

11226

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE
I.S.S.S.T.E.**

**“FRACASO DE LA INMUNOTERAPIA CON
ALERGENOS EN PACIENTES ADULTOS
CON ASMA ALERGICA”**

TESIS

**PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN:
INMUNOLOGIA CLINICA
Y A L E R G I A
P R E S E N T A
DR. ARTURO REYES MORENO**

ASESORES

DR. A. JAVIER MIRANDA FERIA

DRA. MA. ISABEL CASTREJON V.



MEXICO, D.F.

FEBRERO 2005

m. 346154



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

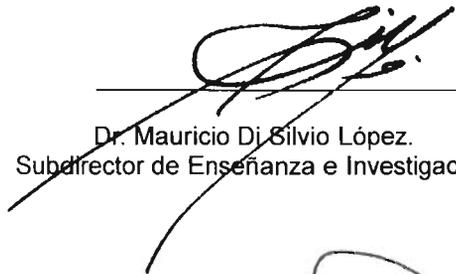
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

HOJA DE FIRMAS





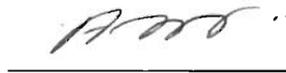
Dr. Mauricio Di Silvio López.
Subdirector de Enseñanza e Investigación



Dr. Alfonso Javier Miranda Fera.
Profesor titular, Jefe del Servicio de Alergia
e Inmunología Clínica y asesor de tesis



Dra. Isabel Castrejón Vázquez.
Asesor de tesis



Dr. Arturo Reyes Moreno.
Autor de tesis



I N D I C E

| | |
|-------------------------|----|
| RESUMEN..... | 1 |
| ANTECEDENTES | 2 |
| MATERIAL Y MÉTODOS..... | 14 |
| RESULTADOS..... | 16 |
| DISCUSIÓN..... | 18 |
| CONCLUSIONES..... | 19 |
| TABLAS Y GRÁFICAS..... | 20 |
| BIBLIOGRAFÍA..... | 23 |

AGRADECIMIENTOS

Un agradecimiento especial al Dr. Alfonso J. Miranda Feria primero por la oportunidad de haberme permitido realizar una subespecialidad tan interesante como es la alergia y segundo por sus enseñanzas las cuáles he de valorar por siempre.

Un agradecimiento igual de especial a los doctores David Escárcega B., Ma. Eugenia Vargas C. y Albina Martínez P, que considero son excelentes clínicos y los cuáles en forma desinteresada compartieron sus conocimientos.

Agradezco también en una forma sincera a mis compañeros del curso, en especial a Lili, Edith, Lucy y Benjamin, ya que me ofrecieron su amistad en forma desinteresada y me ayudaron en momentos difíciles.

También agradezco al personal de enfermería del Servicio de Alergia (Maguito, Blandy, Armi, y Sonia) su apoyo y ayuda tanto para mí, como para mi esposa y mis niños.

RESUMEN

ANTECEDENTES CIENTIFICOS: El asma alérgica es un proceso inflamatorio crónico reversible de las vías respiratorias bajas, secundaria a una respuesta exagerada a la exposición de sustancias generalmente inocuas (alergenos), el tratamiento; es en primer lugar la evitación del alérgeno y secundariamente la terapia farmacológica y la Inmunoterapia con alergen (ITA) ; la cual se basa en la aplicación de dosis crecientes de un extracto alérgico con el objeto de modificar la respuesta inmunológica y mejorar la enfermedad alérgica.

Aunque existen diversos estudios donde se demuestra la eficacia clínica de la Inmunoterapia en el asma alérgica, ésta puede fracasar por diversas causas; causas propias del paciente, causas inherentes a la vacuna y por factores relacionados con la enfermedad alérgica.

OBJETIVOS: Identificar las causas por la que falla la Inmunoterapia con alergen en pacientes adultos con diagnóstico de asma alérgica.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se revisaron 126 expedientes de pacientes mayores de 20 años, con diagnóstico de Asma alérgica tratados en la consulta externa del servicio de Inmunología Clínica y Alergia del CMN 20 de Noviembre del ISSSTE, en un periodo comprendido de enero de 1996 a diciembre de 2001, en los cuáles fracaso la Inmunoterapia con alergen.

RESULTADOS: Se encontraron 32 (23%) pacientes con fracaso de la ITA, de los cuales 24 (75%) fueron del sexo femenino y 8 (25%) del sexo masculino, la edad promedio fue de 44.18 años y las principales causas de fracaso de la inmunoterapia fueron:

1° Fracaso por suspensión de la aplicación de la vacuna en 19 pacientes (59%), (no se encontró la causa de la suspensión en el expediente).

2° Niveles elevados de IgE en 13 pacientes (40%), de los cuáles a 10 (77%) se les realizó segundas pruebas cutáneas y se les indicó un segundo esquema de inmunoterapia.

La co-morbilidad asociada más frecuente fue la obesidad, la enfermedad por reflujo gastroesofágico, y la rinosinusitis, patologías que pueden contribuir a una pobre respuesta del tratamiento médico.

DISCUSIÓN: El incumplimiento de la vacuna por parte del paciente se presentó en 59% de los casos, valor superior a estudios reportados por Gómez y Jiménez que reportan un 52 y un 46% respectivamente, esta fue la principal causa de fracaso de la ITA.

Los niveles elevados de IgE se encontró en un 40% de los casos y es la segunda causa en nuestro estudio que contribuyó al fracaso de la ITA, esto concuerda con lo reportado por Benjaponpitak en su estudio sobre los cambios de la cinética de las citocinas durante la inmunoterapia convencional con alergen; que reporta que la inmunoterapia es ineficaz cuando los niveles de IgE y de IL-4 persisten elevados durante la fase de mantenimiento de la Inmunoterapia.

CONCLUSIONES: La suspensión de la aplicación de la vacuna es la principal causa de falla de la ITA en pacientes con asma alérgica, en segundo lugar se encuentran pacientes con elevación persistente en los niveles de IgE.

ANTECEDENTES

La Inmunoterapia con alérgenos (ITA), inició con Curtis en 1900, al emplear extractos acuosos de pólenes en pacientes con fiebre de heno y asma; Dunbar en 1903 propone el principio de la Inmunización pasiva aplicando anticuerpos antipolen para el tratamiento del asma; Leonard Noon y Freeman en 1911 publicaron en la revista Lancet los resultados de tratar pacientes con fiebre de heno con vacuna con pólenes de pastos, administraron los alérgenos mediante inoculación hipodérmica por tres años, observando mejoría clínica; Robert Cooke, en 1918, empleó el término de desensibilización y en 1922, decidió llamar el método hiposensibilización, se considera el padre de la Alergia moderna; En 1921 Prausnitz y Kustner establecieron las bases de la enfermedad alérgica, demostrando que la sensibilidad alérgica puede ser transferida mediante el suero de una persona sensibilizada a la piel de una persona no alérgica; En 1968, Norman, comenzó a emplear el término Inmunoterapia, el cual se utiliza hasta la actualidad (1)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1997 publicó una normativa estándar sobre la Inmunoterapia con alérgenos y vacunas terapéuticas para las enfermedades alérgicas, aprobado por el Colegio Americano de Alergia, Asma e Inmunología y por la Asociación Internacional del Asma (2)

El asma alérgica de adulto se define como una enfermedad inflamatoria crónica reversible de las vías respiratorias bajas en la que se produce una respuesta exagerada a la inhalación de sustancias generalmente inocuas conocidas como alérgenos; se caracteriza por obstrucción, inflamación e hiperreactividad bronquial (2, 3)

Epidemiológicamente el asma es un problema de salud mundial, la OMS estima que se encuentran afectados aproximadamente 150 millones de personas en el mundo; en los países desarrollados como Estados Unidos de Norteamérica la prevalencia es aproximadamente de un 12% y es uno de los principales motivos de atención médica, se considera que causa 3.4 millones de visitas al médico y de 149, 000 hospitalizaciones por año, los costos para 1990 fue de alrededor de 6, 206 billones de dólares. En México aproximadamente el 5% de la población se encuentra afectada. En el Distrito Federal la morbilidad reportada en 1990 fue de 20.5 por 100 000 usuarios, la tasa de mortalidad en 1990, reportada por el Instituto Mexicano del Seguro Social fue de 12.7 por 100 000 pacientes afectados; se presenta en pacientes de ambos sexos, entre los 20 y 60 años de edad (4,5)

Por diversos estudios se ha establecido que entre los adultos asmáticos, aproximadamente de un 30 a un 70% son alérgicos, incluyendo a los pacientes con asma alérgica desarrollada en la infancia, los de reciente aparición y los que tuvieron una remisión en la adolescencia, pero después recidivaron (3)

En términos generales la etiopatogenia del asma se considera multifactorial, involucrándose diversos factores, entre los más importantes se encuentran; la predisposición genética para atopía, exposición en la infancia al humo del tabaco, exposición a alérgenos intra-domiciliarios, exposición a irritantes químicos y las infecciones recurrentes de las vías respiratorias, principalmente virales (3-6)

Existen diversos mecanismos por los que se puede precipitar una crisis de asma, los cuales son mediados por el sistema colinérgico, la liberación de neuropéptidos bronco-constrictores y por la inmunoglobulina E (IgE), lo que ocasiona degranulación de las células cebadas y liberación de sustancias vasoactivas que ocasionan edema, producción de moco y broncoconstricción. Está establecido que el control nervioso del tono del músculo liso bronquial está dado por la acción del sistema nervioso simpático y el sistema parasimpático, los cuales deben mantener un equilibrio, cuando predomina el sistema parasimpático se origina broncoconstricción por estimulación colinérgica de los receptores muscarínicos, lo que aumenta los valores del monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) sobre el trifosfato de adenosina (ATP) del sistema adrenérgico y aumenta la concentración de calcio, ocasionando contracción del músculo liso bronquial y disminuye la concentración de ATP que tiene efectos broncodilatadores (3,6-7)

Además del control nervioso de los sistemas adrenérgico-colinérgico, se ha demostrado que participan otros mecanismos nerviosos, existiendo terminaciones inhibitorias no adrenérgicas y excitadoras no colinérgicas en el

bronquio. Estas terminaciones se encuentran en el epitelio respiratorio que al exponerse a agentes infecciosos como virus, bacterias, irritantes físicos y químicos se dañan, con exposición de las fibras desnudas que se estimulan y liberan neuropéptidos que son potentes broncoconstrictores como la Sustancia P, neurocininas A y B, péptido del gen relacionado con la liberación de calcitonina.

Por otra parte la respuesta inmunitaria esta regulada por linfocitos Th1 y Th2, normalmente ante la exposición a algún antígeno, un individuo sano activa a los Th1 que secretan interleucinas (IL), IL-2, Interferón gamma (INFg) y factor de necrosis tumoral, que activan la fagocitosis y la citotoxicidad.

En los individuos con predisposición genética para atopia, se activa una respuesta tipo Th2 en lugar de Th1, produciendo IL-4, IL-5, e IL-10 estimulando la proliferación de diferenciación de linfocitos B. La IL-4 estimula específicamente la síntesis de IgE específica. La IL-3, IL-4, IL-5 también actúan como factores de crecimiento de las células cebadas y la IL-5 estimula la formación de eosinófilos responsables de perpetuar el proceso alérgico.

Para que un individuo atopico se sensibilice es necesario que entre en contacto con el alérgeno, el cual penetra a través de la mucosa respiratoria y es captado por la célula presentadora del antígeno que lo procesa y expresa en su superficie, presentándolo mediante las moléculas clase II del Complejo principal de Histocompatibilidad (CPH) a los linfocitos Th2, los

cuáles producen citocinas específicas de promover la diferenciación de los linfocitos B para que produzcan IgE, la que se une mediante receptores de alta afinidad a las células cebadas, basófilos, y mediante receptores de baja afinidad a eosinófilos, quedando fija a dichas células; tras una segunda exposición al mismo alérgeno, la interacción del antígeno con la IgE fija las células cebadas, ocasiona enlaces cruzados, lo que origina un aumento de calcio intracelular y liberación de mediadores bioquímicos principalmente histamina, serotonina y factores quimiotácticos, además de formación de otras sustancias a partir del ácido araquidónico, como prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos, sustancias con acción espasmogénicas responsables de la contracción del músculo liso bronquial, edema y aumento en la secreción de moco (3, 6-7)

En el asma alérgico, hay una asociación directa de los síntomas a la exposición de aeroalérgenos; aunque la evidencia de la alergia en el asma adulto en relación a los alérgenos es menos clara que en los niños, hay estudios epidemiológicos que encuentran una asociación en la sensibilización alérgica y el asma. La provocación alérgica en estos pacientes puede producir bronco-constricción, inflamación bronquial, e incrementos prolongados de reactividad bronquial.

El diagnóstico de asma alérgica es clínico; los pacientes tienen pruebas cutáneas positivas a alérgenos específicos, la determinación de IgE sérica varía entre la normalidad alta (100 UI/ml) y niveles alrededor de 1 000 UI/ml,

puede haber eosinofilia moderada; también puede ser útil la determinación de IgE específica mediante RAST (prueba radioalergoabsorbente) (2-3, 6-8)

El manejo integral del asma alérgica se basa en primer lugar en la evitación del alérgeno y secundariamente en el tratamiento farmacológico (sintomático y preventivo) y el uso de la Inmunoterapia con alérgenos (ITA), así como en la educación de los pacientes (2-8)

La ITA consiste en la administración gradual de dosis crecientes de un alérgeno, con el objetivo de modificar la respuesta inmunológica y clínica a dicho alérgeno y por lo tanto, mejorar la enfermedad alérgica; es eficaz en el tratamiento de la rino-conjuntivitis estacional y perenne, el asma alérgica y las reacciones alérgicas producidas por picaduras de himenópteros.

Las indicaciones de la ITA en el tratamiento de enfermedades alérgicas están avaladas por diversos consensos de la Academia Americana de Alergia, Asma e Inmunología (AAAAI), del Colegio Americano de Alergia, Asma e Inmunología (ACAAI), la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (AAEAI), La Asociación Internacional de Alergia e Inmunología (ICACI) y de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del Consejo Mexicano de Asma, Alergia e Inmunología Clínica (COMAIC)(2, 4-5)

En las últimas cuatro décadas se ha evaluado la eficacia de la Inmunoterapia en el asma del adulto en múltiples ensayos clínicos, hay estudios que apoyan su uso encontrando efecto beneficioso del asma alérgica asociada a ácaros del polvo doméstico, pólenes de gramíneas, y epitelio de gato (2, 9-13)

La Inmunoterapia con alérgenos consigue efectos inmunomoduladores mediante los siguientes mecanismos;

- 1.- Disminución de la IgE específica.
- 2.- Aumento de células T con actividad supresora específica al alérgeno
- 3.- Viraje de Linfocitos Th2 a Th1, con producción de Interferón gamma y de Interleucina-10 que cambia a los Linfocitos B a producir IgG en lugar de IgE.
- 4.- Producción de anticuerpos IgG4 (anticuerpos bloqueadores)
- 5.- Producción de anticuerpos antiidiotipo (3, 9-13)

Además de su efecto directo sobre los síntomas de alergia, el beneficio de la ITA puede prolongarse durante varios años tras la finalización del tratamiento, aproximadamente un 45% de los pacientes a los 3 años de suspender en tratamiento no presentan ningún signo de recaída (3)

La Inmunoterapia con alérgenos está indicada en pacientes en los cuáles se ha demostrado anticuerpos IgE específicos frente a alérgenos clínicamente relevantes. En el tratamiento del asma alérgica tiene indicaciones precisas, pudiendo utilizarse en las siguientes situaciones:

- 1) Pacientes que no presenten una forma severa de la enfermedad y que tengan un volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) mayor del 70%.
- 2) Cuando los síntomas son tanto nasales como bronquiales.
- 3) Cuando el tratamiento farmacológico provoca efectos adversos no deseados.

4) Cuándo los pacientes no desean someterse a un tratamiento farmacológico a largo plazo.

Se han descrito algunos parámetros que deben ser evaluados para iniciar la inmunoterapia con alérgenos y los cuáles son recomendados por la OMS; entre los que podemos mencionar:

1.- La selección del paciente se debe realizar mediante una historia clínica completa, determinación de pruebas cutáneas y demostración in vitro de anticuerpos IgE específicos contra alérgenos.

2.- Valorar el riesgo beneficio de los pacientes en forma individualizada, conocer los factores que favorecen o son la causa de la enfermedad y evitarlos cuándo esto sea posible.

3.- El cumplimiento por parte del paciente y la asesoría del médico tratante es fundamental para que la inmunoterapia sea afectiva e inocua, por lo el paciente debe ser informado de los riesgos (anafilaxia) y obtener su consentimiento por escrito.

4.- La calidad de la vacuna alérgénica es importante tanto para el diagnóstico como para el tratamiento, por lo que cuándo sea posible se deberán utilizar vacuna estandarizadas en potencia y estabilidad.

5.- La duración de la inmunoterapia debe ser como mínimo tres años y máximo cinco años. La decisión de interrumpir el tratamiento debe ser individualizada (3-8).

En otro contexto el fracaso de la Inmunoterapia con alergenos no esta completamente descrita en la literatura revisada aunque si se mencionan

algunos factores que pueden ser causa de falla del tratamiento; los factores pueden ser propios del paciente, inherente a la inmunoterapia (vacuna) y propios del padecimiento alérgico.

A continuación se analizarán algunos factores que pueden ser causa de fracaso de la Inmunoterapia.

1.- Factores propios del paciente:

a) Incumplimiento de la aplicación de la vacuna por parte del paciente.

Cohn JR y cols realizaron un estudio sobre el cumplimiento de la inmunoterapia encontrando que el 45% de los pacientes abandonan el tratamiento en instituciones de salud pública en los Estados Unidos Americanos.

En nuestro medio existen varios estudios sobre el abandono de la inmunoterapia, según los resultados de Gómez y Cols, un 52% de los pacientes abandonan el tratamiento durante un periodo de observación de un año. Ruiz, Jiménez y Cols, reportaron en su estudio de cumplimiento y abandono de la inmunoterapia que el 46% de los pacientes abandonaron el tratamiento en los primeros 6 meses, las principales causas de abandono fueron por mejoría de los síntomas, por falta de recursos económicos y en un menor grado por falta de mejoría clínica (14)

b) Co-morbilidad con otras enfermedades que agraven o exacerben el asma, como; la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE); existen reportes que de un 45 a 65% de los adultos con asma presentan ERGE exacerbando los síntomas nocturnos, también patologías como sinusitis crónica, poliposis

nasal, neumopatías crónicas y cardiopatías, pueden ser causa de falta de respuesta a tratamiento médico, así como la ingestión de algunas drogas como el ácido acetilsalicílico, antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y Betabloqueadores que son responsables del 10% de causar broncoespasmo, los factores Psicosociales también deben tomarse en cuenta ya que los desordenes psiquiátricos son causa de asma crónica (8)

2.- Por factores inherentes a la vacuna como:

a) Error al seleccionar los alérgenos; la selección de los alérgenos debe hacerse mediante la realización de pruebas cutáneas, con correlación clínica de exacerbación de los síntomas con la exposición de los alérgenos (9-14)

b) Utilizar concentraciones bajas de alérgenos en la preparación de la vacuna; la inmunoterapia con dosis bajas con alérgenos combinados según el método de Rinkel donde recomienda utilizar dosis bajas de alérgenos y proporcionar mayor seguridad para el paciente, es un método inefectivo de hiposensibilización (12)

c) Utilizar mezclas de alérgenos que disminuya la potencia de la vacuna

La inmunoterapia con alérgenos inhalables son generalmente combinados, idealmente el número de alérgenos en la mezcla deben ser menor de 10. Hay una disminución en potencia de alérgenos de pólenes, particularmente pólenes de pastos cuando son combinados con mohos y extractos de cucaracha, esto es debido a la presencia de enzimas proteolíticas en las esporas de mohos, especialmente de alternaria, cladosporium y extractos de

cucaracha. Estas enzimas potencialmente disminuyen e inactivan otros alérgenos (9-14)

d) Duración del tratamiento menor a tres años; para que la Inmunoterapia sea realmente útil debe ser específica, aplicarse en dosis progresivamente mayores hasta la máxima posible y mantenerla por 3 a 5 años de duración.

Los métodos que sugieren Inmunoterapia semanal por más de 5 años son inefectivos y deben evitarse (9-14)

3.- Factores propios del padecimiento alérgico:

a) Niveles de IgE alérgeno-específica y de IL-4 elevados.

Según un estudio sobre la cinética de los cambios en la producción de interleucinas por los linfocitos CD4+ durante la ITA convencional, se reportó que la producción de IL-4 y de IgE se elevan al inicio del tratamiento, exacerbando la enfermedad alérgica y conforme progresa la misma y se alcanzan la dosis máxima efectiva (dosis de mantenimiento) disminuyen, mejorando los síntomas respiratorios. Según las observaciones de Benjaponpitak MD y cols en pacientes donde prevalecen elevadas la IgE y la IL-4 la inmunoterapia fracasa (15)

b) Niveles elevados de IgG4

La inmunoterapia aumenta los niveles de IgG, específicamente de las subclases IgG1 e IgG4, las cuales tienen diferentes efectos sobre la respuesta alérgica, estos anticuerpos bloqueadores compiten con la IgE por la unión del alérgeno, según el estudio de Djurup y Mallng demostraron que

la elevación de las concentraciones de IgG4 se asocian con fracaso de la Inmunoterapia, quizá por tener efectos anafilácticos, aunque faltan más estudios al respecto (2)

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo y comparativo, en el que se revisaron 126 expedientes de pacientes mayores de 20 años de edad, con diagnóstico de asma alérgica con tratamiento con inmunoterapia con alérgenos (ITA) manejados en la consulta externa del servicio de Inmunología Clínica y Alergia del CMN 20 de Noviembre del ISSSTE, en un periodo comprendido de enero de 1996 a diciembre de 2001; con el objetivo de identificar los casos en donde fracasó la inmunoterapia e identificar las causas que contribuyeron a dicho fracaso.

La hipótesis del trabajo es determinar si el incumplimiento en la aplicación de la vacuna por parte del paciente es la principal causa por la que fracasa la Inmunoterapia con alérgenos.

Se integró una muestra aleatoria cuyo tamaño alcanzó el 10% del total de los pacientes del servicio estimando una confiabilidad del 95%. Los criterios de inclusión fueron expedientes de pacientes mayores de 20 años, de ambos sexos, con asma alérgica en los cuáles fracasó la inmunoterapia; los criterios de exclusión y eliminación fueron pacientes con expedientes incompletos, pacientes con asma no alérgica y menores de 20 años.

Se encontraron 32 expedientes de pacientes con fracaso de la inmunoterapia, recabándose los siguientes datos; número de expediente, edad, sexo, duración del tratamiento, selección apropiada de la vacuna

según historia clínica y pruebas cutáneas, incumplimiento de la aplicación de la vacuna por parte del paciente, aumento progresivo de la vacuna, patología asociada al padecimiento alérgico y niveles séricos de IgE.

Para el análisis de los resultados se utilizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central como frecuencia, medias, porcentajes y promedios.

RESULTADOS

En el estudio se revisaron 126 expedientes de pacientes adultos con asma alérgica, de los cuáles, 32 (23%) presentaron fracaso de la Inmunoterapia con alérgenos, encontrándose en edades comprendidas entre 20 y más de 60 años (tabla 1), con una edad promedio de 44.1 años. Según el sexo; 24 (75%) pacientes fueron mujeres y 8 (25%) hombres (tabla 2), La selección de la vacuna en todos los pacientes se realizó en base a los síntomas clínicos y la exposición con los alérgenos y los resultados de las pruebas cutáneas. El tiempo promedio de tratamiento con la vacuna fue de tres años en pacientes que no abandonaron el tratamiento. En todos los casos el incremento de la vacuna fue progresiva, encontrando que 19 (59%) pacientes suspendieron la vacuna en el primer año de tratamiento, en 13 (40%) pacientes se encontraron niveles elevados de IgE, de los cuales a 10 (77%) se les realizaron segundas pruebas cutáneas y se les indicó un segundo esquema de inmunoterapia con el cual se mantienen actualmente. Las principales patologías asociadas fueron: la rinosinusitis, obesidad, y la enfermedad por reflujo gastroesofágico (gráfica 1).

Las principales causa de falla del tratamiento con Inmunoterapia fueron:

1°.- La suspensión de la vacuna por parte del paciente (no se encontró en los expedientes los motivos por los que los pacientes abandonaron el tratamiento)

2°.- Los niveles elevados de IgE (que se encontraron entre 234 UI/ml y 2550 UI/ml, los cuales pudieron contribuir en la pobre respuesta a la inmunoterapia) (gráfica 2)

DISCUSIÓN

El incumplimiento de la vacuna por parte del paciente fue la principal causa de falla de la Inmunoterapia con alérgenos, encontrándose en nuestros resultados en 59%, valor más elevado que el que refieren Gómez y Jiménez que reportan un 52 y 46% respectivamente (14)

En nuestro estudio se encontraron 13 pacientes (40%) con niveles elevados de IgE en forma persistente que predispuso al fracaso de la inmunoterapia, esto concuerda con lo reportado por Benjaponpitak de la Universidad de Stanford que demostró que en un inicio del tratamiento de la inmunoterapia los niveles de IL-4 y de IgE se elevan y durante la fase de mantenimiento disminuyen, cuando permanecen elevados por más de año y medio puede ser causa de falla (15)

Por otra parte la co-morbilidad con otras patologías puede ser causa de una pobre respuesta y siendo el asma multifactorial es importante considerar que las patologías asociadas juegan un papel importante en la respuesta del tratamiento, las principales patologías asociadas al asma en nuestro estudio fueron; la rinosinusitis, la obesidad y la enfermedad por reflujo gastroesofágico, las cuales contribuyeron a la falta de respuesta y control (6,8)

CONCLUSIONES

La Inmunoterapia con Alergenos en el manejo del Asma alérgica es un tratamiento alternativo que modifica la respuesta inmune y clínica, avalada por diversos Consensos Médicos nacionales e Internacionales.

La principales causas de fracaso de la Inmunoterapia es en primer lugar; el abandono del tratamiento por parte del paciente y en segundo lugar los niveles elevados de IgE responsable del mecanismo de daño inmunológico que se presenta en los pacientes alérgicos.

TABLA 1

**PACIENTES CON FRACASO DE LA INMUNOTERAPIA CON ALERGENOS
SEGÚN EDAD:**

| EDAD EN AÑOS | PACIENTES |
|--------------------|-----------|
| 20-29 | 8 |
| 30-39 | 3 |
| 40-49 | 10 |
| 50-59 | 8 |
| MAYOR DE 60 | 3 |
| TOTAL DE PACIENTES | 32 |

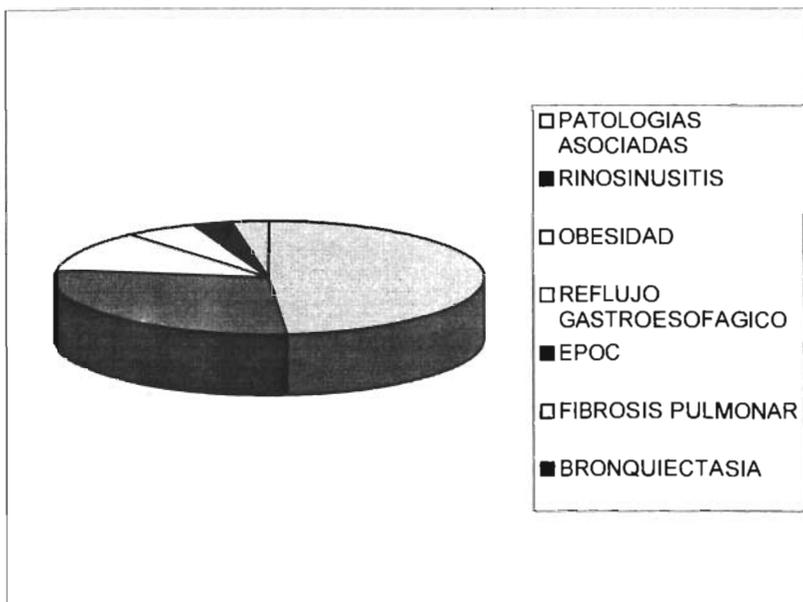
TABLA 2

**PACIENTES CON FRACASO DE LA INMUNOTERAPIA CON ALERGENOS
SEGÚN SEXO:**

| TOTAL DE PACIENTES | MUJERES | HOMBRES |
|--------------------|---------|---------|
| 32 | 24 | 8 |

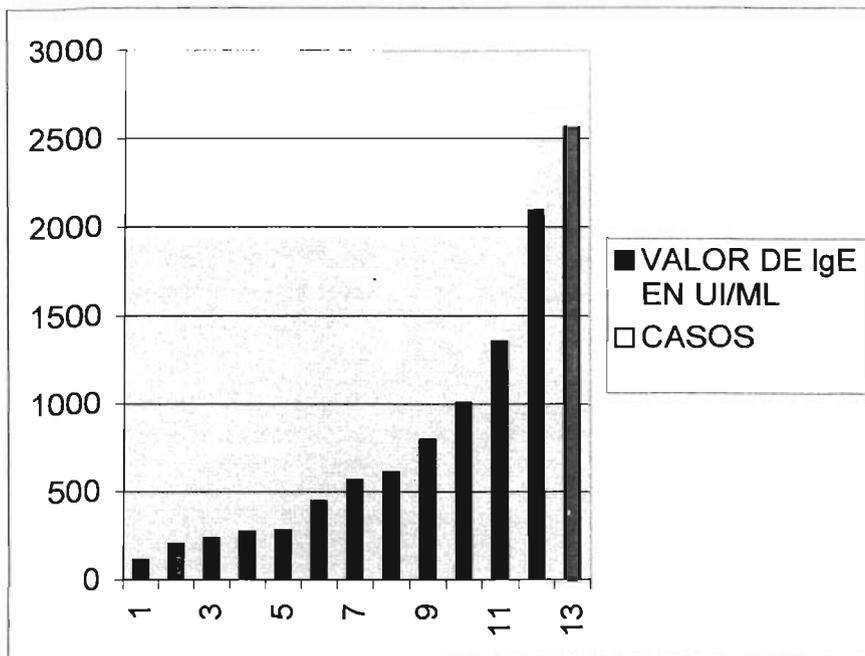
GRAFICA 1:

**CO-MORBILIDAD ENCONTRADA EN LOS 32 PACIENTES CON ASMA
ALERGICA CON FRACASO DE LA ITA**



GRÁFICA 2:

NIVELES DE IgE EN LOS TRECE PACIENTES CON FRACASO DE LA ITA



BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Freeman J. Nonn L. Further observations on the treatment of hay fever by hypodermic inoculation of pollen vaccine. Lancet 1911;2:814.
- 2.- J. Bousquet, Lockey, Malling. Inmunoterapia con alergenos: Vacunas terapéuticas para las enfermedades alérgicas. Artículo de opinión de la O.M.S 1997.
- 3.- Holgate, Church, Lichtenstein. Alergia. 2da edición, Mosby 2002.
- 4.- Hernández Colín. Evidencia basada de la inmunoterapia y tratamiento farmacológico del asma. Rev Alergia, Asma e Inmunología pediátrica 1999; 8,5.
- 5.- Carrada Bravo. Asma: Prevalencia, patogenia y prospectiva de los nuevos tratamientos. Rev. Alergia de México 2002. 49; 3: 87-97
- 6.- Colavita MD, Reinach MD. The pathobiology of asthma. Implications for treatment. Clinic in Chest Medicine 2000. 21;2.
- 7.- Prescott, John V M.D. Asthma: Prevalence, Patogénesis, and Prospects for novel therapies. JAMA 2001; 288,4: 395-398.
- 8.- Lemanske, Busse y Cols. Asthma. JAMA 1997. 278;22:1855-1875.
- 9.- Robert E. Reisman, J. Tronolone. Immunotherapy. Immunology and allergy Clinics of North America 2000;20:3.

10.- Douglass, Jo A; Thien, Francis C K; O Hehir, Robyn E. Immunotherapy in asthma. *Thorax* 1997; 52:Suppl:3, 22-29.

11.- Creticos, Peter S; Charles E; et al. Ragweed immunotherapy in adult asthma. *The New England Journal of Medicine* 1996;334:501-506.

12.- Creticos, Peters S. The consideration of immunotherapy in the treatment of allergic asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2000;105:2.

13.- Dennis K. Ledford. Efficacy of immunotherapy. *Immunology and allergy Clinics of North America* 2000;20:3.

14.- Francisco J Ruíz, A Jiménez, y Cols. Cumplimiento y abandono de la Inmunoterapia con alergenos. *Revista Alergia* 1997. México. Volumen XLIV, NO.2.

15.- Benjaponpitak y cols. The Kinetics of change in Cytokine production by CD4+ T cells during conventional allergen immunotherapy. *Journal of allergy and clinical immunology* 1999; 103,3.