



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA**

TÍTULO DE LA TESIS:

**EVALUACIÓN DE DIFERENTES ESQUEMAS DE
INMUNOTERAPIA SEMI-RÁPIDA SUBCUTÁNEA PARA
ENFERMEDADES ALÉRGICAS EN POBLACIÓN
PEDIÁTRICA**

PRESENTA:

DR. EDGAR CERVANTES TRUJANO

TUTOR DE TESIS:

DRA. MARÍA DEL SOCORRO OROZCO MARTÍNEZ



Ciudad de México 2021



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).

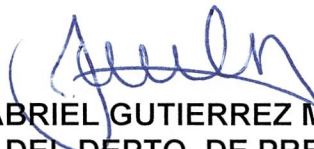
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

TITULO DE TESIS

EVALUACIÓN DE DIFERENTES ESQUEMAS DE INMUNOTERAPIA SEMI-RÁPIDA SUBCUTÁNEA PARA ENFERMEDADES ALÉRGICAS EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA



DR. LUIS XOCHIHUA DIAZ
DIRECTOR DE DIRECCION DE ENSEÑANZA



DR. GABRIEL GUTIERREZ MORALES
ENCARGADO DEL DEPTO. DE PRE Y POSTGRADO



DR. JOSÉ GUADALUPE HUERTA LÓPEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ALERGI A E INMUNOLOGÍA CLÍNICA
PEDIÁTRICA



DRA. MARÍA DEL SOCORRO OROZCO MARTÍNEZ
TUTOR DE TESIS



FIS. MAT. FERNANDO GALVAN CASTILLO
ASESOR METODOLOGICO



DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA
ASESOR METODOLOGICO

AGRADECIMIENTOS

En verdad que ninguna disciplina al presente parece ser causa de gozo, sino de tristeza; pero después da fruto apacible de justicia a los que en ella han sido ejercitados

A DIOS

Quien en todo momento ha sido mi roca fuerte.

A MI ESPOSA

Dra. Beatriz Verónica Álvarez Arana por haber llenado de amor mi vida, por la comprensión, apoyo y dedicación en la realización de este documento.

A MIS HIJOS

Andrés Edgar y Carol Beatriz por ser el aliciente diario que me motiva hacer mejor y por haber cedido el tiempo que por derecho les corresponde, para poder elaborar este manuscrito

A MI MADRE

Quién duerme en el Señor, *Profesora Silvia Trujano Moncada*, quien me dio la vida y me inculco hacia el camino del estudio y superación diaria,

A MIS HERMANAS

M. en C. Ruth Cervantes Trujano y D. en C. Margarita Cervantes Trujano (duerme en el Señor) por su amor y cariño siempre recibido.

A MIS SOBRINOS

Silvia Ruth y Odhin Eliajaj por ser parte fundamental de nuestra familia

A toda la *familia Trujano* presente, pasada y futura.

A MI TUTORA DE TESIS

Dra. María del Socorro Orozco Martínez por haberme distinguido con su amistad así como por su paciencia y dedicación en la dirección de esta tesis.

A MI ALMA MATER

El Instituto Nacional de Pediatría quien me cobijo durante los años de sub-especialización

A mis compañeros de la generación 2003-2005 de Alergia e Inmunología
Clínica Pediátrica

A TODOS MIS AMIGOS

Que han sido participes y cómplices de mi historia, siéndome imposible de nombrar a todos ellos.

Por último pero no por ello menos importantes a todos mis pequeños pacientes que me permitieron obtener la enseñanza de la Alergia e Inmunología Pediátrica y me enseñaron lo mas valioso de la profesión médica.

ÍNDICE

Índice de abreviaturas	i
Índice de tablas y figuras	ii
Introducción	1
Rinitis Alérgica	2
Clasificación	3
Diagnóstico	4
Diagnóstico diferencial	5
Asma	5
Factores de riesgo	7
Fenotipos de asma	8
Asma alérgica	9
Poblaciones linfocitarias	10
Células inflamatorias	10
Daño epitelial	11
Diagnóstico	12
Pruebas cutáneas	14
Indicaciones	17
IgE específica	18
Tratamiento	19
Inmunoterapia	19
Indicaciones	20
Rutas de administración	25
Regímenes de administración	26
Duración del tratamiento	27
Eficacia	27
Seguridad	28
Contraindicaciones	32
Mecanismos de la inmunoterapia	33
Hipótesis de trabajo	37
Objetivo general	37
Objetivos específicos	37

Material y métodos	37
<i>Población de estudios</i>	37
<i>Criterios de inclusión</i>	38
<i>Criterios de exclusión</i>	38
<i>Criterios de eliminación</i>	38
Métodos	38
<i>Obtención de diferentes concentraciones de inmunoterapia</i>	38
<i>Esquema de inmunoterapia</i>	39
Resultados	41
Discusión	48
Conclusiones	51
Anexo 1	53
Bibliografía	55

INDICE DE ABREVIATURAS

Amaranthus:	Amaranthus palmeri (Amaranto)
ARIA:	Rinitis Alérgica y su impacto en el asma
CA:	Crisis asmática
Cheno:	Chenopodium álbum (ceñigo)
DC:	Células dendríticas
DPE:	Desensibilización Potenciada por Proteínas
DF:	Dermatophagoide farinae (ácaro del polvo)
DPT:	Dermatophagoide pteronyssinus (ácaro del polvo)
EU:	Estados Unidos
Fc:	Fracción cristalizada de las inmunoglobulinas
Fc Σ RI:	Receptor épsilon de alta afinidad
Felis:	Felis domesticus (pelo de gato)
FEV1:	Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo
Fraxinus:	Fraxinus americana (fresno)
GINA:	Iniciativa Global para el Asma
IgE:	Inmunoglobulina E
IL:	Interleucina
ITA:	Inmunoterapia con alérgenos
Itx:	Inmunoterapia
ItxSC:	Inmunoterapia subcutánea
ItxSL:	Inmunoterapia Sublingual
Perip:	Periplaneta americana
PC:	Prueba cutánea
Phelum:	Phelum pratense (pasto timote)
Proso:	Prosopis sp (Mesquite)
Querc:	Quercus alba (encino)
RU:	Reino Unido
RA:	Rinitis Alérgica
RNA:	Rinitis no Alérgica
TH1:	Linfocito T cooperador tipo 1
TH2:	Linfocito T cooperador tipo 2
WAO:	Organización mundial de la salud

INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

		Página
Tabla 1	Esquema de Inmunoterapia	40
Tabla 2	Distribución por edad, género y sensibilización Grupo 1 . . .	41
Tabla 3	Distribución por edad, género y sensibilización Grupo 2 . . .	41
Tabla 4	Distribución por edad, género y sensibilización Grupo 3 . . .	42
Tabla 5	Distribución por edad, género y sensibilización Grupo 4 . . .	42
Tabla 6	Promedio de distribución por edad y género en todos los grupos	42
Figura 1	Media de edad por grupo	43
Figura 2	Distribución por género	43
Figura 3	Sensibilización a los diferentes tipo de aeroalérgenos	44
Figura 4	Distribución de aeroalérgenos en pacientes monosensibilizados	44
Figura 5	Distribución de aeroalérgenos en pacientes polisensibilizados	45
Figura 6	Distribución de la sensibilización a pólenes	46

INTRODUCCION

La prevalencia de las enfermedades alérgicas en la infancia se ha incrementado recientemente, esto lleva a una disminución en la calidad de vida, especialmente en los niños que desarrollan comorbilidades de las enfermedades alérgicas, esto es conocido como marcha atópica [Park et al, 2021]

Las enfermedades alérgicas son uno de los principales problemas sanitarios en el momento actual con una prevalencia acumulada según estudios poblacionales de un 25-30% de los niños y adolescentes, correspondiendo a la dermatitis atópica el 15-20%, a la rinitis y conjuntivitis alérgicas el 15-20% y al asma el 7-10%. Estas prevalencias, a pesar de que son muy variables según el área geográfica, han aumentado considerablemente en los últimos 20-30 años [Pawankar, 2014] [Douglas & O'Hehir, 2006]

La atopia es una condición, genéticamente determinada, por la que se desarrollan reacciones de hipersensibilidad tipo I, mediadas por inmunoglobulina E (IgE), ante sustancias inhaladas, ingeridas o por contacto que son inocuas para el resto de la población y que se manifiestan con una expresividad clínica muy variable, que va desde una sensibilización asintomática hasta síntomas cutáneos como la dermatitis atópica, síntomas gastrointestinales y alergia a alimentos (principalmente leche y huevo), síntomas respiratorios como el asma bronquial, rinitis y/o rinoconjuntivitis alérgicas, o en último extremo, reacciones alérgicas mortales, como la anafilaxia. [Bercedo Sanz et al, 2017] [Douglas & O'Hehir, 2006] [Kay, 2001]

De los múltiples estudios epidemiológicos realizados en las últimas décadas se han obtenido algunas conclusiones de interés para la práctica clínica:

- 1) Las enfermedades alérgicas están relacionadas entre sí y tienden a confluir en los mismos individuos
- 2) Tienen agrupación familiar
- 3) La presencia de alergia mediada por IgE es el principal factor de riesgo para el desarrollo y persistencia del asma
- 4) La presencia de alergia alimentaria y/o dermatitis atópica en los primeros meses de vida predispone al desarrollo posterior de alergia a inhalantes, rinitis y asma, dando lugar a la denominada "marcha alérgica o atópica" [Bercedo Sanz et al, 2017] [Prescott & Tang, 2005]

Las alergias respiratorias son un grupo de padecimientos que se presentan con alta frecuencia, siendo la RA la más común de ellas. La RA y el asma son enfermedades comórbidas y afectan aproximadamente un 20% de la población mundial, causando juntas más del 80% de las consultas de los servicios de alergia^{[Roberts et al, 2018] [Dhami et al, 2017] [Wilson et al, 2005]}

Las enfermedades alérgicas afectan al 20% de la población mundial^[Wilson et al, 2005]. La RA sola o asociada al asma cubre más del 80% de las enfermedades alérgicas. Las alergias tienen una influencia genética y un mecanismo fisiopatológico en común de hipersensibilidad Tipo I^[Dhami et al, 2017]. Para reducir los costos y mejorar la calidad de vida se han propuesto iniciativas mundiales como ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) y GINA (Global Initiative for Asthma), las cuales proponen las clasificaciones y el manejo farmacológico de la RA y Asma^[Ivankevich et al, 2019]. La inmunoterapia con alérgenos (ITA) es uno de los tratamientos más eficaces para ambas enfermedades, la cual puede modificar la historia natural de las enfermedades alérgicas, induciendo cambios en la respuesta inmunológica como por ejemplo el aumento en la función de clones de linfocitos T cooperadores de tipo 1 (TH1) y la inhibición de la actividad de los linfocitos T cooperadores de tipo 2 (TH2)^[Chirumbolo, 2014]

La ITA se ha utilizado para tratar enfermedades alérgicas desde principios del siglo XX^[Norman & Lichtenstein, 1978]. A pesar de numerosos ensayos clínicos y meta-análisis que demuestran la eficacia de la ITA, esta sigue estando subutilizada y se estima que se utiliza en menos del 10% de los pacientes con rinitis alérgica o asma en todo el mundo, además, existen grandes diferencias entre regiones, que no solo se deben al nivel socioeconómico. Prácticamente no existe controversia sobre el uso de ITA en el tratamiento de la rinitis alérgica y el asma alérgica. La ITA es el único tratamiento que puede cambiar el curso de una enfermedad alérgica previniendo el desarrollo de asma y nuevas sensibilizaciones a alérgenos e induciendo tolerancia inmunológica específica de alérgenos^[Jutel et al, 2015]. Se están desarrollando continuamente estrategias de ITA más seguras y eficaces tanto mediante la elaboración de nuevas preparaciones de alérgenos y adyuvantes como vías alternativas y esquemas de administración^{[Creticos, 2014] [Frazier et al, 2014]}

PRINCIPALES ENFERMEDADES ALÉRGICAS

Rinitis Alérgica

El término rinitis define el proceso inflamatorio de la mucosa nasal caracterizado por los

siguientes síntomas clínicos: rinorrea anterior o posterior, estornudos, taponamiento o congestión nasal y/o prurito de la nariz. Estos síntomas deben manifestarse durante dos o más días consecutivos y más de una hora la mayoría de los días. La rinitis es un síndrome que engloba diversos fenotipos. Su prevalencia es la más alta de todas las enfermedades, estimándose que el 100 % de la población (niños y adultos) sufre de 1 a 10 episodios al año de rinitis infecciosa^[Gema 2021].

La rinitis alérgica (RA) con o sin conjuntivitis, es una de las enfermedades alérgicas más prevalentes, afecta alrededor de una quinta parte de la población general^[Roberts et al, 2018]. Es un importante problema de salud debido a su elevada prevalencia y a su impacto en la calidad de vida, desempeño escolar y productividad laboral^[Brozek et al, 2016]. La RA es la más prevalente de todas las enfermedades crónicas, afectando a un 22-41 % de la población europea y a un 12.6 % de los niños de 0 a 18 años^{[Gema 2021] [Dhami et al, 2017]}.

La RA es un proceso inmunológico inflamatorio crónico de la mucosa nasal mediado por IgE, tras el contacto con alérgenos ambientales, de forma típica, y que se caracteriza por la presencia de células inflamatorias dentro de la mucosa y la submucosa nasal, que provoca un conjunto de síntomas que incluyen obstrucción/congestión nasal, prurito nasal y ocular, estornudos en salva y rinorrea hialina^{[Gema 2021] [Emeryk et al, 2019]}.

Los síntomas están relacionados con la exposición al alérgeno causante, así como con desencadenantes inespecíficos como humo, polvo, infecciones virales, olores fuertes y aire frío. Los síntomas de la RA pueden estar asociados con síntomas de sinusitis, problemas de audición y asma^[Brozek et al, 2010].

La rinoconjuntivitis alérgica, es un trastorno alérgico de la nariz y los ojos, que produce una inflamación crónica, principalmente eosinofílica, de la mucosa nasal y la conjuntiva. Los estudios epidemiológicos son consistentes en demostrar que el asma y la RA coexisten en el mismo paciente^{[Brozek et al, 2016] [Brozek et al, 2010]}.

Clasificación

La RA puede clasificarse de varias maneras en función del criterio que se utilice.

1. Según el tipo de alérgenos desencadenante
 - a. Estacional, participación de alérgenos extradomiciliarios como pólenes y esporas de hongos
 - b. Perenne, participación de alérgenos intradomiciliarios como los ácaros del polvo, insectos, epitelios de animales u otras esporas de hongo

2. Por el tiempo de presentación:

- a. Intermitente,
- b. Persistente (síntomas presentes más de 4 días a la semana y más de 4 semanas consecutivas).

Esta última clasificación ha sido validada y se ha demostrado que refleja mejor la realidad clínica de los pacientes^[Gema 2021].

La gravedad de la RA se evalúa en función del impacto sobre la calidad de vida (alteración del sueño, afectación de las actividades cotidianas, de ocio y/o deportivas, afectación de las tareas escolares o laborales, y la consideración de los síntomas como molestos), diferenciándose en leve (ninguno afectado) moderada (de uno a tres) o grave (todos afectados). Esta clasificación ha sido validada en niños y adultos, con y sin tratamiento^{[Gema 2021] [Dhami et al, 2017]}.

Diagnóstico

El diagnóstico es fundamentalmente clínico, a partir de su presentación típica^[Dhami et al, 2017]. Los síntomas incluyen: prurito nasal, estornudos, descarga nasal acuosa y congestión nasal. Por lo general hay síntomas oculares asociados, como lagrimeo, eritema conjuntival y prurito ocular, aunque los síntomas no permiten determinar su causa, su fisiopatogenia, ni el fenotipo específico de rinitis, por lo que, en los casos de intensidad moderada a grave, son necesarias pruebas complementarias para el diagnóstico etiológico. El primer paso para el diagnóstico etiológico es determinar si es infecciosa, en caso de que se corrobore que no es infecciosa, se considerarán dos posibles etiologías: Alérgica y no Alérgica. La historia familiar de alergia, la estacionalidad de los síntomas, la coincidencia de síntomas oculares y nasales y su relación con la exposición a aeroalérgenos, son datos clínicos con un alto valor predictivo en el diagnóstico de sospecha de la RA, en este caso la prueba complementaria mas eficiente para el diagnóstico son las pruebas de alergia, mediante el método de prick o IgE sérica específica para aeroalérgenos. Otras pruebas complementarias que pueden ser útiles para el estudio de la función nasal son la valoración objetiva de la obstrucción, mediante la rinometría acústica, rinomanometría anterior activa, medición del flujo máximo inspiratorio nasal. Los síntomas de la exposición a uno o mas aeroalérgenos apoyados por la evidencia de la sensibilización IgE específica de alérgenos relevantes confirma en el diagnóstico^{[Gema 2021] [Emeryk et al, 2019]}.

Diagnóstico diferencial

Rinitis alérgica:

Síntomas: Prurito nasal, Estornudos y descarga acuosa con la exposición al alérgeno responsable

Conjuntivitis comúnmente asociada con los síntomas de rinitis

Prueba cutánea positiva o IgE sérica específica al alérgeno relevante

Rinitis Infecciosa:

Usualmente secundaria a una infección viral y en menor proporción bacteriana

La conjuntivitis puede no estar asociada con síntomas de rinitis

Rinitis no alérgica no infecciosa

Estructural

Neurogénica

Hormonal

Inducida por medicamentos

Irritativa

Ocupacional

Reactiva

Atrófica

Idiopática

Otras

Diferentes forma de rinitis pueden co-existir y pueden alterar la presentación clínica y prevenir una optima respuesta al tratamiento

Asma

El asma es un serio problema de salud global que afecta a todos los grupos de edad, su prevalencia se está incrementando en muchos países, afectando especialmente a los niños, a nivel mundial se estima una afectación de 300 millones de personas y se estima que para el 2025 unos 100 millones mas de personas estarán afectados ^[Dhami et al, 2017] ^[Pawankar, 2014], aproximadamente 250,000 personas mueren prematuramente al año por asma ^[Barranco et al, 2012]. El asma se define como una enfermedad heterogénea, usualmente caracterizada por la inflamación crónica de las vías aéreas, ^[GINA, 2021] condicionada en parte por factores genéticos, ^[Gema, 2021] en la que están implicados una gran variedad de células y elementos celulares mediados por mecanismos inmunológicos ^[Jutel et al, 2015], que cursa con hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable al flujo aéreo, total o

parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente [Gema, 2021].

Según un estudio del Global Burden of Disease 2015, la prevalencia del asma ha aumentado, en todo el mundo, desde 1990 a 2015 en un 12,6 %. Por el contrario, la tasa de mortalidad estandarizada por edad ha disminuido casi un 59 % en ese mismo periodo. Este aumento de prevalencia afecta sobre todo a personas de mediana edad y a mujeres, y puede explicarse por un aumento del asma alérgica, con estabilización de la no alérgica [Gema, 2021]. El asma afecta entre 1-18% de la población [GINA, 2021], puede presentarse a cualquier edad, sin embargo los menores de 9 años son los mas afectados, en una relación de niños/niñas de 2:1. En la adolescencia la frecuencia es similar en ambos sexos y en la edad adulta la proporción se invierte, siendo las mujeres las mas afectadas con una relación 2:1 [Douglas & O'Hehir, 2006]. Esta enfermedad alérgica es la más frecuente en la infancia con un 70 % de prevalencia en relación con la población adulta, principalmente en hombres. Iniciando los síntomas en los primeros 3 años de vida, con un 80% antes de los 4 años, 1.6% entre los 4-8 años, y de 3 a 6% en los primeros 6 meses de vida [GINA, 2021]. En México la prevalencia en niños menores de 6 años es del 15% y del 10.4% a los 11 años. Oscilando en adultos entre 3,5, y del 5% en todo el país. Ocupa el sexto lugar de las enfermedades infantiles de acuerdo con la OMS [Ivancevich et al, 2019].

Los síntomas se presentan como episodios recurrentes de sibilancias, tos, disnea, respiración entrecortada y opresión en el torácica, inducidos por la exposición a un alérgeno [Jutel et al, 2015] que varía en el tiempo, junto con una limitación variable de la expiración, está usualmente asociada con hiperrespuesta e inflamación de la vía aérea, estas variaciones son generalmente exacerbadas por varios factores, como el ejercicio, exposición alérgica o irritantes ambientales, cambios en el clima o infecciones respiratorias virales. El diagnóstico está basado en la historia clínica y en la evidencia en la limitación variable del flujo espiratorio, mediante pruebas de reversibilidad con el uso de broncodilatadores [Custovic et al, 2013]. El diagnóstico se considera definitivo cuando hay episodios recurrentes de broncoespasmo, sibilancias, disnea, hipersecreción de moco y disminución del volumen de espiración forzada en el 1er segundo (FEV1).

El asma es la enfermedad crónica mas prevalente en niños de países industrializados [Bacharier et al, 2008]. Se han descrito varios fenotipos que definen mecanismos patogénicos intrínsecamente distintos. La fenotipificación del asma podría eventualmente conducir a un manejo individualizado, incluida la selección de pacientes asmáticos que respondan

mejor a la ITA. La inflamación afecta a toda la vía respiratoria, incluida la mucosa nasal, y está presente aun cuando los síntomas son episódicos. Sin embargo, la relación entre la gravedad del asma y la intensidad de la inflamación no se ha establecido de forma consistente. La inflamación afecta a toda la vía respiratoria, incluida la mucosa nasal, y está presente aun cuando los síntomas son episódicos. Sin embargo, la relación entre la gravedad del asma y la intensidad de la inflamación no se ha establecido de forma consistente [Gema, 2021]. Las terapias actuales para el asma pueden controlar eficazmente los síntomas y el proceso inflamatorio en curso, pero no afectan la respuesta inmune desregulada subyacente. Por lo tanto, son muy limitadas para controlar la progresión de la enfermedad. [Jutel et al, 2015].

Múltiples estudios epidemiológicos, fisiopatológicos y terapéuticos han demostrado la asociación entre la rinitis y asma. No se conocen con exactitud los factores que determinan que algunos pacientes con RA desarrollen asma, aunque es conocido que tanto la RA como la RNA son un factor de riesgo para padecer asma. Según algunos estudios, la asociación con asma sería mayor en los casos con una RA más grave y duradera, en los que presentan un mayor número de sensibilizaciones, valores más elevados de IgE específica y cuando existen diversas enfermedades alérgicas asociadas (rinitis, conjuntivitis, dermatitis). Padecer rinitis agrava el asma, empeora su control y sus síntomas [Gema, 2021].

Factores de riesgo

Deben distinguirse los factores asociados a la aparición de síndrome asmático de aquellos que son desencadenantes de síntomas o de agudizaciones de asma [Custovic et al, 2013]. Respecto de los factores asociados a la aparición de asma, se muestran los más estudiados o con mayor grado de asociación. Muchos de los factores relacionados con el huésped son perinatales, mientras que los factores ambientales son muy variables y pueden actuar a diferentes edades del paciente.

1. Factores del Huésped
 - a. Atopia
 - b. Menarquia temprana
 - c. Obesidad
 - d. Hiperrespuesta bronquial
 - e. Rinitis
2. Factores perinatales

- a. Edad de la madre
 - b. Pre eclampsia
 - c. Prematuro
 - d. Cesárea
 - e. Ictericia neonatal,
 - f. lactancia,
 - g. Consumo de tabaco durante la gestación
 - h. Dieta de la madre,
 - i. Dieta del lactante
 - j. Función pulmonar del neonato
3. Factores ambientales
- a. Aeroalérgenos
 - b. Alérgenos laborales
 - c. Infecciones respiratorias
 - d. Tabaco
 - e. Contaminación ambiental
4. Fármacos
- a. Paracetamol
 - b. Antiácidos
 - c. Antibióticos
 - d. Terapia hormonal sustitutiva ^[Gema, 2021]

Fenotipos del asma ^[GINA, 2021]

El asma es una enfermedad heterogénea con diferentes procesos mórbidos subyacentes, el reconocimiento de estos diferentes procesos es lo que se ha llamado fenotipos del asma. Muchos fenotipos se han identificado, siendo los mas comunes:

1. Asma alérgica: es el fenotipo mas fácilmente identificado, el cual generalmente empieza en la infancia y se asocia con una historia familiar o personal de enfermedades alérgicas como por ejemplo eccema, rinitis alérgica o alergia a medicamentos o alimentos. El análisis del esputo inducido revela inflamación eosinofílica de la vía aérea. Estos pacientes generalmente responde bien al uso de corticoesteroides inhalados.
2. Asma no alérgica: Algunos pacientes tienen asma que no se asocia con alergia, el perfil celular del esputo de estos pacientes puede ser neutrofílico, eosinofílico o

- contener pocas células inflamatorias (paucigranulocítico), generalmente estos paciente responde poco a los esteroides inhalados
3. Asma de inicio en la edad adulta: Algunos adultos, particularmente mujeres, presenta asma por primera vez en la edad adulta, no son alérgicos y requieren altas dosis de esteroides inhalados y con cierta frecuencia son refractarios a estos tratamientos
 4. Asma con limitación persistente al flujo de aire: Algunos pacientes que han tenido asma mal controlada por largo tiempo, desarrollan remodelación de la vía aérea, que conlleva a una limitación del flujo de aire, el cual puede ser persistente o parcialmente reversible
 5. Asma con obesidad: Algunos pacientes obesos con asma tienen predominantemente síntomas respiratorios y una mínima participación eosinofílica en la inflamación de la vía aérea

Asma alérgica

Dentro del subgrupo de asma alérgica, la fisiopatología es muy compleja e incluye varias variantes de la enfermedad ^[Jutel et al, 2015], se asocia a un aumento de los valores séricos de inmunoglobulina E (IgE), una clase específica de anticuerpos que, además de estar involucrados en las respuestas inmunitarias de los mamíferos frente a los parásitos, desempeñan también un importante papel en la hipersensibilidad alérgica ^[Guerra & Martínez, 2011].

El asma alérgica se caracteriza por niveles séricos elevados de IgE específica para alérgenos medio-ambientales. La IgE juega un rol preponderante en las reacciones de hipersensibilidad de tipo I, uniéndose a través del dominio C Σ 3 de su fragmento Fc a los receptores de alta afinidad (Fc Σ RI) de mastocitos y basófilos. En los pacientes asmáticos existe una estrecha relación entre los niveles séricos de IgE y la expresión de Fc Σ RI sobre los precursores de células dendríticas (pDC1 y pDC2). La unión de la IgE a los receptores Fc Σ RI de las DC2 se asocia con mayor captación de alérgenos y un incremento en el resultado de la respuesta inmune ^[Kay, 2001].

El esquema tradicional de la patogenia del asma es una combinación de predominio celular TH2 con menor respuesta TH1. La consecuencia es el exceso de mediadores producidos por las células TH2, tales como IL-4, IL-5 e IL-13, con disminución de la producción de IFN-gamma e IL-12 por parte de los linfocitos TH1. Otras células T CD4+

reguladoras serían capaces de controlar la orientación final de la respuesta inmune adaptativa de los linfocitos Th. En modelos animales y de experimentación, el sistema Th2 promueve la producción de IgE, la eosinofilia tisular y la HRB. De tal manera, el asma en humanos quedó atada a dicha hipótesis por la atopía, el aumento de IgE y la relación genética entre receptores de IgE y receptor de IL-4, junto a la característica inflamación asmática eosinofílica.. [Colodenco et al, 2006]

Poblaciones linfocitarias

Analizando biopsias bronquiales de sujetos con asma se observó que las exacerbaciones se asociaban principalmente con la presencia de células CD4+ y CD8+, población esta última habitualmente vinculada con la respuesta antiviral. Otros estudios confirmaron que la acumulación de células CD8+ en la vía aérea se asocia con mayor gravedad del asma. Estas células CD8+ antivirales pueden rotar hacia la producción de IL-5. Además, en infecciones por rinovirus se halló que tanto los sujetos con ataque de asma como los no asmáticos tenían aumento de la molécula quimiotáctica para eosinófilos (RANTES), proteína-1 inflamatoria del macrófago y aumento de IL-10, lo que explica la supresión del influjo de eosinófilos con neutrofilia en algunos ataques de asma. El progreso y perpetuación de la inflamación en el asma podría estar relacionado con una falla en los mecanismos de muerte celular programada (apoptosis) de los linfocitos T de memoria (CD45RO+). El porcentaje de estas células que se encuentran en apoptosis es significativamente menor en los casos de asma fatal, tanto en sangre como en el intersticio y grandes bronquios, de tal manera que se prolongaría la vida activa de los efectores de la memoria celular. [Colodenco et al, 2006]

Células inflamatorias

El infiltrado eosinofílico y la presencia de mastocitos constituyen características distintivas de la anatomía patológica del asma.

Mastocitos. En biopsias transbronquiales se ha podido observar un aumento de mastocitos en las regiones distales del pulmón, en comparación con la vía aérea central. En asma grave, el subtipo de mastocitos positivo para quimasa correlacionó con mejor función pulmonar, sugiriendo que estas células podrían desempeñar un papel principal en la modulación de la gravedad del asma.

Eosinófilos. La eosinofilia persistente en esputo inducido, lavado broncoalveolar (BAL) o

biopsia bronquial es más prevalente en asma tardía y se asocia con más obstrucción bronquial, peor FEV1, mayores niveles de leucotrienos en orina y mayor probabilidad de asma casi fatal. En cuanto a los mediadores se destacan la participación de la IL-5 y la elevación de la gelatinasa b o MMP-9 activa en el esputo. La ausencia de eosinófilos no siempre significa neutrofilia; ambos tipos celulares pueden coexistir.

Neutrófilos. El fenotipo con neutrofilia podría corresponder a inflamación remanente u otra enfermedad con bronquiolitis; la citocina líder es la IL-8, que genera la acumulación de neutrófilos, y el mediador es la elastasa del neutrófilo. La MMP-9 también está muy aumentada, pero bloqueada, y forma complejos con un inhibidor tisular de gelatinasa el TIMP-1. Investigadores locales encontraron mayor concentración de LTE4 en el subgrupo con mayor porcentaje de neutrófilos en el esputo.

Daño epitelial

El epitelio inicia la respuesta a sustancias inhaladas secretando citocinas como *Thymic Stromal Lymphopoietin* (TSLP), IL-33 y IL-25, que son cruciales para la activación del sistema inmunitario innato tipo 2. Una vez activadas las células linfoides innatas de tipo 2, secretan citocinas proinflamatorias tipo 2 como la IL-4, IL-5 y la IL-13, que asumen el rol de iniciar y mantener la respuesta T2. Por otro lado, las células dendríticas promueven el desarrollo de linfocitos *T-helper* (Th2) con secreciones de citocinas tipo 2 anteriormente descritas. Estudios recientes muestran que no todos los pacientes desarrollan la inflamación Th2, sino que también hay otras moléculas como la IL-17 y el IF- γ , que intervendrían en la denominada asma Th2 bajo.^[Gema, 2021]

Tanto los virus como los alérgenos producen daño epitelial que participa de los cambios estructurales de la vía respiratoria asmática a través de metalo-proteinasas, proteínas catiónicas y enzimas. Luego sobreviene la reparación con proliferación, migración celular, en tanto que el epitelio produce varios factores de crecimiento que activan músculo liso y fibroblastos. Esta cooperación intercelular llevó a algunos autores a postular que la remodelación se debe a la reactivación de la unidad trófica mesénquima-epitelio (UTME) responsable de la formación embrionaria de la vía respiratoria.^[Colodenco et al, 2006]

Los pacientes con asma pueden presentar un fenómeno, denominado remodelación de las vías respiratorias, que incluye: engrosamiento de la capa reticular de la membrana basal, fibrosis subepitelial, hipertrofia e hiperplasia de la musculatura lisa bronquial, proliferación y dilatación de los vasos, hiperplasia de las glándulas mucosas e hipersecreción de moco, que se asocia a una progresiva pérdida de la función pulmonar.

Algunos de estos procesos se relacionan con la gravedad de la enfermedad y pueden conducir a una obstrucción bronquial en ocasiones irreversible. Estos cambios pueden ser consecuencia de una respuesta reparadora a la inflamación crónica o pueden aparecer independientemente del proceso inflamatorio.^[Gema, 2021]

Diagnóstico

El diagnóstico está basado en la identificación de los patrones característicos de los síntomas respiratorios como sibilancias (el más característico), disnea, opresión torácica y tos) que son habitualmente variables en tiempo e intensidad, de predominio nocturno o de madrugada, provocados por diferentes desencadenantes como infecciones víricas, alérgenos, humo de tabaco, ejercicio, emociones, etc y en la limitación variable del flujo espiratorio, esta última se realiza a través de una espirometría sin broncodilatador y posteriormente con broncodilatador ^{[GINA, 2021] [Gema, 2021]}.

Las siguientes características son típicas de asma y si están presentes incrementan la probabilidad de hacer un diagnóstico de asma:

1. Los pacientes (especialmente adultos) experimentan mas de un síntoma característico
2. Los síntomas generalmente empeoran en la noche o en las primeras horas de la mañana
3. Los síntomas varían en el tiempo y en intensidad
4. Los síntomas son disparados por infecciones virales (gripa), ejercicio, exposición alérgica, cambios en el clima o irritantes ambientales ^[GINA, 2021]

El diagnóstico de asma se establece cuando en un paciente con síntomas de sospecha de la enfermedad una prueba de función pulmonar (preferiblemente la espirometría) demuestra de forma objetiva una alteración compatible. Las principales alteraciones funcionales del asma son la obstrucción del flujo aéreo, la reversibilidad, la variabilidad y la hiperrespuesta bronquial. La espirometría es la prueba diagnóstica de primera elección. Los principales parámetros para determinar son el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) y la capacidad vital forzada (FVC); sus valores de referencia deben adecuarse a la edad y etnia/raza de cada paciente^[Gema, 2021].

Las pruebas de función pulmonar deben de ser llevada a cabo por personal capacitado y en equipos (espirómetro) calibrados, el volumen espiratorio forzado en el primer segundo

(FEV₁) se encuentra disminuido para el valor de referencia del grupo etario y género en cuestión^[GINA, 2021]. La obstrucción se define como un cociente FEV₁/FVC por debajo del límite inferior de los valores de referencia, que arbitrariamente se ha situado en 0.7. No obstante, este criterio puede originar una sobreestimación de la obstrucción en personas de edad avanzada. Por ello se recomienda utilizar los valores de referencia internacionales, adecuados para todas las edades y permiten expresar los resultados como desviaciones de la media (Z-Score), estableciendo el límite inferior de la normalidad (LIN) en -1.64. Un FEV₁ reducido confirma la obstrucción, ayuda a establecer su gravedad e indica un mayor riesgo de exacerbaciones. Por otro lado, muchos enfermos con asma pueden presentar una espirometría con valores en el margen de referencia o incluso con un patrón no obstructivo (restrictivo) por atrapamiento aéreo^[Gema, 2021].

Para la prueba de broncodilatación, se recomienda administrar 2 a 4 inhalaciones sucesivas de 100 µg de salbutamol (200-400 mcg), o su equivalente, mediante un inhalador presurizado con cámara espaciadora y repetir la espirometría a los 15 minutos. Posterior a la aplicación del broncodilatador de acción corta, se considera como respuesta positiva (o broncodilatación significativa) a un aumento del FEV $\geq 12\%$ y ≥ 200 ml respecto al valor inicial^{[Gema, 2021] [GINA, 2021]}.

La iniciativa mundial para el diagnóstico y manejo del asma GINA (Global Initiative for Asthma) clasifica esta enfermedad de acuerdo a la duración y intensidad de los síntomas en 3 grandes bloques que son:

- 1) Asma leve
- 2) Asma Moderada
- 3) Asma severa^[Gina, 2021].

Para alcanzar el control, las guías actuales proponen tratamientos de intensidad y carácter diferente de acuerdo con la gravedad de la enfermedad. La gravedad de la enfermedad es una condición inherente a la misma y resulta de una combinación compleja, y no totalmente comprendida, de factores genotípicos y ambientales. Siguiendo los lineamiento de las guías, los resultados del tratamiento óptimo pueden ser los siguientes:^[Colodenco et al, 2006]

- 1) Asma controlada
- 2) Asma no controlada

Para determinar el control de la enfermedad, se debe de emplear el cuestionario del

control del asma (ACQ) y prueba de control del asma (ATC) [Gina, 2021].

Pruebas cutáneas (prick test)

Las pruebas cutáneas por punción epicutánea (PC) o pruebas de prick (*prick* test en la literatura anglosajona) son un método mínimamente invasivo con resultados de rápida disponibilidad y alta reproducibilidad (cuando se realizan por personal entrenado) para confirmar sensibilización por IgE específica ligada a los receptores celulares de la superficie de los mastocitos *in vivo*. Se ha considera que tienen aproximadamente 90 % de sensibilidad y especificidad y buena correlación con pruebas de reto nasales y bronquiales. Se realizan aplicando una pequeña cantidad de extracto alérgico sobre la piel de los antebrazos o de la espalda del paciente. Mediante una punción epicutánea con una aguja fina que atraviesa la gota hasta la parte superficial de la piel, se logra la penetración de pequeñas cantidades de extracto alérgico, justo debajo de la epidermis. Si existen células cebadas sensibilizadas con IgE específica, la penetración del alérgeno provocará la liberación de histamina, resultando en una respuesta cutánea con erupción y eritema, que se mide entre los 15 a 20 minutos. Se recomiendan las PC como la herramienta diagnóstica de primera línea para identificar sensibilización alérgica mediada por IgE en pacientes con rinoconjuntivitis y asma alérgicas, alergia a alimentos con sospecha de reacción tipo I y dermatitis atópica asociada con sensibilización por alimentos o aeroalérgenos y se sugiere en la hipersensibilidad a medicamentos. Las PC se han utilizado también en algunos casos de urticaria o angioedema agudo (sobre todo con sensibilidad a alimentos), aunque su utilidad en estos casos es controversial (las guías europeas no las recomiendan, a diferencia de la guía norteamericana). [Larenas-Linnemann et al, 2019]

Las PC son seguras y solo en raras ocasiones pueden ocasionar reacciones alérgicas sistémicas (por ejemplo, rinorrea y rara vez anafilaxia), por lo que se recomienda contar con médicos entrenados y equipo de emergencia en el lugar donde son realizadas. Las reacciones graves usualmente son inmediatas o tempranas, por lo que se recomienda indicar al paciente esperar por lo menos 30 minutos en el centro sanitario después las pruebas. El riesgo incrementa cuando se hacen pruebas cutáneas para látex, medicamentos o alimentos y es mucho menor con extractos de aeroalérgenos. [Larenas-Linnemann et al, 2019]

Para realizar la PC, la enfermedad alérgica debe estar clínicamente controlada (por

ejemplo, asma sin síntomas actuales). Se recomienda utilizar medidas objetivas previas al procedimiento para establecer el grado de estabilización del cuadro alérgico del paciente y como valor basal en caso de presentar una reacción sistémica durante o después de las pruebas cutáneas. Estas medidas incluyen oximetría de pulso, presión arterial y, en asma, espirometría o flujo espiratorio pico. [Larenas-Linnemann et al, 2019] [Douglas & O'Hehir, 2006]

Los resultados de las pruebas cutáneas pueden tener variaciones dependiendo de la técnica de aplicación, la habilidad del personal aplicador, el dispositivo utilizado, la calidad de los extractos alérgicos y la forma de registrar e interpretar los resultados, para cuya consistencia y con habilidad es imperativo que el personal que aplique las pruebas esté adecuadamente capacitado y sea monitorizado por el especialista, y de preferencia haber aprobado una prueba de pro eficiencia. Si bien para hacer las PC pueden utilizarse diferentes dispositivos, se recomiendan evitar los dispositivos que produzcan una pápula de 3 mm o menos en el control negativo, o interpretar sus resultados con cautela ante el riesgo de resultados falsos-positivos. Es preferible utilizar una lanceta especial con una punta de metal de longitud de 1 mm, dado el menor traumatismo y la mejor reproducibilidad comparada con las PC realizadas con lancetas de sangrado. Existen aplicadores con puntas múltiples que permiten varias determinaciones simultáneas en una misma aplicación. La elección del dispositivo depende de su disponibilidad, facilidad de uso, seguridad, confort para el paciente, costo y preferencia o experiencia del médico. [Larenas-Linnemann et al, 2019]

La lectura de los resultados de las PC se hace entre los 15 y 20 minutos siguientes, midiendo el promedio del tamaño de la roncha y del eritema y reportándolos en milímetros. Toda PC debe incluir un control negativo (usualmente glicerina a 50 % o solución fisiológica con fenol a 4 %) y positivo (fosfato de histamina a 0.1 %); el control positivo sirve para evitar pruebas falsas-negativas y es de utilidad si no se producen pápulas por cualquiera de los extractos alérgicos. Para considerar un resultado positivo, la pápula resultante de la punción del extracto alérgico debe ser por lo menos 3 mm superior al diámetro mayor de la roncha del control negativo. A mayor reacción cutánea en una PC, habrá mayor probabilidad de que ese alérgeno tenga relevancia clínica. No obstante, no es posible predecir la gravedad de una reacción alérgica con base en los resultados de la PC. La formación de seudópodos siempre es indicador de reacción positiva. [Larenas-Linnemann et al, 2019] [Douglas & O'Hehir, 2006]

Una PC se considera negativa cuando no se producen ronchas con diámetro mayor o

igual a 3 mm por encima del control negativo con alguno de los extractos alérgicos, excepto el control positivo. La prueba no se considerará válida cuando los extractos de alérgenos o el control positivo no generen una pápula [Larenas-Linnemann et al, 2019].

Es importante mencionar que la falta de reactividad cutánea no siempre significa que la alergia esté descartada; ante duda diagnóstica razonable se podrán indicar otros métodos complementarios de diagnóstico, sin olvidar la premisa de que el criterio clínico siempre regirá por encima de todo [Larenas-Linnemann et al, 2019].

No existen contraindicaciones absolutas para su realización, pero debe desaconsejarse en los siguientes casos:

- 1) Afección importante de la piel en el área de la prueba (eccema o urticaria activa, dermatografismo, etcétera) por el riesgo de obtener un resultado falso positivo
- 2) Antecedente de reacción grave previa a un PC
- 3) Estado general alterado o muy debilitado o situación clínica inestable (por la posibilidad de presentar una reacción grave)
- 4) Sospecha de riesgo alto de reacción sistémica grave o con antecedente de anafilaxia reciente (hasta 4 a 6 semanas previas); en este último caso, además, se recomienda evitar hacer pruebas cutáneas ya que puede producirse un resultado falso-negativo
- 5) Consumo reciente o actual de medicamentos que afecten el resultado de la PC especialmente antihistamínicos y corticoides tópicos, por lo que estos deben suspenderse entre 4 y 15 días antes de realizar la prueba
- 6) Asma inestable o descontrolada
- 7) Tratamiento con betabloqueadores, los cuales constituyen una contraindicación relativa, considerando su potencial para afectar farmacodinámicamente la respuesta a la adrenalina, en caso de requerirse
- 8) Embarazo, contraindicación relativa, considerando la posibilidad remota de inducir una reacción alérgica sistémica que pudiese inducir contracciones uterinas o requerir adrenalina (que podría provocar constricción de la arteria umbilical) [Larenas-Linnemann et al, 2019] [Bercedo Sanz et al, 2017]

Las PC son seguras y solo en raras ocasiones pueden ocasionar reacciones alérgicas sistémicas (por ejemplo, rinorrea y rara vez anafilaxia) [Larenas-Linnemann et al, 2019]. No hay descritas en la literatura reacciones mortales originadas por esta prueba y las reacciones sistémicas son muy infrecuentes. Estudios retrospectivos con series

amplias, sitúan la probabilidad de reacción tras PC con aeroalérgenos entre un 0,01-0,02%, ninguna de ellas severa. En una serie pediátrica todas las reacciones aparecieron tras la realización de PC con alimentos frescos, en lactantes menores de 6 meses con antecedentes personales de eczema atópico y antecedentes familiares de alergia. Todos los casos descritos se resolvieron en menos de 1 hora con medidas de reanimación^[Bercedo Sanz et al, 2017].

Indicaciones

- 1) El estudio de los pacientes con asma de cualquier intensidad o cuando existe discordancia entre la clínica y el resultado de una cuantificación inicial de IgE específica.
- 2) El estudio de todos los casos de rinitis y conjuntivitis alérgica perenne y aquellos casos de rinitis y conjuntivitis alérgicas estacional resistentes al tratamiento, o asociadas a asma polínico o a alergia alimentaria.
- 3) Identificación de aquellos alérgenos alimentarios asociados a dermatitis atópica moderada y severa en lactantes y preescolares sobre todo menores de 3 años

Resumen de la técnica

- 1) Preparación previa:
 - a. Informar a la familia y al niño
 - b. Realizar en consulta programada
 - c. Preparar todo el material necesario
 - d. Disponer de equipo de reanimación
- 2) Realizar la técnica:
 - a. Limpiar la piel de cara anterior del antebrazo con alcohol y dejar secar por evaporación
 - b. Identificar la zona de piel donde se colocará cada alérgeno
 - c. Depositar las gotas con los extractos de manera ordenada y separada por unos 3 cm, empezando por el control negativo y terminando con el control positivo (histamina)
 - d. Puncionar la piel atravesando cada gota con una lanceta estandarizada para PC, de manera perpendicular a la piel, sin inducir sangrado
 - e. Retirar 1-3 minutos después los restos del extracto por absorción, sin fricción

- f. Leer el resultado a los 15-20 minutos, midiendo con una regla milimetrada el habón y expresando el resultado del diámetro mayor y su perpendicular, en milímetros
- g. Registrar el resultado

La presencia de un habón de tamaño superior a 3 mm, con respecto al control negativo indica sensibilización a dicho alérgeno, pero hay que correlacionar el resultado con la historia clínica para interpretar correctamente su relación con la sintomatología. La batería habitual debe incluir ácaros, pólenes y/o mezclas de pólenes de gramíneas, árboles y malezas, variables en función de la localización geográfica, epitelios de perro y gato, cucarachas y hongos. La selección de alérgenos dependerá en cada caso de los datos aportados por la historia clínica y el mapa alérgico de la zona. Por su elevada sensibilidad y especificidad, sencillez de realización, amplio perfil de seguridad, inmediatez en los resultados y bajo coste es considerada la prueba de elección en el diagnóstico de la atopía [Bercedo Sanz et al, 2017] [Douglas & O'Hehir, 2006]

Inmunoglobulina E específica (IgE específica)

La determinación cuantitativa del nivel de IgE específica frente a distintos alérgenos se considera método de referencia en el diagnóstico de la alergia, por su elevada sensibilidad y especificidad y porque permite cuantificar la respuesta y conocer el grado de sensibilización según el nivel de anticuerpos. El resultado está estandarizado y sometido a controles de calidad. La técnica habitualmente utilizada es el sistema CAP®, basado en un fluoroenzimoinmunoensayo (FEIA), que es más sensible que el RAST (Radioalergoadsorción) y es capaz de detectar niveles muy bajos de IgE específica sérica. Los resultados se pueden expresar en clases (de 0 a 6) o en KU/L, dependiendo del nivel de anticuerpos detectado aunque en la actualidad se tiende a indicar sólo el nivel de anticuerpos en KU/L. El resultado es positivo si detectan valores superiores a 0.35 KU/L de IgE específica. Por encima de 3.5 KU/L se consideran niveles altos de sensibilización. [Bercedo Sanz et al, 2017] [Douglas & O'Hehir, 2006]

Aun cuando la determinación de IgE sérica específica para alérgenos *in vitro* en sus diferentes variantes son herramientas diagnósticas útiles y novedosas Se recomienda que las PC (cuando son realizadas por personal entrenado, con técnica y extractos adecuados) se consideren como la primera opción para confirmar sensibilización por IgE y para fundamentar la ITA. Las pruebas *in vitro* se pueden realizar como complemento de

las PC y son muy útiles en casos específicos (como síndrome de alergia oral o pesquisa de casos de anafilaxia, o alta sospecha clínica con PC negativas) y son la primera opción diagnóstica cuando exista contraindicación para PC. [Larenas-Linnemann et al, 2019].

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento de la RA son controlar los síntomas y reducir la inflamación. Siempre que sea posible, se puede recomendar evitar los alérgenos. Sin embargo, la evitación eficaz de alérgenos a menudo no es factible. Muchos pacientes dependen de la farmacoterapia, como por ejemplo uso de antihistamínicos orales o tópicos, corticoesteroides intranasales, cromoglicato tópico o antagonistas de los receptores de leucotrienos. Sin embargo, estas terapias no alteran la historia natural de la RA y también pueden inducir efectos secundarios. Además, a pesar de la medicación, un número significativo de pacientes continúa experimentando síntomas que perjudican su calidad de vida. La inmunoterapia (Itx) con alérgenos de administración subcutánea (ItxSC) o sublingual (ItxSL) de los alérgenos responsables de la enfermedad, no solo pueden desensibilizar al paciente, mejorando así los síntomas, si no que también brinda beneficios clínicos a largo plazo, que pueden persistir durante años después de la discontinuación de la Itx^[Elenburg & Blaiss, 2014].

Uno de los componentes más importantes en su patogénesis es el proceso inflamatorio, secundario a una respuesta inmunológica, la cual es inducida por un alérgeno que provoca la acumulación de células inflamatorias (células cebadas, eosinófilos, linfocitos, etc.) y la liberación de sus productos. El centro celular de este proceso implica la participación de linfocitos T CD4+ de memoria que producen citocinas tipo Th2, como la interleucina 4 (IL-4). El tratamiento actual de los pacientes con asma está encaminado a disminuir el proceso inflamatorio. Los glucocorticoides son el tratamiento más efectivo. Debido al adelanto en el conocimiento de los mecanismos moleculares de la alergia, se han identificado algunos blancos que pueden conducir a tratamientos novedosos para tratar las enfermedades alérgicas en el futuro.

INMUNOTERAPIA

Es la administración repetida de alérgenos a intervalos regulares, para modular la respuesta inmunitaria, con el fin de reducir los síntomas y la necesidad de medicación para los síntomas alérgicos y prevenir el desarrollo de nuevas alergias y asma^[Walker et al, 2011]. Esto también se conoce como inmunoterapia con alérgenos específicos (ITA),

desensibilización, hipo sensibilización o vacunas de alergia ^{[Ownby & Allen, 1994] [Bousquet et al, 1984]}
^[Chirumbolo, 2014]. La ITA fue desarrollada por primera vez en el Hospital de Santa María de
Londres a finales del siglo XIX por Noon y Freeman y es el único tratamiento potencial
modificador de la enfermedad para sujetos alérgicos ^{[Joint task, 1996] [Bousquet et al, 1984]}.
Usualmente el paciente recibe un curso de inyecciones, que se inician con dosis muy
bajas del alérgeno y en forma gradual se van incrementando, generalmente estos
incrementos se realizan con inyecciones semanales hasta llegar a la dosis de
mantenimiento y en esta fase las inyecciones se espacian a intervalos de 4 a 6 semanas
por 3 a 5 años ^{[Burks et al, 2013] [Van Metre et al, 1982]}.

La inmunoterapia con alérgenos es una forma eficaz de tratamiento para muchos
pacientes alérgicos, siempre que se hayan sometido a una evaluación de alergia
adecuada. La respuesta esperada a la inmunoterapia con alérgenos es específica de
antígenos y depende de la identificación y selección adecuadas de los alérgenos
componentes sobre la base del historial del paciente y los resultados de las pruebas de
diagnóstico ^{[Burks et al, 2013] [Nelson et al, 1996] [Stewart & Lockey, 1992]} En general los estudios han
demostrado que la ITA es mas efectiva que la farmacoterapia, pero mas costosa <sup>[Dhami et al,
2017]</sup>

Indicaciones

La ITA es eficaz y coste-efectiva en el tratamiento de la RA causada por pólenes y ácaros,
en adultos y en niños. Puede alterar el curso natural de la enfermedad alérgica
respiratoria, disminuyendo la frecuencia de aparición de asma y previniendo nuevas
sensibilizaciones, y es eficaz para tratar conjuntamente los síntomas del asma y la rinitis.
^[Gema, 2021]

La ITx es muy utilizada y ampliamente aceptada para el tratamiento de la rinitis alérgica,
en donde se ha demostrado efectos benéficos en la sintomatología ^[Roberts et al, 2018]. En
relación a la hipersensibilidad del veneno de himenoptera también se acepta su uso <sup>[Nelson
et al, 1996]</sup>, aunque en este caso se requiere de una evaluación mas rigurosa para determinar
que paciente es candidato a recibirla ^[Walker et al, 2011]. El uso de la ITx es una opción al
tratamiento, cuando la alergia participa de manera predominante en la enfermedad y
desarrollo del asma con rinoconjuntivitis alérgica ^[Gina, 2021]. Se debe considerar la
inmunoterapia con aeroalergenos para los pacientes que tienen síntomas de rinitis
alérgica y / o asma después de una exposición natural a los alérgenos y que demuestran

anticuerpos IgE específicos contra los alérgenos relevantes^[Roberts et al, 2018]. La gravedad y la duración de los síntomas también deben considerarse al evaluar la necesidad de inmunoterapia con alérgenos específicos. La gravedad de los síntomas puede definirse mediante parámetros tanto subjetivos como objetivos, por ejemplo el tiempo perdido en el trabajo, las visitas al servicio de urgencias o al consultorio médico y la respuesta a los medicamentos convencionales son indicadores objetivos importantes de gravedad^[Stewart & Lockey, 1992].

Los pacientes con rinitis alérgica que no pueden dormir debido a síntomas o cuyos síntomas diurnos interfieren con su desempeño laboral o escolar deben considerarse candidatos para la inmunoterapia con alérgenos específicos^[Nelson et al, 1996]. También se debe considerar el impacto de los síntomas del paciente en la calidad de vida y la capacidad de respuesta a otras formas de terapia, como la evitación de alérgenos o la medicación. Los efectos adversos inaceptables de los medicamentos también pueden favorecer la decisión de iniciar la inmunoterapia con alérgenos^[Roberts et al, 2018]. Las condiciones médicas coexistentes también deben considerarse en la evaluación de un paciente que puede ser candidato para inmunoterapia con alérgenos. Los pacientes con asma moderada o grave y / o rinitis alérgica requieren un régimen agresivo combinado de evitación de alérgenos, farmacoterapia e inmunoterapia con alérgenos^[Stewart & Lockey, 1992].

Según las directrices sobre rinitis alérgica y su impacto en el asma, la ITA está indicada para el tratamiento de síntomas de RA intermitentes o persistentes de moderados a graves, especialmente en aquellos que no responden bien a la farmacoterapia. Los extractos de alérgenos están disponibles para el polen de hierba, árbol y malezas, ácaros del polvo, moho y epitelio de animales. Los extractos estandarizados deben usarse en la práctica clínica porque la eficacia y seguridad de la AIT depende estrictamente de la calidad del extracto. Las revisiones sistemáticas recientes han demostrado consistentemente que la ITA puede lograr resultados clínicos sustanciales al mejorar los síntomas nasales y oculares y al reducir la necesidad de medicación, también mejora la calidad de vida, previene la progresión de la RA al asma y reduce las nuevas sensibilizaciones. La eficacia clínica persiste después de la interrupción del tratamiento, todos los resultados observados en pacientes con RA conducen a una clara ventaja farmacoeconómica sobre otras terapias.^{[Roberts et al, 2018] [Jutel et al, 2015] [Position Statement, 1997] [Passalacqua & Durham, 2007]}

La ITA está indicada en aquellos pacientes con síntomas moderados a graves, a pesar de

las medidas de evitación y la farmacoterapia, que interfieren con sus actividades diarias habituales o con el sueño. También puede considerarse en casos con RA menos severa, donde el paciente desea beneficiarse de su efecto a largo plazo y un posible efecto modificador e la enfermedad para prevenir el asma. Incluso cuando la ITA es adecuada para un paciente con RA, los médicos deben considerar si existen contraindicaciones absolutas o relativas específicas relacionadas con el paciente, donde el riesgo de la Itx puede superar los beneficios esperados^[Roberts et al, 2018].

La ITA es un tratamiento a largo plazo que permite obtener beneficios sustanciales en los casos de pacientes con alergia respiratoria, tanto en la disminución de la sintomatología como en el uso de medicamentos, hasta el momento es el único tratamiento capaz de modificar la historia natural de las enfermedades alérgicas. La elección del paciente correcto para la prescripción de ITA influirá directamente en la eficacia de esta, así como en la percepción del paciente de sus beneficios; al ser un tratamiento a largo plazo, es crucial identificar el momento adecuado para iniciarla y el paciente idóneo para su uso. La ITA permanece como el único tratamiento causal de numerosas patologías alérgica, por ello es una de las herramientas principales con los cuales cuenta el alergólogo para el manejo de sus pacientes. La guía mexicana de inmunoterapia avala la utilidad de este tratamiento en la rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, asma alérgica, dermatitis atópica y alergia al látex^[Larenas-Linnemann et al, 2019]

Indicaciones para el uso de ITA en niños de 2 a 5 años de edad

Al igual que en los adultos, tanto la ITxSC como ITxSL ha mostrado beneficios en la reducción de síntomas y de medicamentos de pacientes pediátricos con alergia respiratoria, por lo que debe ser considerada su administración en población pediátrica que cuente con indicaciones claras para su uso. La disyuntiva se presenta en los niños muy pequeños, específicamente de dos a cinco años, en quienes la evidencia disponible es limitada y la opinión en las diferentes guías es controversial; la escuela estadounidense y la europea sugieren tanto el uso de ITxSC como de ITxSL en niños menores de cinco años; sin embargo, hacen énfasis en las preocupaciones sobre seguridad en este grupo etario, sobre todo la comunicación deficiente, en las reacciones sistémicas, que podría retrasar el reconocimiento de estas y su manejo temprano. Si bien es importante considerar que precisamente es en estas edades donde los pacientes podrían obtener mayores beneficios del uso temprano de ITA, la mayor parte de los efectos adjudicados a la misma son extrapolaciones de ensayos clínicos realizados en pacientes de mayor edad

o con población mixta, por lo que la decisión de iniciar ITA, en este grupo de edad deberá realizarse con cautela y siempre individualizando cada caso y ponderando los posibles beneficios y riesgos. [Larenas-Linnemann et al, 2019] [Ownby & Allen, 1994]

Indicaciones para uso de ITA en niños mayores de 5 años y adultos

La selección del paciente es fundamental para lograr los beneficios esperados con la ITA; en general, se recomiendan tres directrices básicas para considerar el uso de ITxSC:

- 1) Pacientes con sensibilización verificada que correlacione con síntomas clínicos
- 2) Pacientes en quienes evitar el alérgeno no es posible, es inadecuado o insuficiente
- 3) Disponibilidad de extractos alérgicos de alta calidad.

Indicaciones para recomendar el inicio de ITA (evidencia alta)

- 1) Niños y adultos con rinitis o rinoconjuntivitis estacional, con el objetivo de obtener un beneficio a corto y largo plazo
- 2) Niños y adultos con rinitis o rinoconjuntivitis perenne, con el objetivo de obtener un beneficio a corto y largo plazo
- 3) Niños y adultos con asma, con el objetivo de reducir los síntomas, mejorar el control de asma, reducir el uso de medicamentos, disminuir la hiperreactividad específica de la vía respiratoria y mejorar calidad de vida
- 4) Niños y adultos con asma y alergia comprobada a ácaro del polvo casero, polen de gramíneas y árboles, con el objetivo de reducir el uso de medicamentos
- 5) Niños y adultos con asma leve o moderada controlada, con el objetivo de reducir síntomas y uso de medicamentos
- 6) Niños y adultos con alergia respiratoria monosensibilizados
- 7) Niños y adultos con alergia respiratoria polisensibilizados o monoalérgicos
- 8) Niños y adultos con rinitis y asma coexistente
- 9) Niños y adultos con alergia respiratoria a ácaro, polen de gramíneas o árboles

Indicaciones para sugerir el inicio de ITA (evidencia moderada o baja)

Algunas indicaciones para sugerir el inicio de la ITA en pacientes con alergia a aeroalérgenos son las siguientes:

- 1) Niños y adultos con asma, con el objetivo de disminuir las exacerbaciones de asma

- 2) Niños y adultos con asma, con el objetivo de disminuir la hiperreactividad inespecífica de la vía respiratoria
- 3) Niños y adultos con asma y alergia comprobada a gato o perro, con el objetivo de reducir los síntomas y el uso de medicamentos
- 4) Niños y adultos con asma moderada o grave controlada, con el objetivo de reducir los síntomas y el uso de medicamentos
- 5) Niños y adultos con alergia respiratoria polisensibilizados o polialérgicos
- 6) Niños y adultos con dermatitis atópica
- 7) Niños y adultos con alergia respiratoria a gato o perro.

En general se ha demostrado evidencia a favor de usar ITA en niños y adultos con síntomas de alergia respiratoria, ya sea rinitis, rinoconjuntivitis, asma o su combinación, tanto con el objetivo de reducir síntomas y uso de medicamentos, como para mejorar el control de la enfermedad y disminuir la hiperreactividad específica de la vía respiratoria. La información científica a favor de la ITA es especialmente contundente en el caso de pacientes monoalérgicos con síntomas relacionados con ácaros y pólenes de gramíneas o árboles. Específicamente en asma se recomienda iniciar ITA solo en aquellos pacientes con enfermedad leve o moderada y controlada, ya que el riesgo de reacciones adversas se incrementa considerablemente cuando la enfermedad es grave o no está bajo control.

[Larenas-Linnemann et al, 2019] Todavía hay controversia sobre el papel potencial de la ITA como una intervención terapéutica para pacientes con DA y sensibilidad a los aeroalergenos. Los informes de casos y los estudios de cohortes más pequeños mostraron algunos efectos positivos de la ITA en las afecciones de la piel. Un gran estudio de fase II de búsqueda de dosis en pacientes sensibilizados a los ácaros del polvo casero con DA mostró una disminución significativa de la puntuación SCORAD después de 8 semanas, y el efecto se mantuvo durante 1 año, incluido un menor uso de glucocorticosteroides. Un metaanálisis reciente demostró evidencia de eficacia de nivel moderado. Sin embargo, el estudio prospectivo controlado con placebo más grande incluido en este metaanálisis mostró eficacia solo en pacientes gravemente afectados (puntuación SCORAD > 50) [Jutel et al, 2015].

Se ha logrado un progreso significativo en términos de demostrar su eficacia y seguridad tanto para la alergia respiratoria como para la hipersensibilidad al veneno, y los datos recientes parecen prometedores también para la ITA como tratamiento modificador de la enfermedad para la alergia alimentaria y la dermatitis atópica (DA). Sin embargo, la ITA

permanece infrautilizada principalmente debido a:

- 1) Una falta de acuerdo sobre la eficacia documentada
- 2) Datos insuficientes sobre su rentabilidad
- 3) Diferente proporción y nivel educativo de los médicos que atienden a sujetos alérgicos
- 4) Falta de conocimiento de la ITA en la población general y la población no capacitada en alergias / inmunología
- 5) Disponibilidad dispersa de regímenes, productos para aplicación o ambos
- 6) Selección variable de respondedores potenciales ^[Jutel et al, 2015].

En los pacientes con asma moderada o grave y que requieran ITA se deberá evaluar minuciosamente el grado de control de la enfermedad, evaluando individualmente los riesgos y beneficios. Se debe de iniciar solo cuando la enfermedad se encuentre controlada, de preferencia con volumen espiratorio forzado durante el primer segundo/capacidad vital forzada (VEF_1/CVF) > 70 %, por la susceptibilidad incrementada para presentar efectos adversos sistémicos en este grupo de individuos. El uso de ITA en pacientes polisensibilizados o polialérgicos ha sido motivo de controversia en todo mundo, con la escuela europea a favor del uso de monoterapia mientras que la escuela americana ha propuesto la posibilidad de realizar mezclas de alérgenos en ITA. La experiencia en México muestra que muchos de los pacientes están polisensibilizados con síntomas comprobados a múltiples alérgenos, por lo que sugerimos iniciar ITA en este grupo de pacientes, priorizando los alérgenos relacionados con los síntomas presentes y siguiendo las reglas de mezclas. En pacientes con dermatitis atópica se sugiere iniciar ITA cuando la dermatitis atópica es extrínseca y con aeroalérgeno clínicamente relevante, ya que ha demostrado eficacia, sobre todo en alergia a ácaros. ^[Larenas-Linnemann et al, 2019].

Rutas de administración

La inyección subcutánea ha sido el método de administración predominante. ^[Jutel et al, 2015] Varias formas no convencionales de inmunoterapia han sido utilizadas, las principales incluyen ITx tópica y desensibilización potenciada por enzimas (DPE) ^[Durham & Leung, 2011]. La primera incluye la vía de administración nasal, oral, sublingual, de las cuales la última ha demostrado ser la mas efectiva, el fundamento para está, es que la administración del alérgeno induce tolerancia oral ya que este es captado por las células dendríticas de la mucosa y es presentado a las células T en un ambiente de IL-12 que va a llevar a una respuesta Th1. En relación a la DPE pequeñas dosis de alérgenos (0.1% de la dosis

convencional) se administran junto con la enzima beta-glucorinidasa lo que permite un acceso al sistema inmune mas eficiente. También se han explorado otras rutas de administración alternas como la epicutanea e intralinfática [Jutel et al, 2015] [Dhami et al, 2017] [Durham & Leung, 2011]

Regímenes de administración

El programa convencional de ItxSC con extractos de alérgenos no modificados consiste en la administración creciente del alérgeno, mediante inyecciones semanales o dos veces por semana, hasta llegar a la dosis de mantenimiento la cual es alcanzada generalmente en 4 a 6 meses y esto se conoce como la fase de acumulación o incremento [Jutel et al, 2015] [] posteriormente se continua con la fase de mantenimiento que consiste en la administración de inyecciones con la máxima concentración tolerada del alérgeno a intervalos de 4 a 8 semanas. Son posibles menos inyecciones de acumulación con extractos alérgicos modificados, como alergoides o adición de adyuvantes [Creticos, 2014][Frazier et al, 2014]. La fase de acumulación de dosis se puede acortar mediante el uso de protocolo rápidos y semi rápidos. [Jutel et al, 2015] La ITx rápida descrita en 1930 por Freeman, es una técnica que permite al paciente alérgico alcanzar la dosis de mantenimiento en un tiempo mucho menor del requerido para la inmunoterapia convencional. Este método ha sido realizado primariamente para alergia a medicamentos y veneno. El programa tradicional de inyecciones acumuladas requiere de un significativo compromiso y alto nivel de cumplimiento. []. Durante un programa de ITx semi-rápida, se administran múltiples inyecciones (generalmente 2-3) en días no consecutivos. En un protocolo rápido, se administran múltiples inyecciones en días consecutivos, alcanzando el mantenimiento típicamente en 1 a 3 días. Una comparación directa no mostró un aumento en las reacciones sistémicas (RS) y un logro más rápido de la mejoría sintomática para el programa de grupo. Por otro lado, un protocolo rápido, incluso con el uso de premedicación, a veces se asocia con un aumento en las RS, pero también puede tolerarse bien [Jutel et al, 2015].

Uno de los objetivos de la Itx es llegar a la máxima concentración tolerada por el paciente en el menor tiempo posible, para lograr este fin se han descrito varios métodos alternativos a la Itx SC tradicional, siendo los mas estudiados la Itx rápida, en este contexto Manfred Horst y colaboradores publicaron un estudio de Itx rápida con extractos de alternaría, en el siguiente cuadro, se ejemplifica el esquema que siguieron [Horst et al, 1990].

	Tiempo AM	BU	mL	peso/volumen
Día 1	9	40	0.1	1:10,000
	10	200	0.5	1:10,000
	11	400	0.1	1:1000
	2 PM	800	0.2	1:1000
Día 2	9	1400	0.35	1:1000
	11	2000	0.5	1:1000
Mantenimiento		2000	0.5	1:1000

Duración del tratamiento

La duración habitual de la ITA es de 3 a 5 años. Los estudios prospectivos de ITx SC con extracto de polen de gramíneas para la rinitis alérgica y extracto de ácaros del polvo doméstico para pacientes asmáticos, sugieren que 3 años de ITA produce una remisión prolongada de los síntomas después de la interrupción. Un estudio prospectivo de ITx SL con extracto de ácaros del polvo en pacientes con RA demostró remisiones que duraron 7 y 8 años, respectivamente, con 3 o 4 años de tratamiento activo [Jutel et al, 2015] [Walker et al, 2011].

Eficacia.

La ITA ha demostrado ser un efectivo tratamiento para la rinitis alérgica, asma alérgica y sensibilidad a la hemioptera. Las guías actuales sobre rinitis alérgica y su impacto en el asma (ARIA) dan tanto a la Itx SC e Itx SL una recomendación condicional en pacientes con asma alérgica debido a la calidad moderada o baja de la evidencia. Según el informe de la Iniciativa Global para el Asma actualizado en 2014 (GINA) la eficacia de la ITA en pacientes asmáticos es limitada, en comparación con las opciones farmacológicas y de evitación, el beneficio tanto de la Itx SC e Itx SL debe sopesarse frente al riesgo de efectos secundarios y los inconvenientes y costos incurridos por el curso prolongado de tratamiento [Brozek et al, 2010] [Brozek et al, 2016].

Pocos estudios diseñados específicamente evaluaron la ITA en pacientes asmáticos, y solo uno tuvo un cálculo formal del tamaño de la muestra. Además, no existe consenso sobre los puntos finales óptimos, con la función pulmonar o las exacerbaciones o el control del asma evaluados como el resultado primario sólo esporádicamente. Varios ensayos y metanálisis doble ciego controlados con placebo (potencialmente obstaculizados por la heterogeneidad de los ensayos incluidos) han confirmado que tanto la ITx SC e Itx SL son valiosas en pacientes con asma alérgica asociada con RA [Roberts et al,

^{2018]} . Una revisión de eficacia y seguridad realizada por la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU mostró evidencia de moderada a alta (algo más débil en niños) de la eficacia tanto de ITx SC como de ITx SL en pacientes asmáticos, con evidencia débil para evaluar la superioridad de cualquiera de las vías. Una revisión de Cochrane informó una reducción significativa en las puntuaciones de los síntomas, el uso de medicamentos y la hiperreactividad de las vías respiratorias específicas de alérgenos y una reducción limitada de la hiperreactividad inespecífica de las vías respiratorias. Los efectos sobre la función pulmonar no fueron consistentes entre los ensayos^[Haugaard et al, 1993] . La revisión sistemática más reciente hasta mayo de 2013 concluyó que la ITx SC reduce significativamente los síntomas del asma y el uso de medicamentos. Debido a que la mayoría de las pruebas publicadas para la ITx SL provienen de estudios principalmente en pacientes con rinitis, no tienen el poder estadístico adecuado^[Brozek et al, 2016] . Una revisión sistemática sobre ITx SL reporta evidencia sólida de mejoría en los síntomas del asma en comparación con el comparador, pero solo evidencia moderada de una disminución en el uso de medicamentos para el asma.^{[Brozek et al, 2010] [Wilson et al, 2005]} .

Un posible efecto ahorrador de esteroides de la ITA es de suma importancia para evitar los posibles efectos secundarios de los corticosteroides inhalados en pacientes asmáticos. Tanto para ITx SC como para ITx SL, se demostró una reducción de la dosis de corticosteroides inhalados necesaria para mantener el control del asma. Los ensayos confirmatorios de fase 3, doble ciego y controlados con placebo en curso con ITx SC e ITx SL en pacientes con asma alérgica perenne a la HDM proporcionarán pruebas más sólidas^{[Jutel et al, 2015] [Canonica et al, 2014]} .

Consideraciones pediátricas. Una revisión sistemática que evaluó la evidencia con respecto a la eficacia y seguridad de la ITSC y la ITSL para el tratamiento del asma pediátrica y la rinoconjuntivitis alérgica concluyó que la ITxSC reduce los síntomas y las puntuaciones de medicación.^[Jutel et al, 2015] .

Seguridad

Aunque las reacciones adversas a la inmunoterapia y a las pruebas cutáneas fueron reconocidas desde la segunda mitad del siglo pasado, no fue sino hasta la mitad de la década de los 80's que los datos retrospectivos de seguridad fueron colectados^[Stewart & Lockey, 1992] . La Itx SC es segura cuando se realiza en individuos seleccionados en una clínica especializada con instalaciones adecuadas y profesionales de la salud

capacitados^[Haugaard et al, 1993].. Los pacientes tratados con Itx SC tienen riesgo de reacciones adversas tanto locales como sistémicas pero, en la gran mayoría de los casos, los síntomas son fácilmente reversibles si se reconocen a tiempo y se tratan con prontitud^{[Dhami et al, 2017] [Passalacqua & Durham, 2007]}.

En el Reino Unido (RU) el comité de seguridad de medicina, reportó 26 muertes asociadas con inmunoterapia en los 29 años previos, un estudio similar en los Estados Unidos (EU) reportó 46 muertes en un periodo de 40 años, en base a los datos anteriores en el RU sugirió que la inmunoterapia se administrara en un sitio que dispusiera de un equipo de reanimación cardiopulmonar completo y que el paciente debía de permanecer un mínimo de 2 hrs., mientras que en los EU se recorrió a 20 minutos el tiempo de espera. La academia europea de alergia e inmunología clínica recomienda 30 minutos de espera posterior a la aplicación de la inmunoterapia^[Stewart & Lockey, 1992].

Las reacciones adversas asociadas con la ITA pueden ser locales o sistémicas. Las reacciones locales (RL) son bastante comunes tanto con la ItxSC (eritema, prurito e hinchazón en el lugar de la inyección)^[Dhami et al, 2017] como con ItxSL (prurito orofaríngeo, hinchazón o ambos), y afectan hasta al 82% de los pacientes que reciben ItxSC y al 75% de los pacientes que reciben ITxSL. El 82% de los encuestados de la ItxSC consideró que los RL "no molestaban en absoluto o solo un poco", y solo el 4% indicó que dejarían de ITA debido a esto. Las RL no son predictivos de reacciones sistémicas (RS) subsiguientes. Ningún estudio encontró que el aumento de la frecuencia de RL de ITxSC aumente el riesgo de RS futuras.^[Jutel et al, 2015] Con la aplicación de extractos nativos en Estados Unidos, la frecuencia de RL se reporta en 26 a 82 % de los pacientes y en 0.7 a 4 % de las inyecciones^[Larennas-Linnenmann et al, 2019].

Las reacciones locales, incluidos los nódulos subcutáneos, se definen como reacciones que ocurren en las inmediaciones del lugar de la inyección. Las reacciones locales se pueden subdividir en las que ocurren dentro de los 20 a 30 minutos después de la inyección (durante el período de tiempo que el paciente está siendo observado en un entorno clínico) y las que ocurren después de 30 minutos después de la inyección pero antes de la próxima inyección. Si el paciente experimenta reacciones locales importantes, se debe considerar un ajuste de la dosis del extracto^{[Dhami et al, 2017] [Dhami et al, 2017-13]}.

Las reacciones sistémicas se definen como síntomas y / o signos focales o generalizados que se producen lejos del lugar de la inyección. Las reacciones sistémicas pueden comenzar entre 20 y 30 minutos después de la inyección o más tarde. Si ocurre una

reacción sistémica, está indicada la reevaluación del programa de inmunoterapia del paciente^{[Dhami et al, 2017] [Dhami et al, 2017-13]}.

En cuanto a las RS, un estudio prospectivo multicéntrico en Estados Unidos reportó una frecuencia de 0.3 % por inyección y 3.7 % por paciente. Con estos mismos alérgenos y concentración en México, en una serie retrospectiva de casos encontramos una frecuencia de RS de 1.6 % por paciente y 0.3 % por inyección, otro centro reportó 0.5 y 0.08 %, respectivamente. La frecuencia de RS en estudios prospectivos, retrospectivos y encuestas en Europa se reporta en 2.1 % (encuesta europea) a 5.2 % (Alemania) de los pacientes y en aproximadamente 0.06 % (Alemania) de las inyecciones. Respecto a las RS graves o fatales, los especialistas estadounidenses han estudiado el tema detalladamente. La frecuencia de fatalidad es de aproximadamente 1 por cada 2.5 a 4 millones de inyecciones, con una reducción en la frecuencia durante la última década [Larennas-Linnenmann et al, 2019].

Las RS relacionadas con la ITxSC pueden variar en severidad desde anafilaxia^[Bousquet et al, 1998], que es la una reacción sistémica inmediata, que a menudo ocurre en minutos y ocasionalmente hasta una hora o más después de la exposición a un alérgeno, puede ser leve a potencialmente mortal o fatal. La incidencia varía según el programa de inducción, los factores de aumento, la premedicación y el grado de sensibilización. En la mayoría de las encuestas, la tasa de RS en la fase de aumento no acelerada es aproximadamente del 0.1% al 0.2% de las inyecciones y del 2% al 5% de los pacientes. En una encuesta de seguridad de ITA de 4 años que incluyó 23,3 millones de visitas de inyección, la tasa de RS fue consistentemente del 0.1% de las visitas de inyección, con el 97% de las RS clasificadas como de gravedad leve o moderada. La incidencia de RS graves fue de aproximadamente 1 en un millón de inyecciones, que es similar a encuestas anteriores. En esta encuesta se confirmó una muerte relacionada con ITxSC, en encuestas anteriores, hubo una tasa estimada de 3 a 4 muertes relacionadas con ITxSC por año, lo que se tradujo en una tasa de mortalidad de 1 en 2 a 2,5 millones de inyecciones en la ITxSC. Los factores de riesgo para RS incluyen asma sintomática, antecedente de reacciones sistémicas con la ITxSC y un alto grado de reactividad en las pruebas cutáneas. Otros factores de riesgo potenciales para RS es la administración durante el apogeo de la temporada de polen, el programa de aumento de dosis (en rápida frente a convencional) y la fase de tratamiento (mantenimiento frente a aumento de dosis), se han sugerido, pero ninguno se ha establecido claramente. Se ha sugerido que mejores

medidas de seguridad, especialmente con respecto a la evaluación del asma antes de las inyecciones, podría ser un factor en las tasas de mortalidad reducidas observadas en la encuesta ITA más reciente. [Jutel et al, 2015] [Stewart & Lockey, 1992] [Dhami et al, 2017]

Un estudio de Moreno y colaboradores extiende estas observaciones y recomendaciones de la seguridad de la inmunoterapia a través de un estudio multicéntrico en niños y adultos con asma y rinitis. En este estudio se examinó la prevalencia de los efectos adversos sistémicos en 488 pacientes en un periodo de tiempo de 2 años. Este estudio reportó 17000 dosis (escalonadas y de mantenimiento), con una incidencia de reacciones sistémicas del 3.7% y el número de reacciones sistémicas por dosis administradas de 0.3% en 333 inyecciones. De los 18 pacientes con reacción sistémica, 11 experimentaron una reacción única en el curso de su terapia, y 7 de esas ocurrieron en la fase de incrementos. 2 individuos experimentaron 2 o 3 reacciones sistémicas y los restantes 5 pacientes experimentaron el 40% de todas las reacciones adversas. Ninguna reacción sistémica grado IV fue documentada y la adrenalina fue administrada únicamente en 7 ocasiones (reacciones grado III).

La ITA ideal debe de proveer al paciente alérgico con máximo beneficio clínico y un mínimo riesgo, a este respecto la comparación entre la rápida con la convencional es la mayor frecuencia de reacciones adversas en la primera. Las reacciones sistémicas se observan entre el 7.2% y 7.3% en comparación con la tradicional que oscila entre 0.1% a 0.51% por inyección ó del 7% al 12.5% por paciente. Harvey et al reportan que la ITx rápida en 65 pacientes, el 38% (25 pacientes) tuvieron reacciones sistémicas severas, de las cuales 19 (76%) fueron leves, 5 (20%) moderadas y 1 (4%) severa. La frecuencia de síntomas en orden de frecuencia fueron Eritema o enrojecimiento (56%), Prurito (40%), rinitis (32%), sibilancias y disminución del FEV1 (12%), urticaria y angioedema (12%), síntomas gastrointestinales y uterinos (12%) e hipotensión (4%). La media de la aparición de las reacciones adversas fue de 50 minutos.

El mayor riesgo de la inmunoterapia con alérgenos es la anafilaxia, que en casos extremadamente raros puede ser fatal a pesar de un manejo óptimo. Por lo tanto, la inmunoterapia con alérgenos debe administrarse bajo la supervisión de un médico debidamente capacitado, el cual debe poder reconocer los primeros síntomas y signos de anafilaxia y administrar medicamentos de emergencia si es necesario. Además, se deben hacer todos los esfuerzos posibles para prevenir las reacciones anafilácticas causadas por la inmunoterapia con alérgenos. Esto incluye:

1. Ajuste de la dosis de extracto de inmunoterapia con alérgenos si se presentan síntomas de anafilaxia y se continúa con la inmunoterapia con alérgenos
2. Posible ajuste de la dosis del extracto si se producen reacciones locales importantes
3. Uso de extractos iniciales más diluidos en pacientes seleccionados que parecen tener una mayor sensibilidad sobre la base de la historia y / o los resultados de las pruebas de anticuerpos IgE específicos
4. Instrucciones para que los pacientes esperen en el consultorio del médico durante al menos 20 minutos después de una inyección de inmunoterapia e inspección del lugar de la inyección antes de que los pacientes se retiren
5. Evaluación de los pacientes antes de la siguiente inyección de inmunoterapia con respecto a reacciones locales o síntomas sistémicos que ocurran después de 20 a 30 minutos después de la inyección (para hacer esto de manera efectiva, la educación del paciente es esencial)
6. Evaluación del estado médico general del paciente en el momento de la inyección (por ejemplo, presencia de una infección del tracto respiratorio superior o exacerbación del asma)
7. Procedimientos para evitar errores administrativos o de enfermería
8. Reconocimiento de que pueden ser necesarios ajustes de dosis con extractos recién preparados, si el paciente ha tenido una interrupción significativa en el programa de inmunoterapia

Contraindicaciones y efectos secundarios.

La ITxSC requiere que las inyecciones sean realizadas por personal capacitado en entornos clínicos que estén equipados para manejar cualquier posible reacción adversa sistémica o anafilaxia. Las RS son bastante raras cuando la ITA se realiza de acuerdo con las recomendaciones de seguridad adecuadas. La ITA está contraindicada en pacientes con afecciones médicas que aumentan el riesgo de RS graves relacionadas con el tratamiento, como aquellos con asma grave o mal controlada o enfermedades cardiovasculares importantes (p. ej., angina inestable, infarto de miocardio reciente, arritmia significativa e hipertensión no controlada) y debe administrarse con precaución a pacientes que reciben bloqueadores beta o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Las respuestas inflamatorias nasales crónicas y los pólipos nasales no son una contraindicación para la ITA. El asma grave o no controlada es el principal factor de

riesgo independiente de reacciones adversas fatales y no mortales y, por lo tanto, una contraindicación importante. No existe contraindicación para la AIT en pacientes con enfermedades respiratorias alérgicas (rinoconjuntivitis alérgica y asma alérgica leve) asociadas con la DA. El eccema no empeora durante o después de la AIT [Roberts et al, 2018] [Jutel et al, 2015] [Walker et al, 2011] [Passalacqua & Durham, 2007].

Mecanismo de la Inmunoterapia

La inmunoterapia específica con alérgenos hasta ahora es el único tratamiento que puede modificar la historia natural de las enfermedades alérgicas mediadas por IgE y cada vez se conocen mejor los mecanismos por los que puede inhibir la respuesta inflamatoria alérgica en el paciente. Durante el tratamiento con inmunoterapia, el sistema inmunológico pasa por diferentes etapas desde la sensibilización inicial, hipersensibilidad e inflamación después del contacto con el alérgeno, a la fase de desensibilización en la que hay menor reactividad hacia el alérgeno. Después viene la fase de remisión, en la cual ya no hay respuesta inflamatoria con la exposición al alérgeno, pero que puede ser temporal, solo mientras se recibe el tratamiento o poco tiempo después de suspenderlo, hasta llegar a la fase de tolerancia en la que la falta de respuesta inflamatoria es permanente a pesar de no estar recibiendo el tratamiento [Larennas-Linnenmann et al, 2019].

Varios mecanismos han sido propuestos, los cuales incluyen inducción de anticuerpos IgG bloqueadores (IgG4), disminución de la IgE específica (largo plazo), disminución del reclutamiento de las células efectoras, alteración del balance del perfil de citocinas de células T (cambio de Th1 a Th2), anergia de células T, inducción de las células T reguladoras y de citocinas reguladoras [Burks et al, 2013] [Shakir et al, 2010].

Los cambios inmunológicos asociados con la inmunoterapia con alérgenos incluyen un aumento de los anticuerpos IgG (de bloqueo) atenuación del aumento esperado de los anticuerpos IgE específicos contra alérgenos post-estacionales, una disminución de los anticuerpos IgE específicos del alérgeno, aumento de los anticuerpos IgA e IgG específicos del alérgeno en secreciones nasales, desarrollo de células T supresoras específicas de alérgenos, disminución de la respuesta de los linfocitos a alérgenos específicos y, en algunos pacientes, reducción de la liberación de histamina in vitro de los basófilos de sangre periférica cuando se agrega un alérgeno específico [Akdis & Akdis, 2011]. Además, otros hallazgos consistentes con posibles cambios inmunológicos incluyen la supresión de reacciones nasales inmediatas y tardías y reacciones bronquiales tardías

después de la provocación con alérgenos; reducción de la sensibilidad conjuntival; supresión de la migración de eosinófilos a las secreciones nasales después de la provocación intranasal con alérgenos; y reducción de eosinófilos, factor quimiotáctico eosinofílico y factor quimiotáctico de neutrófilos en el líquido de lavado broncoalveolar después de la exposición estacional al polen de abedul en pacientes con asma [Larennas-Linnenmann et al, 2019].

El aumento de los anticuerpos IgG (bloqueantes) asociados con la inmunoterapia con alérgenos depende de la dosis y se ha demostrado que se produce cuando se administran entre 6 y 12 µg de Arab a 1, el principal alérgeno de la ambrosía corta. Las dosis comparables capaces de causar un aumento significativo en los anticuerpos IgG son 5000 a 25,000 unidades de nitrógeno proteico o un número comparable de unidades de alergia bioequivalentes (BAU). Con la inmunoterapia continua con alérgenos, los niveles de IgG específicos de alérgenos continúan aumentando y luego se estabilizan [Akdis & Akdis, 2011]. La disminución de la IgE específica de alérgenos se produce después de la inmunoterapia con alérgenos a largo plazo, pero no, en la mayoría de los pacientes, a un nivel que resulte en la desaparición de la reactividad cutánea inmediata [Bousquet et al, 1998].

Considerando la complejidad de factores afines (reconocimiento de antígeno específico) y factores no afines (moléculas de amplificación, por ejemplo IL-4) en la producción de IgE y el papel de las citocinas proinflamatorias y las moléculas de adhesión en la respuesta alérgica total, la eficacia clínica de la inmunoterapia con alérgenos aún no puede atribuirse a un solo mecanismo. La experiencia reciente con formas rápidas de desensibilización, ha demostrado que la verdadera desensibilización puede demostrarse en aproximadamente el 25% al 30% de los pacientes tratados. Este estado de disminución de la capacidad de respuesta celular persiste mientras las inyecciones se continúen siguiendo un programa regular [Passalacqua & Durham, 2007].

Aunque la cantidad de IgG específica (anticuerpo bloqueante) es una buena indicación de la dosis total de alérgeno administrada al paciente, la correlación general de esta modalidad con la eficacia clínica es modesta en la mayoría de las situaciones clínicas, excepto quizás para la inmunoterapia con veneno de insectos. También se han demostrado anticuerpos en pacientes que reciben inmunoterapia con alérgenos, pero todavía no existe una buena correlación con estos anticuerpos reguladores y los resultados clínicos [Position Statement, 1997].

La inducción de tolerancia de células T periféricas parece ser otra de las hipótesis atractivas. Se ha encontrado que la tolerancia inmunológica durante la inmunoterapia está asociada con la inducción de células T reguladoras específicas para el alérgeno (Treg) [Burks et al, 2013]. Las células Treg expresan el factor de transcripción Foxp3 y producen citocinas reguladoras, tales como IL-10, IL-35 y TGF- β . Además de estas citocinas, los linfocitos Treg pueden inhibir la actividad de células presentadoras y efectoras a través de otras moléculas inhibitorias como PD-1 (molécula 1 de la muerte celular programada), CTLA-4 (antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos), receptores para IL-2 (CD25) y receptores para adenosina (CD39, CD73), manteniendo así el ambiente de tolerancia hacia el alérgeno. En esta fase, los linfocitos B reguladores (Breg) específicos para el alérgeno también contribuyen a la producción de IL-10, TGF- β e IL-35, además de inducir la producción de IgG4 e IgA, disminuyendo la síntesis de IgE. La tolerancia a largo plazo puede producirse a través de la persistencia de estos mecanismos y con la participación de linfocitos T foliculares reguladores (Tfr) en ganglios linfáticos inductores de la anergia (inhibición) y deleción (desaparición) de clones de linfocitos Th2 específicos hacia el alérgeno [Larennas-Linnenmann et al, 2019] [Shakir et al, 2010] [Lee et al, 2007]. La tolerancia a dosis altas podría causar una disminución en poblaciones específicas de células de linfocitos B. Esta hipótesis es consistente con la reciente demostración de que los complejos de anticuerpos preformados (en exceso de anticuerpos) pueden ser efectivos en el tratamiento de algunas enfermedades alérgicas. Sin embargo, para que esta hipótesis sea creíble, sería necesario demostrar que las células de memoria de las células B se eliminan por completo. La tolerancia a dosis bajas podría involucrar subpoblaciones de linfocitos T auxiliares, subpoblaciones de linfocitos supresores T y / o células presentadoras de antígenos, que incluyen células dendríticas foliculares, macrófagos y células B. La tolerancia de células T que afecta a poblaciones de células T auxiliares o supresoras T podría inducir un estado de anergia al afectar el complejo receptor de células T y varios otros antígenos coestimuladores en las membranas de las células T [Burks et al, 2013] [Akdis & Akdis, 2011].

La inmunoterapia favorece la producción de mediadores como la quinurenina y el ácido retinoico. La quinurenina es un metabolito del triptófano por la vía de la indolamina 2,3 dioxigenasa y al igual que el ácido retinoico, metabolito activo de la vitamina A, induce la expresión del factor de transcripción Foxp3 en linfocitos T que ayuda a la producción de citocinas reguladoras como la interleucina 10 (IL-10), el factor beta de crecimiento y transformación (TGF- β) y las interleucinas 27 y 35 (IL-27, IL-35), que atenúan la

inflamación alérgica local. Estos mediadores y citocinas también inducen cambios en las células presentadoras de antígenos, especialmente en las células dendríticas de piel y mucosas, para que disminuyan sus moléculas de histocompatibilidad (MHC-II) para presentar alérgenos, de tal forma que disminuyan también las moléculas coactivadoras (CD80, CD86) de linfocitos T y para que produzcan IL-10 y TGF- β , volviéndose células dendríticas tolerogénicas o reguladoras. Ambas citocinas (IL-10 y TGF- β) tienen efecto antiinflamatorio local y son capaces de inhibir la proliferación de células T e inducir el cambio de linfocitos Th2, Th2A y linfocitos B a poblaciones reguladoras tolerogénicas (T reguladores y B reguladores). Estas citocinas y mediadores liberados localmente también atenúan la actividad de las células cebadas locales y la activación de otras células efectoras que contribuyen a la inflamación alérgica, como basófilos y eosinófilos. Además, la liberación de IL-10 y TGF- β sirve para reforzar la producción de anticuerpos bloqueadores IgG e IgA. En especial, los subtipos IgG4 tienen un papel muy importante ya que pueden intercambiar cadenas pesadas y ligeras en su fracción de unión al antígeno (Fab) y esta característica los convierte en anticuerpos heterobivalentes (dos especificidades diferentes) con afinidad moderada para interactuar con el alérgeno, compitiendo con los anticuerpos IgE y bloqueando el efecto inflamatorio al unirse a receptores inhibidores Fc γ RIIB (CD32) en células presentadoras y efectoras de la respuesta alérgica. Estos receptores inhibidores tienen motivos ITIM (inmunorreceptores con motivos de inhibición basados en tirosina) en vez de ITAM (inmunorreceptores con motivos de activación basados en tirosina), con lo cual pueden inhibir las funciones celulares [Larennas-Linnenmann et al, 2019]

HIPOTESIS DE TRABAJO

La inmunoterapia subcutánea es altamente eficaz para tratar el asma y la rinitis alérgica, sin embargo se requieren entre 6 a 8 meses para llegar a la concentración de mantenimiento que garantice la mayor protección al paciente. La Itx semi-rápida subcutánea es segura, bien tolerada y permite llegar a la concentración de mantenimiento en un periodo de corto de tiempo. La aplicación de Itx SC de tres a cinco veces a la semana será bien tolerada, con pocos efectos secundarios y permitirá alcanzar la dosis de mantenimiento en el menor tiempo posible

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la administración de diferentes esquemas de inmunoterapia subcutánea en población pediátrica

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Evaluar la tolerabilidad de la administración subcutánea de la inmunoterapia
2. Cuantificar la frecuencia de reacciones adversas locales posterior a la administración de la inmunoterapia
3. Cuantificar la frecuencia de reacciones adversas sistémicas posterior a la aplicación de la inmunoterapia
4. Determinar que esquema de inmunoterapia es mas óptimo para los niños

MATERIAL Y MÉTODOS

POBLACION DE ESTUDIO

Pacientes del Instituto Nacional de Pediatría con diagnóstico clínico de Rinitis Alérgica y/o Asma, con prueba cutánea positiva para aeroalérgenos, los cuales se dividirán de manera aleatoria en cuatro grupos

Grupo 1

Administración de ItxSC cinco días a la semana

Grupo 2

Administración de ItxSC cuatro días a la semana

Grupo 3

Administración de ItxSC tres días a la semana

Grupo 4

Administración de ItxSC dos días a la semana

CRITERIOS DE INCLUSION

1. Pacientes pertenecientes al servicio de Alergia del Instituto Nacional de Pediatría
2. Se les haya realizado una prueba de alergia positiva para aeroalergenos
3. Que los padres y pacientes tengan la disposición de permanecer en el servicio de Alergia, durante las siguientes dos horas de aplicada la Itx
4. El padre, madre o tutor hayan firmado la carta de consentimiento informado (anexo 1)

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Que no acepten participar en el estudio clínico y/o no firmen el consentimiento informado
2. Que tengan alguna enfermedad autoinmune
3. Dificultad para asistir a la aplicación de su Itx

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

1. Inasistencia a dos o mas aplicaciones de Itx
2. Intolerancia a los efectos secundarios de la Itx
3. Que dejen de asistir a sus citas programadas

MÉTODOS

Obtención de las diferentes concentraciones del alérgeno a administrar:

- I. Todas las diluciones se harán bajo estrictas condiciones de esterilidad en campana de flujo laminar
 1. Frasco I (1:10,000 peso / volumen)
 - a. Tomar 1 ml del frasco IV (1,000 peso/volumen) y agregar 9 mL de solución de Evans
 2. Frasco II (1:5000 peso / volumen)

- a. Tomar 1 ml del frasco IV (1,000 peso / volumen) y agregar 4 mL de solución de Evans
3. Frasco III (1:2,500 peso / volumen)
 - a. Tomar 2 ml del frasco IV (1,000 peso / volumen) y agregar 3 ml de solución de Evans
4. Frasco IV (1:1000 peso / volumen)
 - a. Tomar 1 ml del frasco VIII (1:100 peso / volumen) y agregar 9 ml de solución de Evans
5. Frasco V (1:500 peso / volumen)
 - a. Tomar 1 ml del frasco VIII (1:100 peso / volumen) y agregar 4.5 mL de solución de Evans
6. Frasco VI (1:250 peso / volumen)
 - a. Tomar 2 ml del frasco VIII (1:100 peso / volumen) y agregar 3 ml de solución de Evans
7. Frasco VII (1:166 peso / volumen)
 - a. Tomar 3 ml del frasco VIII (1:100 peso / volumen) y agregar 2 ml de solución de Evans
8. Frasco VIII (1:100 peso / volumen)
 - a. Presentación comercial del laboratorio Alerquin®

ESQUEMA DE INMUNOTERAPIA

Se iniciará con una concentración de 1:10,000 peso/volumen y se harán administraciones subsecuentes duplicando la concentraciones del alérgeno al que el paciente sea alérgico en cada dilución, finalizando con una concentración 1:100 peso/volumen. Se aplicarán 3 inyecciones de cada concentración, a excepción de la concentración máxima, en donde se harán 5 aplicaciones, como se ejemplifica en la tabla 1,

TABLA 1. ESQUEMA DE INMUNOTERAPIA

FRASCO No.	CONCENTRACIÓN (peso / volumen)	DOSIS A APLICAR (mL)
I	10,000	0.1
I	10,000	0.3
I	10,000	0.5
II	5,000	0.1
II	5,000	0.3
III	5,000	0.5
III	2,500	0.1
III	2,500	0.3
III	2,500	0.3
IV	1,000	0.1
IV	1,000	0.3
IV	1,000	0.5
V	500	0.1
V	500	0.3
V	500	0.5
VI	250	0.1
VI	250	0.3
VI	250	0.5
VII	166	0.1
VII	166	0.3
VII	166	0.5
VIII	100	0.1
VIII	100	0.2
VIII	100	0.3
VIII	100	0.4
VIII	100	0.5

RESULTADOS

Se incluyeron en el presente protocolo un total de 29 paciente, los cuales fueron aleatorizados en los 4 grupos de estudio, previamente descritos, sus variables epidemiológicas y su sensibilización a los aeroalergenos, se indican en las tablas 2, 3, 4 y 5. Los promedios grupales se muestran en la tabla 6 y Figuras 1 y 2

TABLA 2 DISTRIBUCIÓN POR EDAD, GÉNERO Y SENSIBILIZACIÓN GRUPO 1

GRUPO	PACIENTE No.	EDAD	GENERO	SENSIBILIZACIÓN
1	1	8	H	DPT
1	2	10	M	Quercus
1	3	7	H	DPT / DF
1	4	12	H	DPT / DF
1	5	12	M	DPT / DF
1	6	17	H	DPT / DF
1	7	9	H	DPT / DF / Phelum
1	8	17	M	DPT / DF

TABLA 3 DISTRIBUCIÓN POR EDAD, GÉNERO Y SENSIBILIZACIÓN GRUPO 2

GRUPO	PACIENTE No.	EDAD	GENERO	SENSIBILIZACIÓN
2	1	9	H	DPT / DF / Felis
2	2	13	H	DPT / DF / Phelum
2	3	5	M	Periplaneta
2	4	17	H	DPT / DF
2	5	6	H	DPT / DF / Perip
2	6	13	H	DPT / DF / Perip
2	7	5	M	DPT / DF
2	8	12	M	DPT / DF / Perip
2	9	2	H	DPT / DF / Querc
2	10	6	H	DPT / DF

TABLA 4 DISTRIBUCIÓN POR EDAD Y GÉNERO GRUPO 3

GRUPO	PACIENTE No.	EDAD	GENERO	SENSIBILIZACIÓN
3	1	5	M	Fraxinus
3	2	12	M	Periplaneta am.
3	3	2	H	DPT
3	4	4	M	DPT / DF
3	5	14	H	DPT / DF
2	6	6	M	DPT / DF
3	7	10	H	DPT / Pros / Querc

TABLA 5 DISTRIBUCIÓN POR EDAD Y GÉNERO GRUPO 4

GRUPO	PACIENTE No.	EDAD	GENERO	SENSIBILIZACIÓN
4	1	6	H	DPT / DF
4	2	11	H	DPT / DF
4	3	10	M	DPT / Amaranthus / Cheno / Quercus / Prosopis
4	4	11	M	Quercus / Fraxinus

TABLA 6 PROMEDIOS DE DISTRIBUCIÓN POR EDAD Y GÉNERO EN TODOS LOS GRUPOS

GRUPO	No. PACIENTES	EDAD	HOMBRES	MUJERES
1	8	11.5	5	3
2	10	12.1	7	3
3	7	7.6	3	4
4	4	9.4	2	2

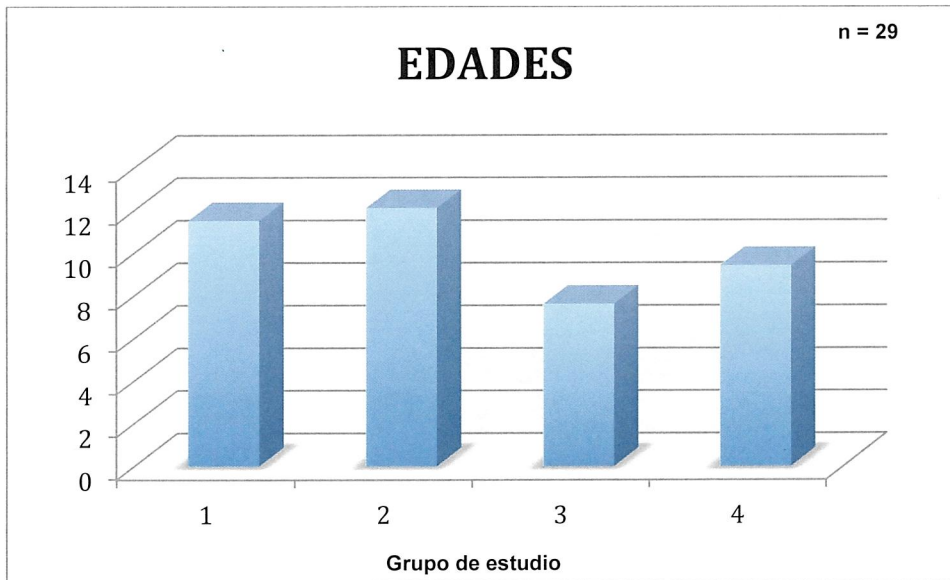


Figura 1. Media de edad por grupo

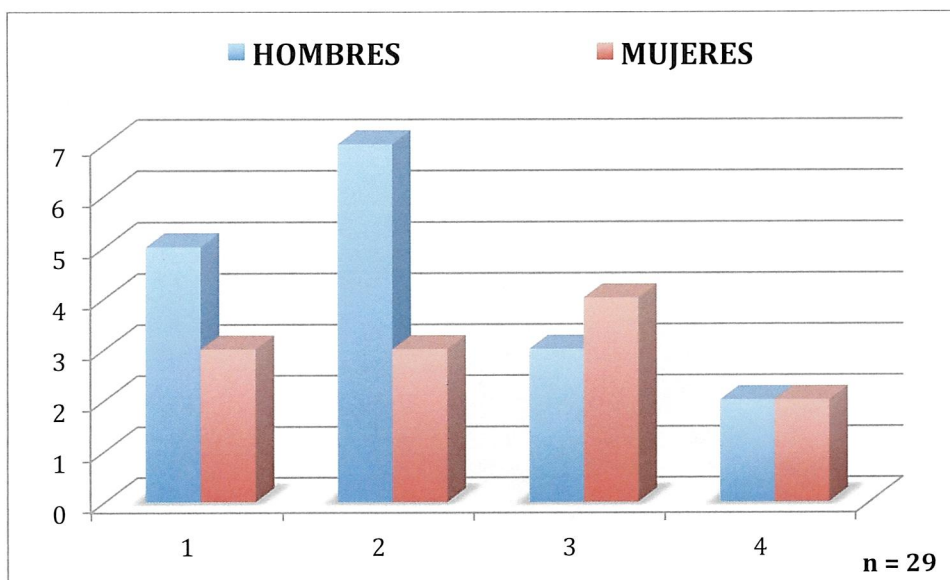


Figura 2. Distribución por género

Del total de la muestra, el 68.97% (20/29) tuvieron monosensibilización ya sea a ácaros, periplaneta o polen, el restante 31.03% (9/29) fueron polisensibilizados (Fig. 3)

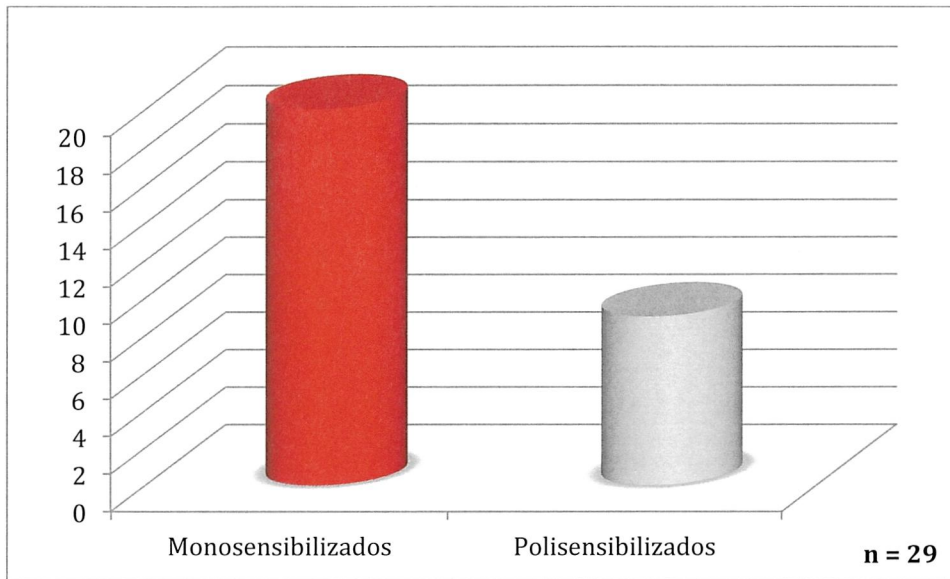


Fig 3. Sensibilización a aeroalérgenos

De los pacientes monosensibilizados (n = 19) el 73.69% (15/19) lo fueron a los ácaros del polvo, el 15.79% (3/19) lo fueron a algún tipo de polen (Quercus y Fraxinus) y el 10.52% (2/19) lo fue a la periplaneta americana (Fig. 4)

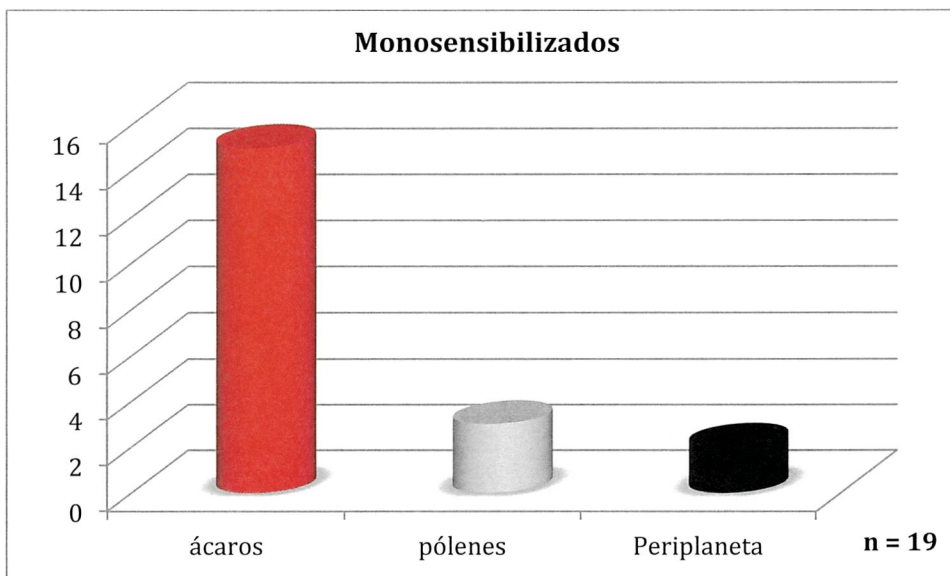


Fig 4. Distribución de aeroalérgenos en pacientes monosensibilizados

De los pacientes polisensibilizados (n = 9), el 55.55% (5/9) lo fue a ácaros del polvo y a algún tipo de polen , el 33.33% (3/9) estuvo sensibilizado a ácaros del polvo y periplaneta americana y finalmente el 11.11% (1/9) lo fue a ácaros del polvo y gato (Fig. 5).

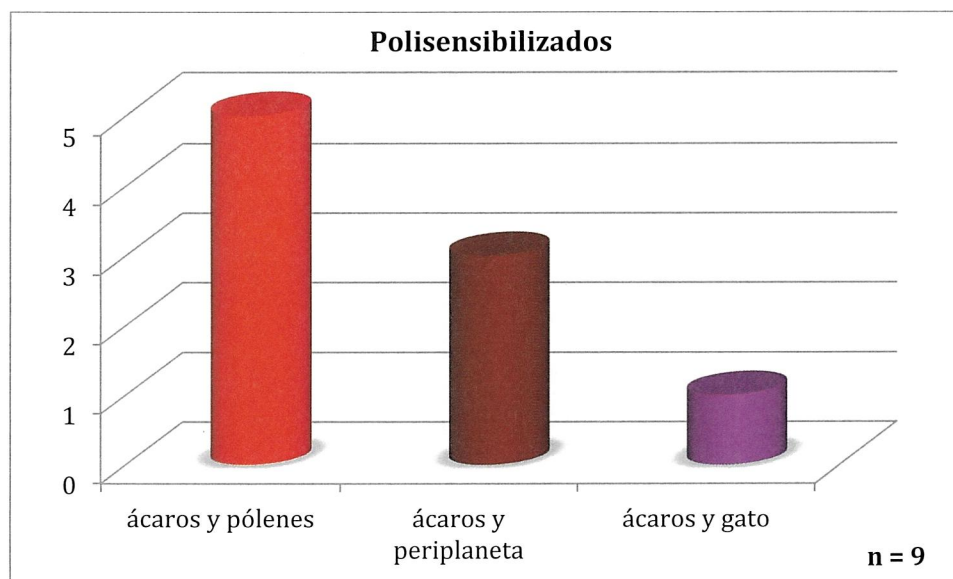


Fig. 5 Distribución de aeroalérgenos en pacientes polisensibilizados

En relación a la sensibilización de los ácaros, predominio el DPT con 24 (82.75%) y el DF con 20 (68.96%)

El 10.3% (3/29) estuvieron sensibilizados únicamente a pólenes y el 27.6% (8/29) combinado con algún otro aeroalérgenos.

Se documentaron un total de 13 sensibilizaciones a pólenes, quedando divididos de la siguiente manera (Fig. 6):

1. Árboles 69.2% (9/13)
 - a. Quercus alba 55.6% (5/9)
 - b. Fraxinus americana 22.2% (2/9)
 - c. Prosopis sp 22.2% (2/9)
2. Pastos 15.4% (2/13)
 - a. Phelum 15.4% (2/13)
3. Malezas 15.4% (2/13)
 - a. Amaranthus 7.7% (1/13)
 - b. Chenopodium 7.7% (1/13)

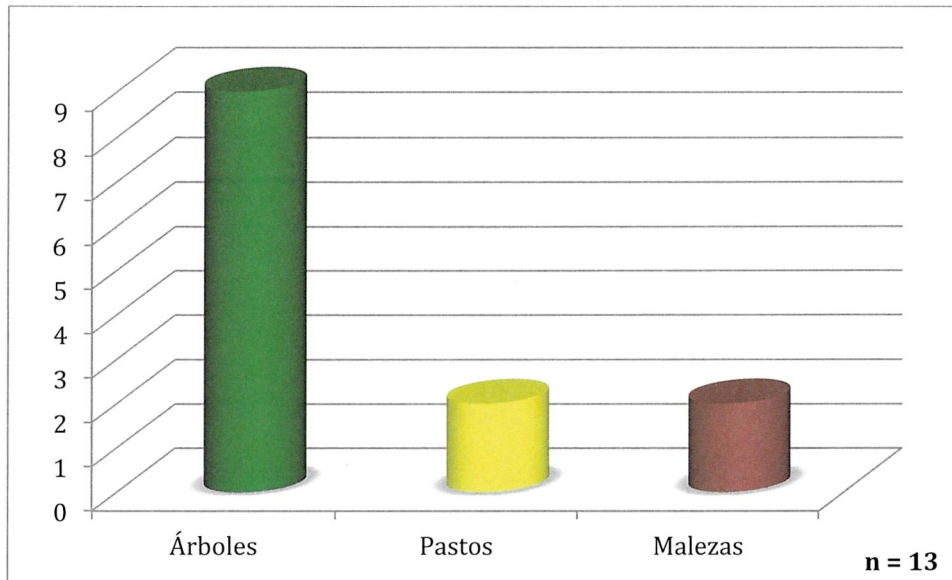


Fig. 6 Distribución de la sensibilización de pólenes

El 6.9% (2/29) estuvieron únicamente sensibilizados a Periplaneta americana y el 17.2% (5/29) a Periplaneta y algún otro aeroalergeno.

Solo un paciente (3.44%) tuvo una sensibilización a gato

Reacciones adversas locales

Todos los pacientes tuvieron reacciones locales constituidas por la presencia de pápula, eritema, prurito y edema. El 82.3% de las mismas duraron menos de 30 minutos y el restante 17.7% tuvieron una evolución mayor, siendo 48 hrs la que tuvo el tiempo mas prolongado

Reacciones adversas sistémicas

Grupo 1

Reacción anafiláctica en dos pacientes, en la dosis de 0.5 ml de 1:100 w/v

Crisis asmática en 4 pacientes, uno de los pacientes la presento en dos ocasiones, no relacionadas con la ltx en las dosis de 0.1 de 1:2500 w/v y 0.2 ml de 1:100 w/v, los otros 3 pacientes presentaron la CA posterior a la aplicación de la ltx en concentraciones elevadas (1:2500 y 1:166)

Grupo 2

3 pacientes presentaron CA, uno de los pacientes la presento en dos ocasiones, a las 48 hrs de haberse aplicado la ltx en las dosis de 0.1 ml 1:1000 w/v y 0.5 ml de 1:166, los

otros dos pacientes presentaron la CA posterior a la aplicación de la ltx, en la dosis de 0.5 ml de 1:5000 w/v y 0.5 ml de 1:2500 w/v. Un paciente tuvo exacerbación del asma en la dosis de 0.3 ml de 1:1000 w/v y de RA en la dosis de 0.2 ml de 1:100 w/v

Grupo 3

Dos pacientes presentaron CA a las 48 hrs y 4 días posteriores a la aplicación de la ltx en las dosis de 0.1 de 1:500 w/v y 0.1 ml de 1:2500 w/v, uno de estos pacientes presenta exacerbación del asma en la dosis de 0.1 de 1:166 a los 6 días de la última dosis

Grupo 4

Ningún paciente presentó reacciones adversas sistémicas

DISCUSIÓN

En este estudio se demostró que los ácaros del polvo son el alérgeno predominante en la sensibilización de las enfermedades alérgicas estudiadas, el segundo alérgeno más común fueron los pólenes de árboles, pastos y malezas (en orden de frecuencia), finalmente la sensibilización a la cucaracha fue el tercer alérgeno más frecuentemente encontrado, todo lo anterior es consistente con lo reportado en la literatura para nuestra región [Díaz Rodríguez et al, 2014] y para otras latitudes, pero con una estrecha relación genética, como es el caso de España, donde los alérgenos inhalados más prevalentes son los ácaros, gramíneas (pastos), epitelios de animales (gato y perro) y algunos hongos (alternaria) [Bercedo Sanz et al, 2017].

La mayoría de los pacientes con RA o asma están polisensibilizados [Jutel et al, 2015], a diferencia de lo observado en nuestro estudio, en donde la mayoría de los pacientes presentaban una monosensibilización, sin embargo la Itx es igualmente eficaz en pacientes monosensibilizados y polisensibilizados si se selecciona el alérgeno relevante [Jutel et al, 2015]

Las reacciones adversas asociadas con la Itx pueden ser locales o sistémicas. Las reacciones locales son bastante comunes y están caracterizadas por la presencia de eritema, prurito e edema en el sitio de la inyección y afectan hasta al 82% de los pacientes que la reciben [Jutel et al, 2015], como fue en nuestro estudio, en donde todos los pacientes presentaron algún grado de reacción secundaria local, la cual en su mayoría fue autolimitada, esto es consistente con lo reportado en la literatura [Larenas-Linnemann et al, 2019], [Jutel et al, 2015] en donde se reporta que las reacciones adversas locales son frecuentes y que más de la mitad de los pacientes en algún momento presenta reacción en el sitio de la aplicación.

La incidencia de las reacciones sistémicas varía según el programa de inducción, los factores de aumento, la pre-medicación y el grado de sensibilización. En la mayoría de las encuestas, la tasa de reacciones sistémicas en la Itx no rápida es aproximadamente del 0.1% al 0.2% de las inyecciones y del 2% al 5% de los pacientes [Jutel et al, 2015]. Sin embargo en los esquemas de inmunoterapia en racimo, rápidos y ultrarrápidos, la frecuencia de reacciones sistémicas es mayor comparada con la de la ITx convencional [Larenas-Linnemann et al, 2019] [Jutel et al, 2015], lo cual fue consistente con nuestro estudio. Por otro lado, estas reacciones sistémicas, generalmente son bien toleradas [Jutel et al, 2015] como en nuestro estudio.

Dos pacientes del grupo uno lo que representa el 6.89% (2/29 pacientes), presentaron reacción anafiláctica GII de acuerdo a la clasificación de la WAO ^[Cox L et al, 2010], posterior a la aplicación de su inmunoterapia, que amerita el uso de adrenalina, esto representa casi el doble de lo reportado (3,4%) por Walker y colaboradores ^[Walker et al, 2011]. Esta reacción se presentó en la dosis mas concentrada (0.5ml de 1:100) lo cual motivo a hacer un cambio en el esquema de la inmunoterapia para ya no llevar a los pacientes a una dosis tan concentrada que los pusiera en riesgo, por lo que se cambio la dosis de mayor concentración a 0.2 mL de 1:100 w/v. La segunda reacción sistémica mas frecuentemente observada en nuestro estudio fue la crisis de asma, la cual se presentó en 7/29 pacientes (24.13%), de las cuales fueron directamente relacionadas con la inmunoterapia en 5 pacientes. Las crisis se controlaron adecuadamente con el uso de B2 agonistas de acción corta y esteroide inhalado combinado con B2 agosnista de acción prolongada, lo cual es consistente con lo reportado por Horst et al ^[Horst et al, 1990] en donde dos de sus pacientes experimentaron reacciones asmáticas el primer día de tratamiento, pero las reacciones se controlaron fácilmente con B2 agonistas inhalados.

Se observa que entre mas frecuente sea la administración de la ltx, mayor es la incidencia de reacciones sistémicas, de esta manera en el grupo 1 se presentó en el 50%, en el grupo 2 en el 30%, en el grupo 3 del 28% y en el grupo 4 no hubo ningún caso, esto es probable que se deba a que a mayor exposición del agente sensibilizante y a un efecto acumulativo del mismo, que se traduciría en una mayor concentración del alérgeno en el cuerpo y por lo tanto incremento en los mecanismos inmunológicos que pueden llevar a la exacerbación de la alergia

Los factores de riesgo para las reacciones sistémicas relacionados con ITx incluyen: ^[Jutel et al, 2015]

1. Reacciones sistémicas previas relacionados con ltx
2. Asma sintomática
3. Alto grado de reactividad en la prueba cutánea.

Otros factores de riesgo potenciales para reacciones sistémicas relacionados con ltx

4. Administración durante el apogeo de la temporada de polen
5. Programa de dosis elevadas (semi-rápida o rápida)
6. Fase de tratamiento (mantenimiento versus incremento de dosis),

De acuerdo a estos factores de riesgo, en nuestro estudio pudimos corroborar el punto número uno, en dos de nuestro pacientes que presentaron dos crisis asmáticas subsecuentes, el punto número 5, por el tipo de esquema empleado (semi-rápido) y finalmente el punto 6 en donde 6/7 crisis asmáticas reportadas fueron en la etapa de incremento de dosis

Finalmente se corrobora la necesidad de que el paciente permanezca en el sitio de aplicación de la inmunoterapia por lo menos 30 minutos después de aplicada la misma y de contar con personal médico experto e insumos para el reconocimiento y tratamiento de la anafilaxia^[Jutel et al, 2015], como fue en nuestro protocolo, en donde los pacientes permanecieron en el hospital durante las dos horas posteriores a la aplicación de la inmunoterapia, bajo monitorización constante, lo que permitió identificar y tratar oportunamente los dos casos de anafilaxia que se presentaron, sin que tuvieran consecuencias para el paciente^[Simons et al, 2014].

CONCLUSIONES

Los cuatro esquemas de inmunoterapia evaluado fueron bien tolerados por todos los pacientes, si bien la administración diaria de la misma, permite que el paciente llegue a la concentración máxima en un tiempo record de 4 semanas y media, que comparado con el esquema de administración tradicional, tardaría de 6 a 8 meses en llegar a la máxima concentración, implica un riesgo mucho mayor por la frecuencia de reacciones adversas sistémicas que se presentarón. Al disminuir la frecuencia de administración de la ltx, también se reduce de manera significativa las reacciones adversas sistémicas.

Finalmente la administración dos veces a la semana de la ltx demostró ser el método mas seguro de los cuatro esquemas evaluados, ya que en esté no se presentó ninguna reacción adversa sistémica, el tiempo en que se llego a la máxima concentración fue de 11 semanas y media (menos de 3 meses), que comparado con el tiempo promedio del esquema tradicional, representa un ahorro del tiempo del 42%, si a estos agregamos que en el esquema tradicional, la máxima concentración de alérgeno que se le administra a un paciente es de 1:500 w/v que comparado con el 1:100 w/v de nuestro protocolo, representa un incremento en la concentración de alérgeno del 500%, lo que garantizaría una mejoría clínica mas significativa en los pacientes.

ANEXO 1

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO EVALUACION DE DIFERENTES ESQUEMAS DE LA INMUNOTERAPIA SEMI- RAPIDA SUBCUTANEA EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA

CDMX. a _____ de _____ del 20__.

Estimado padre, madre o tutor del paciente con enfermedad alérgica (asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica ó conjuntivitis alérgica), la Dra. Socorro Orozco del servicio de Alergia, realiza un estudio junto con varios médicos del mismo servicio, para investigar la seguridad de la Inmunoterapia semi-rápida (vacunas de alergia).

La inmunoterapia ha demostrado ser un tratamiento efectivo y de elección para las enfermedades alérgicas, este es el único tratamiento que modifica la historia natural de la enfermedad alérgica e inducen remisión o curación a largo plazo. El propósito de la inmunoterapia es disminuir la sensibilidad al alérgeno mediante la administración gradual de dosis incrementadas de vacuna alérgica, con lo que se modifican las respuestas inmunes de los patrones alérgicos inflamatorios a unos mas protectores, con respuestas con menos daño. La inmunoterapia consiste en la administración de extractos alergénicos (vacunas de alergia) que van a modificar los síntomas de la enfermedad. De manera general en la inmunoterapia convencional los pacientes reciben un curso de inyecciones administrados de forma subcutánea, las cuales se inician a dosis muy bajas del alérgeno y en forma gradual se van incrementando, a este respecto en el Instituto Nacional de Pediatría existe la experiencia de muchos años administrando las vacunas 2 veces por semana en casa de los pacientes, este tipo de inmunoterapia tiene la desventaja de que los incrementos en la concentración de la vacuna se realizan de manera muy lenta por lo que el paciente requiere de un mínimo de 120 inyecciones (aproximadamente 12 a 15 meses) para poder llegar a la fase de mantenimiento, por lo que la deserción del tratamiento es frecuente debido a lo lento y tiempo invertido con falta de respuesta clínica rápida. Una vez que se encuentran en fase de mantenimiento, las inyecciones se espacian a intervalos de 4 a 6 semanas por 3 a 5 años y los pacientes experimentan

mejoría significativa de los síntomas de la enfermedad alérgica que padezcan. Existen varios esquemas alternos de inmunoterapia diferente a la convencional que son la semi-rápida y la rápida.

La inmunoterapia semi-rápida consiste en la aplicación de las vacunas de alergia de manera sub-cutánea, pero los incrementos en la dosis del alérgeno se hacen de una manera mas rápida que en el esquema convencional, lo cual permite al paciente alcanzar de manera mas rápida (3 meses o menos) la dosis de mantenimiento, esto permite una significativa reducción en el número de inyecciones (aproximadamente 24) para alcanzar la fase de mantenimiento, mejoría rápida de los síntomas de su enfermedad, mayor apego al tratamiento, poca o nula deserción. El tiempo total del tratamiento al igual que la inmunoterapia convencional es de 3 a 5 años.

En virtud de que los incrementos en la concentración de su vacuna se harán en forma mas rápida será necesario la asistencia de su hijo (a) al hospital para la aplicación de su vacuna y la permanencia de 60 minutos posterior a su inyección, así mismo puede presentarse mayor número de reacciones adversas, las cuales pueden ser locales como la presencia de eritema (enrojecimiento de la piel), macula (roncha), inflamación del sitio de la aplicación de la vacuna, edema del brazo (hinchazón) ó sistémicas como la exacerbación de los síntomas de sus enfermedad como la tos, rinorrea, dolor o cólico abdominal, eritema (enrojecimiento de cualquier parte del cuerpo), prurito (comezón), urticaria (ronchas fugaces), angioedema (edema de partes blandas del cuerpo como ojos, labios, glotis), crisis asmática, o choque anafiláctico el cual es una condición de suma gravedad que puede poner en peligro la vida del paciente si no se detecta y atiende a tiempo. Este tipo de reacciones tiene una frecuencia del 15% y la gran mayoría de estas (mas del 75%) son de tipo local.

Si tiene Usted alguna duda, favor de hacérsela a la Dra. Socorro Orozco o al Dr. Edgar Cervantes Trujano en el servicio de Alergia de lunes a viernes de 10:00 a 14:00 hrs. o al teléfono 10-84-09-00 extensión 1267

Para aceptar participar en la presente investigación favor de firmar en la línea de abajo

Nombre y Firma del Padre, Madre o Tutor

Testigo

Testigo

BIBLIOGRAFIA

1. Akdis CA and Adkis M. Mechanism of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(1):18-27
2. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTAL consensus. *Allergy* 2008;63:5-34
3. Barranco P, Pérez-Francés C, Quirce S et al. Consensus Document on the Diagnosis of Severe Uncontrolled Asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012;22(7):460-475
4. Bercedo Sanz A, Reig Rincón de Arellano I, Guerra Pérez MT, Juliá Benito JC, Mora Gandarillas I y Grupo de Vías Respiratorias. Protocolo de Identificación de la Alergia. *El Pediatra de Atención Primaria y la Identificación de la Alergia ¿Por qué, a quién, cuándo y cómo? Protocolo del GVR (Publicación P-GVR-3) 30 de diciembre de 2017 [Consultado el 12 de marzo de 2021] Disponible en.*
<http://www.respirar.org/index.php/grupo-vias-respiratorias/protocolo>
5. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ et al, Allergen immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic disease. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102(4):558-562
6. Bousquet J. and Michel F.B. Specific immunotherapy in asthma: Is it effective? *J Allergy Clin Immunol* 1984;94(1): 1-11
7. Brozek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2016 Revision. *J Allergy Clin Immunol* 2016;140(4):950-958
8. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 Revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:466-76
9. Burks A.W., Calderón M.A., Casale T, et al. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology / European Academy of Allergy and Clinical Immunology / PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1288-96
10. Canonica GW, Cox L, Pawakar R, et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organization Journal* 2014;7(6):1-52
11. Chirumbolo S. Immunotherapy in allergy and cellular test. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2014;10(6):1595-1610
12. Colodenco D, Neffen H, Baena-Cagnani C, et al. Recomendaciones para el

- diagnóstico y tratamiento del asma de difícil control (ADC). Archivos de Alergia e Inmunología Clínica 2006;37(suplemento I)
13. Cox L, Larenas-Linnemann D, Lockett RF, Passalacqua G. Speaking the same language: the World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(3):569-574
 14. Creticos P. S. Advances in synthetic peptide immuno-regulatory epitopes *World Allergy Organization Journal* 2014;7(30):2-6
 15. Custovic A, Johnston L, Pavord I et al. EAACI position statement on asthma exacerbations and severe asthma. *Allergy* 2013;68:1520-1531
 16. Dhimi S, Kakourou A, Asamoah F et al. Allergen immunotherapy for allergy asthma: A systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017;72:1825-1848
 17. Dhimi S, Nurmatov U, Arasi S et al. Allergen immunotherapy for allergy rhinoconjunctivitis: A systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017;72:1597-1631
 18. Díaz Rodríguez A, Labrado Rosado A, Castro Almarales RL and Álvarez Castelló M. Current status and future perspectives of immunotherapy in Latin America and Cuba. *World Allergy Organization Journal* 2014;7:28
<https://www.waojournal.org/content/7/1/28>
 19. Douglass JA and O'Hehir RE. Diagnosis, treatment and prevention of allergic disease: the basics. *Med J Aus* 2006;185(4):228-233
 20. Durham SR and Leung DYM. One hundred years of allergen immunotherapy: Time to ring the changes. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(1):3-7
 21. Elenburg S and Blaiss MS. Current status of sublingual immunotherapy in the United States. *World Allergy Organization Journal* 2014;7(24):1-7
<http://www.waojournal.org/content/7/1/24>
 22. Emeryk A, Emeryk –Maksymiuk J and Janeczek K. New guidelines for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Adv Dermatol Allergol* 2019;36(3):255-260
 23. Frazier A., Schulten V., Hinz D., et al. Allergy-associated T cell epitopes repertoires are surprisingly diverse and include non-IgE reactive antigens *World Allergy Organization Journal* 2014;7(26): 2-6
 24. GEMA 5.1. Guía Española para el Manejo del Asma 2021 www.gemasma.com
 25. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and prevention, 2021. Available from: www.ginasthma.org
 26. Guerra Stefano and Martínez Fernando D. ¿Es la alergia una enfermedad

- asmática?. Arch Bronconeumol 2011;47(10):479-481
27. Ivancevich JC, Cardona V, Larenas-Linnemann D, et al. Resumen ejecutivo de ARIA 2019: vías integradas de atención para la rinitis alérgica en Argentina, España y México. Rev Alergia Mex 2019;66(4):409-425
 28. Kay AB. Allergy and allergy Diseases. N Engl J Med 2001;34(1):30-37
 29. Larenas-Linnemann D, Luna-Pech JA, Rodríguez-Pérez N, Rodríguez-González M, Arias-Cruz A, Blandón-Vigil MV, et al. GUIMIT 2019, Guía Mexicana de Inmunoterapia. Guía de diagnóstico de alergia mediada por IgE e inmunoterapia aplicando el método ADAPTE. Rev Aler Mex 2019;66 Supl1:1-105
 30. Lee JH, Yu HH, Wang LC, Yang YH, Lin YT* and Chiang BL The levels of CD4+CD25+ regulatory T cells in paediatric patients with allergic rhinitis and bronchial asthma. Clinical and Experimental Immunology. 2007, 148:53-63.
 31. Joint Task Force of Practice Parameters, representing: The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology and American College of Allergy, Asthma and Immunology Practice parameters for allergen immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 1996;98(6):1001-1 011
 32. Jutel M, Agache L, Bonini S, et al. International consensus on allergy immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2015;136(3):556-568
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2015.04.047>
 33. Haugaard L, Dahl R, and Jacobsen L. A controlled dose-response study of immunotherapy with standardized, partially purified extract of house dust mite: Clinical efficacy and side effects. J Allergy Clin Immunol 1993;91(3):709-22
 34. Horst M, Hejjaoui A, Horst V, Michel FB and Bousquet J. Double-blind, placebo-controlled rush immunotherapy with a standardized *Alternaria* extract J Allergy Clin Immunol 1990;85:460-72
 35. Nelson H.S., Iklé D. and Buchmeier A. Studies of allergen extract stability: The effects of dilution and mixing. J Allergy Clin Immunol 1996;98:382-8
 36. Norman P.S. and Lichtenstein L.M. The clinical and immunologic specificity of immunotherapy J Allergy Clin Immunol 1978;61(6):370-77
 37. Ownby D.R. and Adinoff A.D. The appropriate use of skin testing and allergen immunotherapy in Young children. J Allergy Clin Immunol 1994;94:662-5
 38. Passalacqua G and Durham SR Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma update: Allergen immunotherapy. J Allergic Clin Immunol 2007;119(4):881-891
 39. Park J, Jang H, Kim M, et al. Predicting Allergic diseases in children using

- genome-wide association study (GWAS) data and family history. *World Allergy Organization Journal* 2021;14:100539
<https://doi.org/10.1016/j.waojou.2021.100539>
40. Pawankar R. Allergic disease and asthma: a global public health concern and a call to action. *World Allergy Organization Journal* 2014;7:12
<http://www.waojournal.org/content/7/1/12>
 41. Position statement of Committee on Allergen Standardization representing: American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. The use of standardized allergen extracts *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:583-6
 42. Prescott SL and Tang MLK. The Australasian Society of Clinical and Allergy position statement: summary of allergy prevention in children. *Med J Aus* 2005;182(9):464-467
 43. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis, *Allergy* 2018;73:765-798 <https://doi.org/10.1111/all.13317>
 44. Shakir EM, Cheung DS and Grayson MH. Mechanisms of immunotherapy: a historical perspective. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:340-347
 45. Simons FER, Arduso LRF, Bilò MB et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organization Journal* 2014;7(9):1-19
<http://www.waojournal.org/content/7/1/9>
 46. Stewart G.E. and Lockey R.F. Systemic reactions from allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90(4-1):567-78
 47. Van Metre TE, Adkinson NF, Amodio F. J. et al. A comparison of immunotherapy schedules for injection treatment of ragweed pollen hay fever. *J Allergy Clin Immunol* 1982;69(2):181-193
 48. Walker SM, Durham SR, Till S.J., et al. Immunotherapy for allergic rhinitis. *Clinical & Experimental Allergy* 2011;41:1177-1200
 49. Wilson D.R., Torres Lima M, Durham S.R., Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2005;60:4-12