1: Ácaro 2: Animales 3: Árboles 4: Malezas 5: Cucaracha	Expediente
Interrupción de la ITSC	Retiro de la inmunoterapia, por un periodo mayor a 1 mes	Retiro de la inmunoterapia, sin una indicación médica, por un periodo mayor a 1 mes	Nominal dicotómica	1: SI 2: NO	Expediente y encuesta telefónica
Causa de la Interrupción de la ITSC	Explicación sobre el retiro de la inmunoterapia, sin una indicación médica, por un periodo mayor a 1 mes	Explicación sobre el retiro de la inmunoterapia, sin una indicación médica, por un periodo mayor a 1 mes	Nominal politómica	1: Por eventos adversos 2: Dificultades en el manejo de la vacuna 3: Problemas personales 4: Cambio de seguridad social 5: Dificultades asociadas con la pandemia 6: Otros problemas de salud	Encuesta telefónica
Reinicio de la ITE	Reinicio de esquema de inmunoterapia desde el frasco número 1	Reinicio de esquema de inmunoterapia desde el frasco número 1	Nominal dicotómica	1: SI 2: NO	Expediente y encuesta telefónica

Número máximo de frascos alcanzado	Número máximo de frascos de inmunoterapia administrados hasta la encuesta	Número máximo de frascos de inmunoterapia administrados hasta la encuesta	Nominal politómica	1 - 12	Expediente y encuesta telefónica
Porcentaje de mejoría percibida	Mejoría clínica percibida por los padres, posterior a la finalización de la ITE o después de haber suspendido la terapia.	Mejoría clínica percibida por los padres, posterior a la finalización de la ITE o después de haber suspendido la terapia.	Numérica	0 - 100%	Encuesta telefónica
Porcentaje de satisfacción con el tratamiento	Percepción general percibida por los padres, posterior a la finalización de la ITE o después de haber suspendido la terapia, que involucra el aprendizaje de los cuidados generales, riesgo de eventos adversos y mejoría percibida.	Percepción general percibida por los padres, posterior a la finalización de la ITE o después de haber suspendido la terapia, que involucra el aprendizaje de los cuidados generales, riesgo de eventos adversos y mejoría percibida.	Numérica	0 - 100%	Encuesta telefónica
Disposición a volver a utilizar ITSC	Respuesta de los padres posterior al cuestionamiento sobre la posibilidad de reiniciar la ITSC ante el supuesto de ser necesario.	Respuesta de los padres posterior al cuestionamiento sobre la posibilidad de reiniciar la ITSC ante el supuesto de ser necesario	Nominal dicotómica	1: SI 2: NO	Encuesta telefónica
Apego al tratamiento	Dosis administradas conforme a las indicaciones del esquema de inmunoterapia	Dosis administradas conforme a las indicaciones del esquema de inmunoterapia	Numérica	0 - 100%	Encuesta telefónica
Confianza del cuidador primario para aplicar la ITSC	Evaluación subjetiva del grado de confianza del cuidador primario para la administración de la ITA por vía subcutánea.	Evaluación subjetiva del grado de confianza del cuidador primario para la administración de la ITA por vía subcutánea	Numérica	0 - 100%	Encuesta telefónica
Miedo a las aplicaciones en la primera dosis	Evaluación subjetiva e indirecta del miedo que presenta el paciente para la administración de la inmunoterapia por la vía subcutánea.	Evaluación subjetiva e indirecta del miedo que presenta el paciente para la administración de la inmunoterapia por la vía subcutánea.	Ordinal	0: Sin temor 1: Temor leve 2: Temor moderado 3: Temor alto 4: Miedo muy alto 5: Aplicaciones inaceptables	Encuesta telefónica
Miedo a las aplicaciones en la	Evaluación subjetiva e indirecta del miedo que presenta el paciente	Evaluación subjetiva e indirecta del miedo que presenta el paciente	Ordinal	0: Sin temor 1: Temor leve 2: Temor	Encuesta telefónica

primera dosis	para la administración de la inmunoterapia por la vía subcutánea.	para la administración de la inmunoterapia por la vía subcutánea.		moderado 3: Temor alto 4: Miedo muy alto 5: Aplicaciones inaceptables	
Efectos adversos locales	Reacción que puede ocurrir como producto de la administración de la inmunoterapia, se manifiesta de forma cercana al sitio de administración y no afecta órganos o sistemas	Reacción que puede ocurrir como producto de la administración de la inmunoterapia, se manifiesta de forma cercana al sitio de administración y no afecta órganos o sistemas	Nominal dicotómica	1: Presente 0: Ausente	Expediente y encuesta telefónica
Manejo de efectos adversos locales	Uso de tratamiento médico para tratamiento de eventos adversos asociados a la inmunoterapia.	Uso de tratamiento médico para tratamiento de eventos adversos asociados a la inmunoterapia.	Nominal politómica	0: Ninguno 1: Antihistaminico 2. Tópico 3.Reducir la concentración de alergen	Expediente y encuesta telefónica
Efectos adversos sistémicos	Reacción que puede ocurrir como producto de la administración de la inmunoterapia, que afecta a 1 o más órganos o sistemas.	Reacción que puede ocurrir como producto de la administración de la inmunoterapia, que afecta a 1 o más órganos o sistemas.	Ordinal	1: Grado 1 2: Grado 2 3: Grado 3 4: Grado 4 5: Grado 5	Expediente y encuesta telefónica
Manejo de EA sistémicos	Uso de tratamiento médico para tratamiento de eventos adversos asociados a la inmunoterapia.	Uso de tratamiento médico para tratamiento de eventos adversos asociados a la inmunoterapia.	Nominal politómica	1: Vigilancia en urgencias 2: Esteroide 3: Antihistaminico 4: Adrenalina	Expediente y encuesta telefónica
No de frasco en el EA	Número máximo de frascos de inmunoterapia al momento de evaluar un evento adverso.	Número máximo de frascos de inmunoterapia al momento de evaluar un evento adverso.	Nominal politómica	1 - 12	Expediente y encuesta telefónica

RESULTADOS:

Se revisaron los registros de los pacientes a los que se les inició tratamiento con inmunoterapia alérgeno específica dentro del periodo comprendido entre los años 2015 al 2020 y con una edad comprendida entre los 24 a 60 meses. Se recolectaron los datos del total de pacientes incluidos en el programa de inmunoterapia durante dicho periodo, encontrando 61 casos y se realizó el análisis de expedientes y encuesta telefónica obteniendo respuesta en 31 de ellos.

Con los resultados se realizaron pruebas de normalidad de Shapiro-Wilks identificando una distribución no paramétrica de los datos, con predominancia de gráficas platicúrticas para la distribución de los resultados.

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes.

Datos demográficos	Frecuencia, n (%) (Población total: 31)
Edad Actual	
De 6 a 7 años	10 (32.3)
De 7 a 8 años	8 (25.8)
De 8 a 9 años	8 (25.8)
De 9 a 10 años	5 (16.1)
Estado de nacimiento	
Ciudad de México	18 (58.1)
Estado de México	13 (41.9)
Otro estado	0 (0)
Género	
Hombres	20 (64.5)
Mujeres	11 (35.5)
Edad al comienzo de la IT	
De 1 a 2 años	5 (16.1)
De 2 a 3 años	16 (51.6)
De 3 a 4 años	10 (32.3)
Estado de Residencia	
Ciudad de México	15 (48.1)
Estado de México	14 (45.2)
Otro estado	2 (6.5)
Diagnósticos	
Asma alérgica	12 (38.7)
Sibilante temprano	12 (38.7)
Rinitis Alérgica	30 (96.8)
Dermatitis atópica	6 (19.4)
Alergia alimentaria	7 (22.6)

Tabla 1: Se describe la cifra total y porcentajes de la edad de comienzo de inmunoterapia subcutánea, edad al momento de la evaluación y diagnósticos al iniciar la ITE. El registro de datos de lugar de nacimiento y estado de residencia se hace referencia para posteriormente comparar con la adherencia al tratamiento. ITE: Inmunoterapia.

Gráfico 1. Recuento de IgE y eosinófilos al comienzo de la ITSC

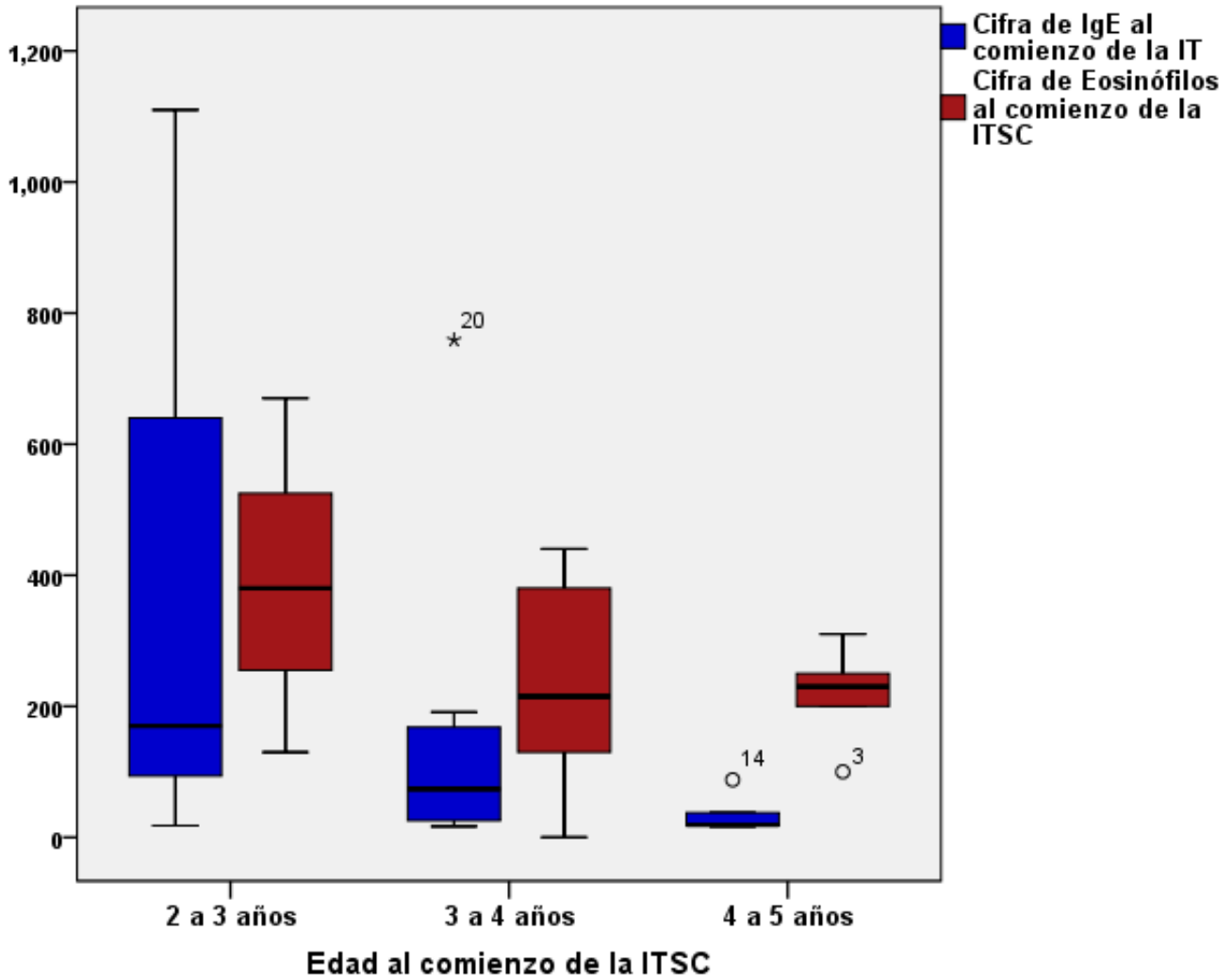


Gráfico 1. Se observa la distribución del recuento inicial de IgE y de eosinófilos al comienzo de la ITSC, demarcado la mediana de 90% en la línea horizontal. ITSC: Inmunoterapia alérgeno- específica por vía subcutánea.

Gráfico 2. Alérgenos positivos en pruebas cutáneas por grupo y de forma individual

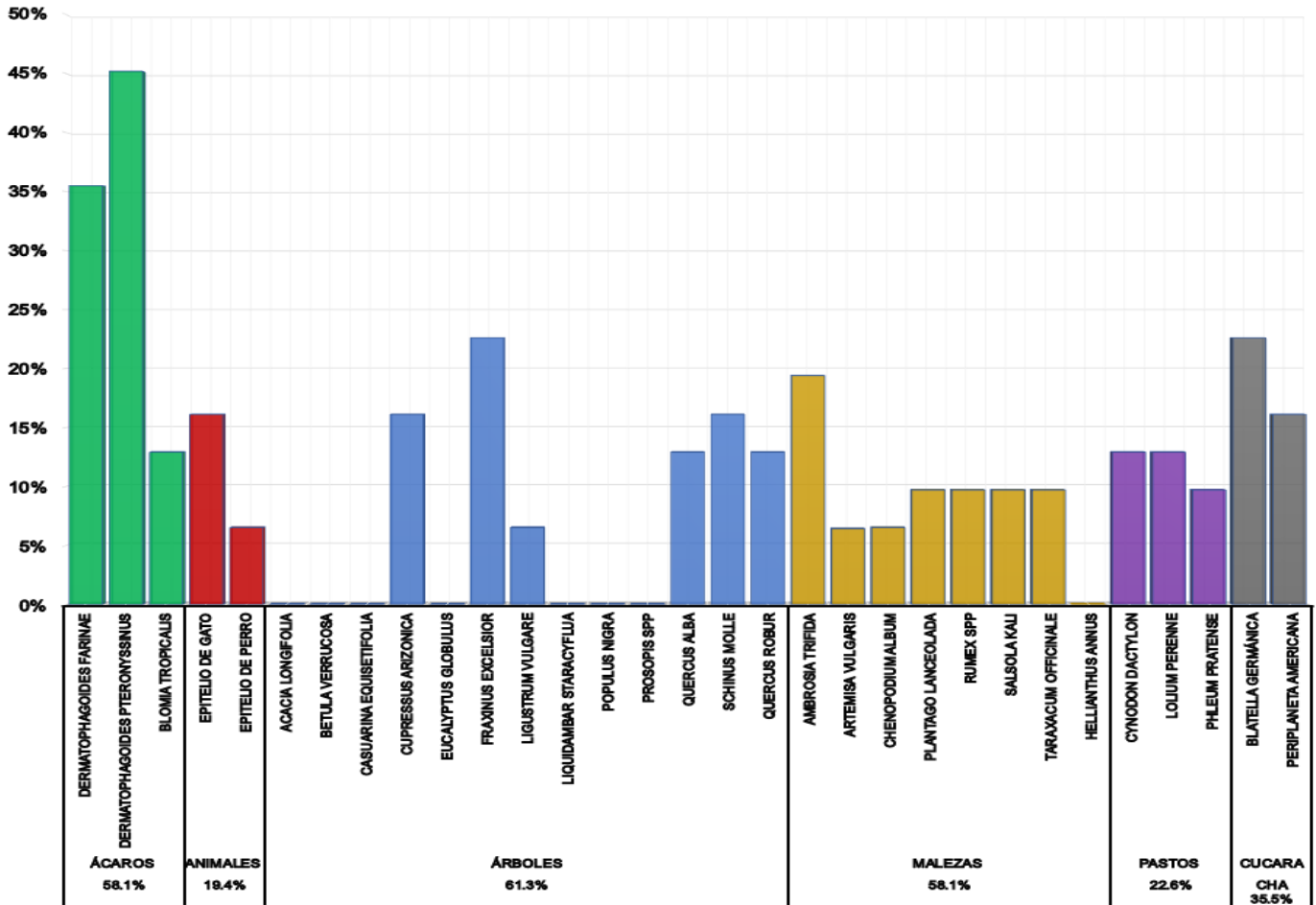


Gráfico 2: Se describen la frecuencia con la que se identificaron pruebas cutáneas positivas en los pacientes, por grupo de aero-alérgeno y de forma individual. Valorado sobre el total de la población estudiada.

Gráfico 3. Distribución de la composición de inmunoterapia de acuerdo con la combinación de alérgenos empleada

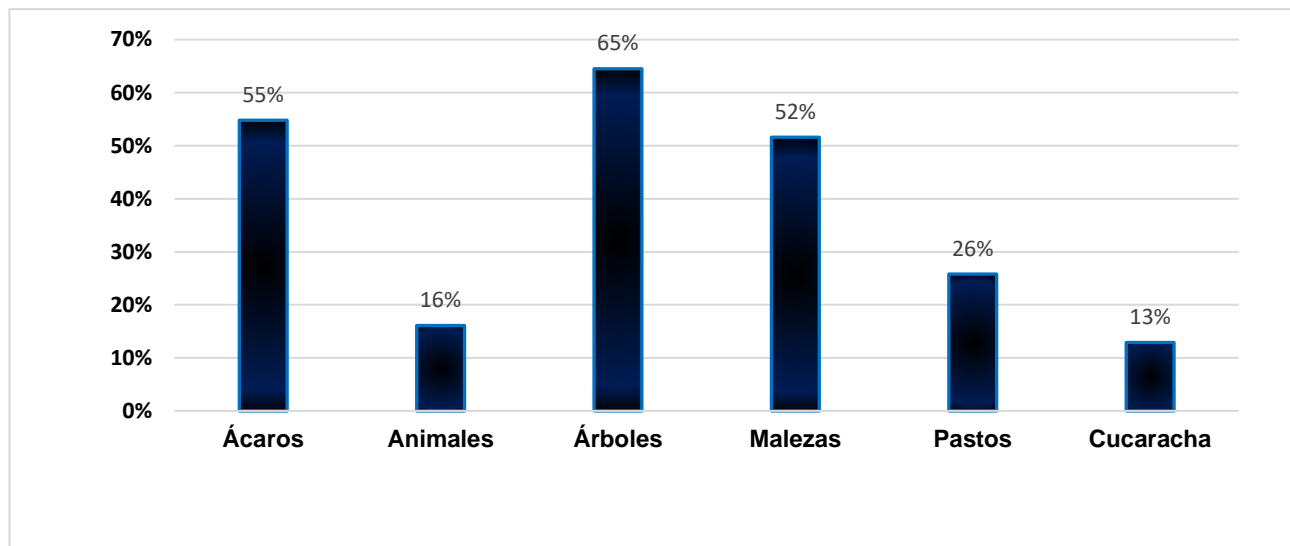


Gráfico 3: Se describen la composición general de la inmunoterapia.

De los 31 pacientes, 6 (19.4%) presentaron eventos adversos locales y únicamente en 1 caso se reportó eventos adverso sistémico (3.2%).

Dentro de los síntomas asociados con los eventos adversos se reportaron signos en la vía aérea superior en un 16.7% y afección dermatológica en un 83.3%, no se reportaron signos gastrointestinales. Los síntomas locales en el sitio de aplicación se reportaron como la aparición de habón en 4 pacientes (66.7%), $p=0.01$, prurito en 3 casos (50%), $p=0.04$ y dolor en 2 de ellos (33.3%), $p=0.03$. Del total de la población de estudio el 51.6% suspendieron la terapia, sin embargo, no se relacionó con la mejoría percibida por el cuidador primario; ya que esta se encontró con una mediana de 90%, con rango intercuartílico del 80-100%.

Tabla 2. Distribución de la población estudiada de acuerdo a las características de la inmunoterapia y diagnósticos del paciente y su relación a la presentación de eventos adversos.

Variables	n (%) Población total: 31	Número de eventos adversos, n (%) Población total: 6	p*
Número de alérgenos incluidos en la IT			
1	8 (25.8)	2 (33.3)	p=0.765
2	6 (19.4)	1 (16.7)	p=0.765
3	8 (25.8)	2 (33.3)	p=0.765
4	8 (25.8)	1 (16.7)	p=0.765
5	1 (3.2)	0	-
Contenido de la ITE (Mezcla de alérgenos)			
Ácaros	17 (54.8)	5 (83.3)	p=0.134
Epitelio de Animales	5 (16.1)	0	-
Árboles	20 (64.5)	3 (50)	p=0.638
Malezas	16 (51.6)	3 (50)	p >1
Pastos	8 (25.8)	2 (33.3)	p=0.634
Cucaracha	4 (12.9)	0	-
Sensibilización			
Monisensibilizados	9 (29)	2 (22.2)	p >1
Polisensibilizados	22 (71)	4 (66.7)	
Edad de comienzo ITE			
De 2 a 3 años		1 (16.7)	p >1
De 3 a 4 años		3 (50)	
De 4 a 5 años		2 (33.3)	
Diagnósticos:			
Asma alérgica		2 (33.3)	p >1
Sibilante temprano		2 (33.3)	
Dermatitis atópica		1 (16.7)	
Alergia alimentaria		1 (16.7)	

Tabla 3: Relación de variables con la presencia de evento adverso local; no se identificaron asociaciones estadísticamente significativas. Pruebas no paramétricas para muestras independientes. *p= Prueba exacta de Fisher. ITE: Inmunoterapia alergenoespecífica.

Tabla 3. Relación entre factores demográficos y eventos adversos con el porcentaje de abandono a la Inmunoterapia subcutánea.

Variables	Casos con abandono a la ITSC, n (%) (Población total: 16)	*p
Evento adverso local		
Con evento adverso	2 (6.25)	$p = 0.394$
Sin evento adverso	14 (87.5)	
Sexo		
Mujer	6 (37.5)	$p > 1.0$
Hombre	10 (62.5)	
Porcentaje de mejoría percibida por el cuidador primario		
Menor a la media ($\leq 87\%$)	7 (43.7)	$p = 0.716$
Mayor a la media ($> 87\%$)	9 (56.2)	
Comorbilidades presentes		
Si	7 (43.7)	$p = 0.716$
No	9 (56.2)	
Edad de comienzo ITE		
De 2 a 3 años	3 (18.7)	$p = 0.706$
De 3 a 4 años	7 (43.7)	
De 4 a 5 años	6 (37.5)	
Tiempo de traslado al HIMFG		
Menor a la media (112min)	11 (68.7)	$p = 0.706$
Mayor a la media (112min)	5 (31.2)	
Tiempo de traslado al hospital más cercano		
Menor a la media (31min)	13 (81.2)	$p = 0.685$
Mayor a la media (32min)	3 (18.7)	

Tabla 3. Lista de variables propuestas como posibles causas para el abandono de la Inmunoterapia. Ninguna variable ella mostró significancia estadística para relacionar con la suspensión del tratamiento. *p= Prueba exacta de Fisher.

Otras comorbilidades presentes se observaron en el 38.7% de la población y solo un caso reportó evento adverso local $p=0.363$. El tiempo de traslado desde domicilio hasta nuestro instituto se reportó con una mediana de 90 minutos con un rango intercuartílico de 40-120. Por otro lado, el tiempo de traslado desde domicilio hasta el hospital más cercano se identificó con una mediana de 20 minutos RI =10-30.

De los pacientes que suspendieron la ITE, el 19.4% reinició el esquema y 32.2% no volvió a retomar la terapia; sin embargo, el 96.8% refirió en la encuesta telefónica que si volvería a reiniciar la inmunoterapia considerándose que es necesario comenzar desde el frasco uno. En el gráfico 4 se observan los motivos reportados para la suspensión de la ITSC.

Gráfico 4. Motivos reportados por el cuidador primario para suspender la inmunoterapia.

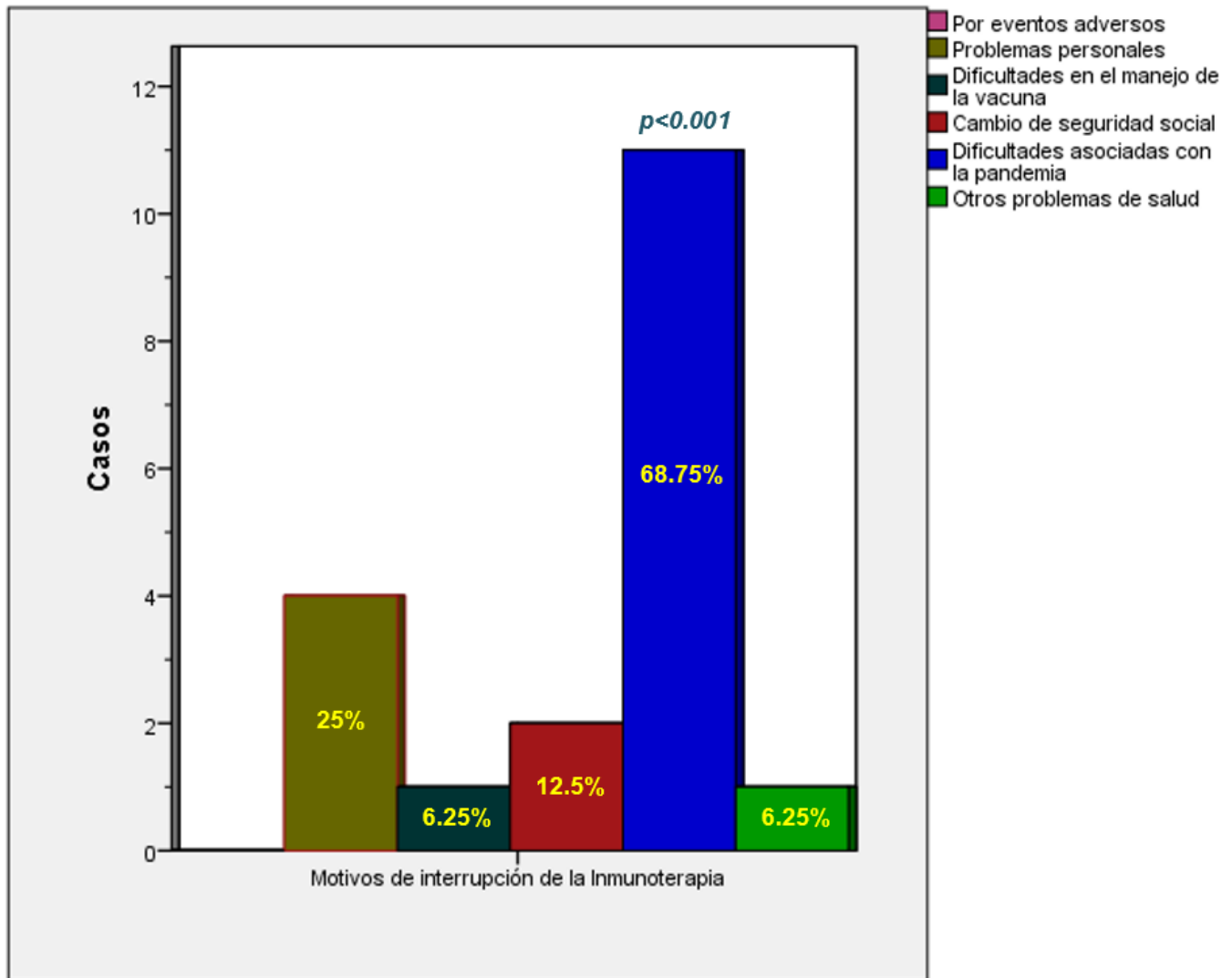


Gráfico 4: Asociaciones evaluadas mediante estadísticos de Fisher

De los pacientes que suspendieron la ITE ninguno reportó verbalmente la presencia de eventos adversos como causa para suspender el tratamiento. De los casos estudiados el 33.3.% que presentó evento adverso local suspendió la terapia; sin embargo, la relación entre el abandono al tratamiento y la presencia de un evento adverso local se evaluó mediante prueba exacta de Fisher ($p = 0.394$) y con asociaciones a través de U de Mann-Whitney =103 ($p=0.520$); en ninguna de ellas se identificó significancia estadística; además que la mayor parte de los casos de abandono, no presentó eventos adversos.

La adherencia referida a las indicaciones de la ITSC fue adecuada a excepción de 3 casos como se muestra en el gráfico 5. La mejoría percibida fue evaluada hasta la última dosis administrada de inmunoterapia, para la cual se identificó al frasco número 11 como el máximo alcanzado de todos los sujetos, acorde con la mediana (RI=2-12).

Gráfico 5. Percepción y satisfacción reportada verbalmente por el cuidador primario respecto a la ITSC

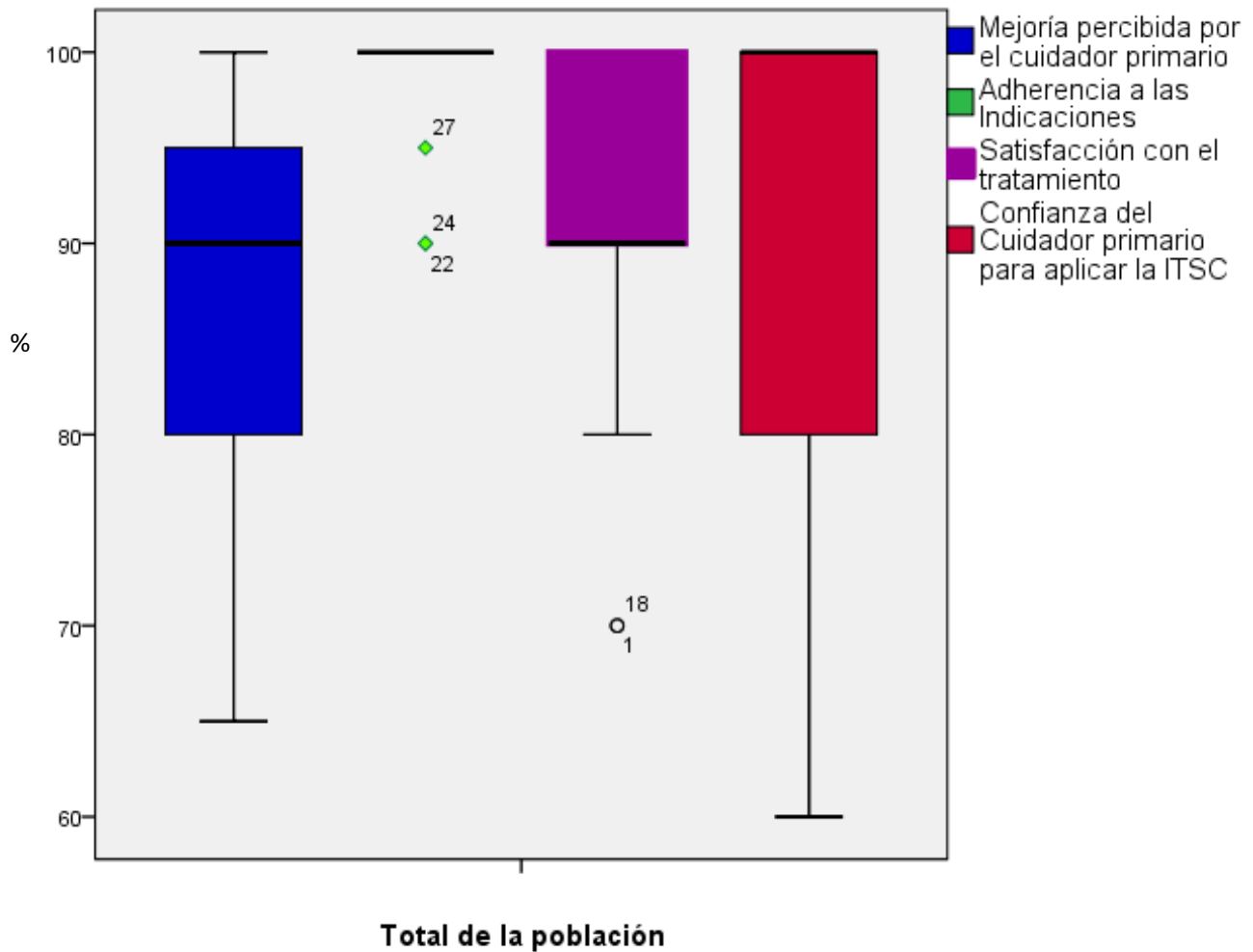


Gráfico 5: La mediana de satisfacción con el tratamiento, la adherencia a las indicaciones, la mejoría percibida hasta el último frasco aplicado y la confianza para la administración por vía subcutánea, representadas están representadas por la línea negra. En los extremos se ubican los rangos intercuartílicos. En asteriscos se representan a los casos con resultados atípicos en extremo y en punto verde un caso levemente atípico. ITSC: Inmunoterapia alérgico-específica por vía subcutánea.

Gráfico 6. Comparación del nivel de miedo provocado por las aplicaciones por vía subcutánea antes y después de iniciar la inmunoterapia.

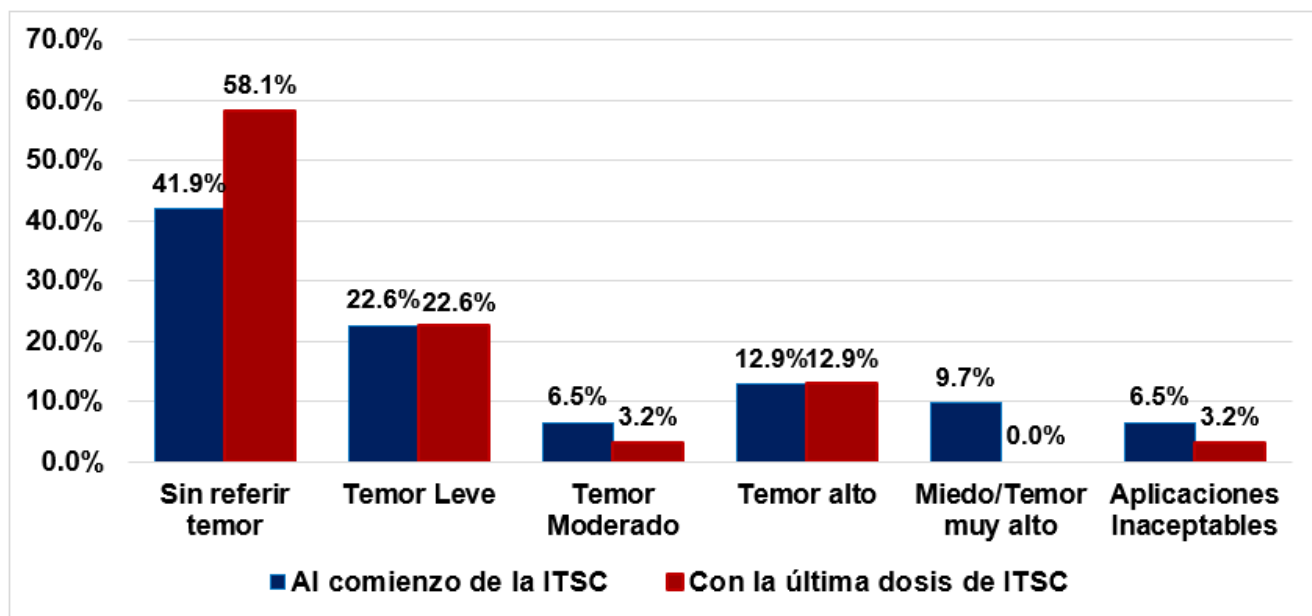


Gráfico 6. En el grafico previo puede identificarse que tras la administración continua de la ITSC disminuye gradualmente el miedo, hasta ser mayor la proporción de pacientes sin referir temor en la última dosis. ITSC:Inmunoterapia alérgeno-específica por vía subcutánea.

DISCUSIÓN:

La inmunoterapia alérgica específica por vía subcutánea mostró ser un tratamiento seguro en edad preescolar; en la actualidad existen pocos análisis sobre la seguridad y percepción de la ITSC en menores de 5 años de edad, pero en el presente estudio se estudió a este grupo población y se encontraron como resultados más relevantes que el porcentaje de eventos adversos sistémicos se manifestó únicamente en 3.2% y los eventos locales en 19.4%, siendo en su mayoría de resolución ambulatoria y sin complicaciones; por otra parte, abandono al tratamiento se registró en 51.6%.

El diagnóstico de rinitis fue el más prevalente dentro del grupo de estudio (96.8%) y la mayor parte de los pacientes se encontraron sensibilizados a más de un alérgeno (71%). La procedencia de la población fue principalmente de la Ciudad de México, con una mayor proporción de hombres y el comienzo de la ITSC predominó entre los 2 y 3 años de edad (Tabla 1). La mediana de recuento de IgE y eosinófilos fue similar entre los grupos de edad (Gráfico 1).

La sensibilización alérgica fue más frecuente en el conjunto de pólenes de árboles, pero como alérgeno específico predominó la sensibilización a *Dermatophagoides pteronyssinus*, por lo que la distribución entre alérgeno intramuro y extramuro fue semejante (Gráfico 2). Larenas-Linneman y cols a través de una encuesta nacional reportaron los alérgenos más frecuentemente encontrados en la práctica clínica de médicos alergólogos en México; para el grupo de árboles reportaron una frecuencia para *Fraxinus* y *Ligustrum* de 70%, *Cupressus* en 17%, *Quercus* 60% y *Shinus* 50%, para las pruebas con ácaros el 66% utilizó *Dermatophagoides farinae* y 66% *D. pteronyssinus*³⁸, estos resultados sustentan que la identificación de alérgenos en el resto de la población es similar a nuestro grupo de estudio. Por otro lado, los alérgenos extramuro deben evaluarse en consideración de la distribución geográfica de pólenes. En la selección de alérgenos se utilizaron mezcla de 2 o más alérgenos en 74.2% de los pacientes, los pólenes de árboles fueron los más frecuentemente utilizados, seguido de ácaros. (Gráfico 3).

La ITE no está exenta de eventos adversos, de la población de estudio el 19.4% presentaron eventos adversos locales y respecto a los eventos adversos sistémicos se reportaron solo en el 3.2%. Pavon y cols en un análisis con población pediátrica encontraron eventos adversos en un 13.4%, este resultado contrasta con el 22.5% total identificado en nuestra población; sin embargo, lo reportado anteriormente por los autores se asocia en un 68.8% con eventos sistémicos grado 1 y 31.1% con eventos grado 2³⁴; en contraste con nuestro grupo de estudio, en donde los eventos adversos sistémicos representaron el 16.6% del total de efectos adversos. El desenlace del único evento sistémico se reportó durante la fase de mantenimiento del esquema de ITSC (Frasco 9) y se resolvió mediante vigilancia en el servicio de urgencias.

El manejo de los eventos adversos locales se estableció con vigilancia domiciliaria en el 50% de los casos, en uno de ellos se prefirió el uso de antihistamínico y en otro paciente se requirió modificar la dilución del alérgeno, tomando en consideración que el tamaño del habón en el sitio de aplicación que fue mayor a 30mm. Se buscaron asociaciones mediante la prueba exacta de Fisher entre de la presencia de evento adverso local y el número de alérgenos, el contenido de la ITE, la edad al comienzo de la ITE, la polisensibilización, la presencia de otras comorbilidades no alérgicas presentes y con el diagnóstico de enfermedad alérgica, sin embargo, ninguna mostró significancia estadística (Tabla 2).

La interrupción de la inmunoterapia fue reportada en 51.6%, sin embargo, no se encontró relación estadísticamente significativa con las características demográficas de la población, con el esquema de inmunoterapia o con los diagnósticos previos en los pacientes (Tabla 2). Por otra parte, en los datos reportados por el cuidador primario al interrogatorio telefónico, se encontró que en ningún caso la presencia de eventos adversos locales fue motivo para interrumpir la ITSC; más bien los conflictos desencadenados con la pandemia por Covid-19 fueron la principal causa de la suspensión a la terapia hasta en un 68.7%, refiriéndose como creencia de cierre temporal del servicio, mayor dificultad para acudir por los frascos y para evitar contacto con otras personas (Gráfico 3). Elif-Soyak y cols realizaron un análisis del impacto de la pandemia sobre el apego a la inmunoterapia en población pediátrica y encontraron un incremento del porcentaje de abandono durante la pandemia, con un 13.9%

de interrupción previo a la pandemia y 28.7% posterior a la misma; el principal factor asociado referido fue el miedo al contagio³⁵. Yang y cols en un análisis prospectivo encontraron que la principal causa de desapego al manejo con ITSC fue la molestia de la aplicación con un 32%, seguido de la percepción de ineficacia en un 25.5%¹³, en nuestro grupo la percepción de mejoría se reportó con una mediana de 90% (Gráfico 4).

Una limitante planteada para el comienzo de la inmunoterapia en el grupo de edad de estudio, es la dificultad para expresar la presencia de sintomatología asociada con eventos adversos; en nuestro grupo de análisis se interrogó al cuidador primario acerca de la posibilidad del preescolar para expresar un evento adverso; el 96.7% refirió que su paciente puede expresar fácilmente las molestias en general, incluso los pertenecientes al grupo de 2 a 3 años de edad.

Las molestias relacionadas con la vía de administración también se evaluaron acorde con la intensidad del miedo del paciente durante las aplicaciones, se valoró al comienzo y tras la última dosis, encontrando que el porcentaje de niños que negó la presencia de temor durante las aplicaciones incrementó un 16.2% para la última aplicación y el recuento de aplicaciones referidas como inaceptables disminuyó de un 6.5% a un 3.2% (Gráfico 6). Ilknur y cols estudiaron la ansiedad relacionada con la ITSC durante la pandemia por Covid-19, con 78 pacientes identificaron que el 29% interrumpieron la ITSC, posteriormente midieron la ansiedad con escalas estandarizadas y encontraron diferencias significativas con los pacientes que continuaron con la ITE, con estos hallazgos concluyeron que la ansiedad relacionada con la pandemia fue un factor asociado con la mala adherencia a la ITSC.

CONCLUSIONES:

La inmunoterapia alérgeno específica por vía subcutánea administrada en la población preescolar presentó un porcentaje de eventos adversos mayor al referido en la literatura. Sin embargo, los eventos adversos locales constituyen la mayor parte de este porcentaje, a diferencia de los grupos poblacionales de otros autores.

La percepción de los cuidadores primarios es abrumadoramente positiva y los motivos de interrupción a la terapia fueron asociados con problemas no relacionados con la inmunoterapia, sino factores sociales (pandemia por Covid-19).

Nuestra población de estudio presentó sensibilización a alérgenos habitualmente disponibles en nuestro medio y la presencia de comorbilidades no alérgicas acompañantes no interfirió con la respuesta clínica percibida, con la presencia de eventos adversos o con el término de la terapia. Así mismo, la exposición continua de la ITSC disminuyó el miedo percibido en los pacientes de este grupo etario.

Con estos datos se puede concluir que la inmunoterapia por vía subcutánea es un tratamiento seguro para la población preescolar. Sin embargo, el tamaño de muestra impide generalizar los hallazgos a una población más amplia, será necesario realizar estudios prospectivos y con mayor tamaño de muestra.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Jul.20- Oct.20	Nov.20 - Mar.21	Mar21- Jull.21	Ago.21 - Dic.21	Ene.22- Mar.22	Mar.22- Jun.22	Jun.22- Jul.22
Planteamiento de estructura de protocolo	X						
Búsqueda de Bibliografía		X					
Revisión de expedients			X	X			
Encuestas telefónicas				X	X		
Análisis estadístico					X		
Revisión						X	
Entrega final						X	
Elaboración y publicación de artículo							X

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Larenas-Linnemann, D. et al. *GUIMIt 2019, Mexican guideline on immunotherapy. Guideline on the diagnosis of IgE-mediated allergic disease and immunotherapy following the ADAPTE approach. Revista Alergia Mexico vol. 66 (2019).*
2. Moreno, C., Cuesta-Herranz, J., Fernández-Távora, L. & Alvarez-Cuesta, E. *Immunotherapy safety: A prospective multi-centric monitoring study of biologically standardized therapeutic vaccines for allergic diseases. Clin. Exp. Allergy 34, 527–531 (2004).*
3. Dhimi, S. et al. *Allergen immunotherapy for allergic asthma: A systematic review and meta-analysis. Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol. 72, 1825–1848 (2017).*
4. *Academy, E. & Immunology, C. Global Atlas of Global Atlas of ALLERGY. EAACI (2014).*
5. Cox, L., Li, J. T., Nelson, H. & Lockey, R. *Allergen immunotherapy: A practice parameter second update. J. Allergy Clin. Immunol. 120, S1–S55 (2007).*
6. Pfaar, O; Bachert, C; Bufe, A; Buhl, R; Ebner, C; Eng, P; Friedrichs, F; Fuchs, T; Hamelmann, E; Hartwig-Bade, D; Hering, T; Huttegger, I; Jung, K. *Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2k Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the Medical Association. Allergo J. Int. 23, 282–319 (2014).*
7. Sánchez, J. *Adherence to allergen immunotherapy improves when patients choose the route of administration: Subcutaneous or sublingual. Allergol. Immunopathol. (Madr). 43, 436–441 (2015).*
8. Nacaroglu, H. T. et al. *Local and systemic reactions to subcutaneous allergen immunotherapy: Ten years' experience in a pediatric clinic. Ann. Allergy, Asthma Immunol. 116, 349–353 (2016).*
9. Kim, J. M. et al. *Allergen-specific immunotherapy for pediatric asthma and rhinoconjunctivitis: A systematic review. Pediatrics 131, 1155–1167 (2013).*
10. Caruso, C. et al. *Adherence to Allergen Subcutaneous Immunotherapy is Increased by a Shortened Build-Up Phase: A Retrospective Study. Biomed Res. Int. 2020, 4–7 (2020).*
11. Pajno, G. B. et al. *Adherence to sublingual immunotherapy in preschool children. Pediatr. Allergy Immunol. 23, 688–689 (2012).*

12. Kiotseridis, H., Arvidsson, P., Backer, V., Braendholt, V. & Tunsäter, A. Adherence and quality of life in adults and children during 3-years of SLIT treatment with Grazax-a real life study. *npj Prim. Care Respir. Med.* 28, (2018).
13. Yang, Y. et al. Risk factors and strategies in nonadherence with subcutaneous immunotherapy: a real-life study. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 8, 1267–1273 (2018).
14. Lee, J. H. et al. Factors associated with adherence to allergen specific subcutaneous immunotherapy. *Yonsei Med. J.* 60, 570–577 (2019).
15. De Vos, G. et al. Fear of repeated injections in children younger than 4 years receiving subcutaneous allergy immunotherapy. *Ann. Allergy, Asthma Immunol.* 109, 465–469 (2012).
16. Coop, C. A., Yip, S. K. & Tankersley, M. S. Perceptions regarding injection number and technique. *Ann. Allergy, Asthma Immunol.* 113, 227–228 (2014).
17. Pajno, G. B., Caminiti, L. & Passalacqua, G. Changing the route of immunotherapy administration: An 18-year survey in pediatric patients with allergic rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Proc.* 34, 523–526 (2013).
18. Rodríguez del Río, P. et al. The European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI): A paediatric assessment. *Pediatr. Allergy Immunol.* 28, 60–70 (2017).
19. Larenas-Linnemann, D. et al. Mexican Asthma Guidelines: GUIMA 2017 Guía Mexicana del Asma: GUIMA 2017. *Rev Alerg Mex Guía Mex. del Asma Rev Alerg Mex* 64, 11–128 (2017).
20. Comitee, G. S. *Global Initiative for Asthma 2021 Updates.* (2021).
21. EACCI, Muraro, A. & Roberts, G. *Allergen Immunotherapy Guidelines - Part 2 Recommendations.* (2017).
22. EACCI, Muraro, A. & Roberts, G. *Allergen Immunotherapy Guidelines - Part 1: Systematic reviews.* (2017).
23. GEMA. *Guía Española para el Manejo del Asma. GEMA* (2017).
24. Klimek, L., Pfaar, O., Bousquet, J., Senti, G. & Kündig, T. Allergen immunotherapy in allergic rhinitis: current use and future trends. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 13, 897–906 (2017).
25. CENETEC. *Guía de Práctica Clínica: Diagnóstico y Tratamiento de Rinitis Alérgica. Guía*

- de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México, CENETEC; 2017. (2017).
26. Secretaría de Salud, M. *Guía de Práctica Clínica, Diagnóstico y Tratamiento del Asma en Mayores de 18 Años, México. Secr. Salud México (2009).*
 27. Al., J. L. B. et. *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. Allergy Clin Immunol 140, (2016).*
 28. Désirée Mayorga-Butrón, J. L. et al. *ARIA México 2014 Adaptación de la Guía de Práctica Clínica ARIA 2010 para México. Metodología ADAPTE. Rev. Alerg. México 61, 3–116 (2014).*
 29. Kaliner, M. A. *Allergic rhinitis. Neuropeptides Respir. Med. 14, 577–588 (2017).*
 30. Cox, L., Larenas-Linnemann, D., Lockey, R. F. & Passalacqua, G. *Speaking the same language: The World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System. J. Allergy Clin. Immunol. 125, 569-574.e7 (2010).*
 31. Calderón, M., Cardona, V. & Demoly, P. *One hundred years of allergen immunotherapy European Academy of Allergy and Clinical Immunology celebration: Review of unanswered questions. Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol. 67, 462–476 (2012).*
 32. Larenas-Linnemann, D. et al. *Guía Mexicana de Práctica Clínica de Inmunoterapia 2011. Mex. Clin. Pract. Guidel. Immunother. 2011. 58, 3–51 (2011).*
 33. Larenas-Linnemann, D., Esch, R. E., Guidos-Fogelbach, G. & Rodríguez-Pérez, N. *A comparison of in vitro potency between European and Mexican allergen extracts and US (CBER/FDA) reference extracts. Allergol. Immunopathol. (Madr). 38, 170–173 (2010).*
 34. Pavon-Romero, G. F., Larenas-Linnemann, D. E., Xochipa Ruiz, K. E., Ramirez-Jimenez, F. & Teran, L. M. *Subcutaneous Allergen-Specific Immunotherapy Is Safe in Pediatric Patients with Allergic Rhinitis. Int. Arch. Allergy Immunol. 182, 553–561 (2021).*
 35. Aytakin, E. S., Soyer, Ö., Şekerel, B. E. & Şahiner, Ü. M. *Subcutaneous Allergen Immunotherapy in Children: Real Life Compliance and Effect of COVID-19 Pandemic on Compliance. Int. Arch. Allergy Immunol. 182, 631–636 (2021).*
 39. Coop, C. A., Yip, S. K. & Tankersley, M. S. *Perceptions regarding injection number and technique. Ann. Allergy, Asthma Immunol. 113, 227–228 (2014).*

ANEXOS:

1. FORMATO DE REGISTRO DE PACIENTES

Nombre		Completo	
Registro		Completo	
Fecha de nacimiento		Dia/mes/año	
Edad actual		Meses	
Sexo		1. Hombre 2. Mujer	
Lugar de residencia		1. Cdmx 2. Estado de México 3. Otro	
Estado actual de residencia		1. Cdmx 2. Estado de México 3. Otro	
Tiempo en llegar al Hospital		En Minutos	
Tiempo en llegar al servicio médico más cercano		En minutos	
Diagnósticos	Asma	Si/no	
	Rinitis	Si /no	
	DA	Si /no	
	Alergia alimentaria	Si/no	
Edad al inicio de la inmunoterapia		Meses	
	Numero de frascos	1 o 2 (A o B)	
	Fecha de pruebas cutáneas	Días/Mes/año	
Pruebas cutáneas	Acaro+	1 Si 2 No	Especificar número de alérgeno y diámetro de la roncha
	Animales +	1 Si 2 No	Especificar número de alérgeno y diámetro de la roncha

Control +: Control-:	Arboles +	1 Si 2 No	Especificar número de alérgeno y diámetro de la roncha
	Malezas +	1 Si 2 No	Especificar número de alérgeno y diámetro de la roncha
	Pastos +	1 Si 2 No	Especificar número de alérgeno y diámetro de la roncha
	Cucaracha +	1 Si 2 No	Especificar número de alérgeno y diámetro de la roncha
	Fecha de inicio de inmunoterapia	Días/Mes/año	
	Suspendido	1 Si 2 No	
	Numero de frasco a la suspensión	Numero	
	Causa de la suspensión	Efectos adversos locales Efectos adversos sistémicos Anafilaxia Falta de dinero Falta de tiempo para ir Problemas familiares No se la quiere poner No eficacia	
	Reinicio	1 Si 2 No	
	Numero de frascos a partir del reinicio	En número	
	Numero de frascos máximo recibido	En número	
Alérgenos en inmunoterapia	Acaro+		
	Animales +	1 Si 2 No	
	Arboles +	1 Si 2 No	
	Malezas +	1 Si	

		2 No
	Pastos +	1 Si 2 No
	Cucaracha +	1 Si 2 No
	Número de alergenosen la ITE	En número
Tratamiento concomitante	Al comienzo de la ITE	Si Posible relación con EA? Fecha: NO
	Tratamiento no indicado para Alergia	
Llamada telefónica³⁹ Ante EA especificar No. de Frasco, fecha y medida tomada.	Roncha	Valorado del 1-10
	Purito	Valorado del 1-10
	Dolor	Valorado del 1-10
	Otros EA	Cuál?, Valorar 1-10
	Frascos más problemáticos	1-5 6 en adelante
	Adherencia	0-100%
	Mejoría	0-100% a partir del inicio de inmunoterapia
	Volvería aplicar la terapia	Si/no
	Cuántas dosis por semana le gustaría aplicar	1,2,3,4,5 o más
Satisfacción con el tratamiento	0-100%	

Confianza del cuidador primario para la administración de la ITSC

- **0-100%**

Miedo a la administración de la inmunoterapia en la primera y última dosis

1. Sin referir temor
2. Temor leve
3. Temor moderado
4. Miedo alto
5. Miedo muy alto
6. Aplicaciones inaceptables

Recuento inicial de IgE

- **Fecha:**
- **Cifra:**

Recuento inicial de Eosinófilos

- **Fecha:**
- **Cifra:**

2. GRAVEDAD DE EVENTOS ADVERSOS

Cuadro 1. Sistema de clasificación de las reacciones sistémicas con inmunoterapia subcutánea según la Organización Mundial de Alergias

Grados de la reacción				
1	2	3	4	5
Signos o síntomas de un sistema	Signos o síntomas de un sistema	Respiratorio inferior	Respiratorio superior o inferior	Muerte
<p>Cutáneo Sensación de prurito, urticaria, enrojecimiento o calor localizado o angioedema de más de 2 sitios (no laríngeo, de lengua ni úvula)</p> <p>o</p> <p>Respiratorio superior Rinitis (rinorrea, estornudos, prurito nasal u obstrucción nasal) o aclaramiento/prurito faríngeo o tos percibida de origen superior, no pulmonar, tráquea o laringe</p> <p>o</p> <p>Conjuntival Eritema conjuntival, prurito, epifora</p> <p>o bien</p> <p>Otros Náuseas, sabor metálico, cefalea</p>	<p>Respiratorio inferior Asma: tos, sibilancias, dificultad respiratoria (ejemplo, caída del PFE < 40 % o VEF1 que responde al broncodilatador)</p> <p>o</p> <p>Gastrointestinal Cólico, vómito, diarrea</p> <p>o bien</p> <p>Otros Cólicos uterinos</p>	<p>Asma (ejemplo, caída del PFE < 40 % o VEF1 que no responde a broncodilatador)</p> <p>o</p> <p>Respiratorio alto Edema de laringe, lengua o úvula, con o sin estridor</p>	<p>Falla respiratoria con o sin pérdida de la conciencia</p> <p>o</p> <p>Cardiovascular Hipotensión con o sin pérdida de la conciencia</p>	
Criterio médico	Adrenalina			

La puntuación incluye un sufijo que denota el tiempo y administración de adrenalina como consecuencia de la aparición de los síntomas o signos de la reacción sistémica: a) Menor a 5 minutos; b) Entre 5 y 10 minutos; c) Entre 10 y 20 minutos; d) Mayor a 20 minutos; z) No aplicación de adrenalina. JACI 2010;125(3):569-574

CONSIDERACIONES ÉTICAS:

El estudio se realizará conforme a lo dispuesto en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (Secretaría de Salud, 1987), los apartados del artículo 17, título segundo, capítulo primero, este estudio se clasifica como investigación sin riesgo, ya que se emplearán técnicas y métodos de investigación documental que no implicarán intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, por lo tanto no se requerirá consentimiento informado. De igual manera, acorde con el artículo 16, se protegerá la privacidad de cada uno de los pacientes.