



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”

**TÍTULO: “FRECUENCIA DE REACCIONES ADVERSAS EN PACIENTES CON
INMUNOTERAPIA
ESPECIFICA CON ALERGOIDE, EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL”.**

TESIS QUE PRESENTA:

DRA. SILVIA PAULINA RUIZ LÓPEZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD EN:

ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA

TUTORES: DRA. PATRICIA MARÍA O’FARRILL ROMANILLOS

DIANA ANDREA HERRERA SÁNCHEZ

CLAUDIA YUSDIVIA BELTRÁN DE PAZ

CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO DE 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**"Frecuencia de reacciones Adversas en pacientes con
Inmunoterapia
específica con Alergoide, en un Hospital de Tercer Nivel"**



DOCTORA

VICTORIA MENDOZA ZUBIETA

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DOCTORA

DIANA ANDREA HERRERA SÁNCHEZ

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA



DOCTORA

PATRICIA MARÍA O'FARRILL ROMANILLOS

ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA

MÉDICO ADJUNTO AL CURSO ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA



DOCTORA

CLAUDIA YUSDIVIA BELTRÁN DE PAZ

MEDICO ADSCRITO DE ALERGIA E INMUNOLOGIA CLÍNICA



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3601.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 C3 09 015 034
Registro COMBOÉTICA COMBOÉTICA 09 CEI 023 3617682

FECHA: **Lunes, 06 de Junio de 2022**

M.C. Patricia María O Farrill Romanillos

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Frecuencia de reacciones Adversas en pacientes con Inmunoterapia alérgeno específica con Alergoide, en un Hospital de Tercer Nivel**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional
R-2022-3601-064

De acuerdo a la normativs vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Fredy Cuevas Garcia
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Dirección

IMSS
SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL

INDICE

	TEMA	PAGINA
1	Resumen	5
2	Marco Teórico	8
3	Planteamiento del Problema	20
4	Justificacion	21
5	Pregunta de Investigacion	21
6	Hipótesis	21
7	Objetivos	21
8	Materiales y Metodos	22
9	Diseño del Estudio	22
10	Criterios de Selección	23
11	Tamaño de la muestra	23
12	Analisis Estadístico	23
13	Definicion de Variables	24
14	Consideraciones éticas	27
15	Recursos, financiamiento y factibilidad	28
16	Resultados	29
17	Discusion	34
18	Conclusiones	35
19	Bibliografía	37
20	Anexos	41

	1.DATOS DEL ALUMNO
Apellido Paterno	Ruiz
Apellido Materno	López
Nombre(s)	Silvia Paulina
Telefono	3315996527
Universidad	Universidad Nacional Autonoma de México
Facultad o Escuela	Facultad de Medicina
Especialidad	Alergia e Inmunología Clínica
Numero de Cuenta	521213134
	2.DATOS DE ASESORES
Apellido Paterno	O'Farrill
Apellido Materno	Romanillos
Nombre(s)	Patricia Maria
Apellido Paterno	Beltran
Apellido Materno	De Paz
Nombre (s)	Claudia Yusdivia
	3.DATOS DE LA TESIS
Título	“Frecuencia de reacciones Adversas en pacientes con Inmunoterapia especifica con Alergoide, en un Hospital de Tercer Nivel”.
Año	2022
Numero de Registro	R-2022-3601-064

RESUMEN:
**“Frecuencia de reacciones Adversas en pacientes con
Inmunoterapia alérgico específica con Alergoide, en un Hospital
de Tercer Nivel”.**

Ruiz- López SP¹, O’Farrill-Romanillos PM¹, Herrera-Sánchez DA¹, Beltrán de Paz CY¹

Servicio Alergia e Inmunología Clínica, Hospital Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” Centro

Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México.

INTRODUCCION

Las enfermedades respiratorias alérgicas afectan del 1%-2% de la población mundial. La Inmunoterapia Alérgico específica es el único tratamiento modificador de la enfermedad, implicando la administración creciente de extractos naturales derivados del alérgico completo. Este tratamiento se ha relacionado con reacciones adversas, sin embargo, estudios demuestran que estas se presentan con poca frecuencia, en general en 0.1 % al 3% de presentación, en su mayoría como locales y con menor frecuencia sistémicas. Es por eso que surge la necesidad de realizar este trabajo, y valorar la reacciones con Alergoide en población mexicana, ya que no se tienen datos estadísticos de la comparación entre otras especies de tratamiento con Alérgicos.

Objetivo: Determinar la frecuencia de efectos adversos de ITE con Alergoide en pacientes con Alergia Respiratoria de un Hospital de Tercer Nivel.

Métodos: Estudio transversal observacional, descriptivo, que incluye a pacientes con Enfermedad Alérgica Respiratoria, sensibilización a Aero alérgicos, con inicio tratamiento con ITE subcutánea con Alergoide.

Resultados: De los 26 pacientes incluidos de junio 2021 a junio 2022, el 69.2% fueron mujeres y el 30.8% hombres. El rango de edad entre los dos generos se presento entre 34 a 42 años, siendo el grupo de menor edad entre mujeres. Estos pacientes contaban con alguno o mas diagnosticos de enfermedad alérgica

respiratoria, la mayoría con enfermedad controlada (93%). Las reacciones adversas solo se presentaron como manifestaciones locales (cutáneas) o con exacerbación de síntomas nasales (12%). No hubo casos reportados de síntomas sistémicos. Del total de pacientes incluidos hasta el momento, observamos con mayor frecuencia el sexo femenino (84%), el cual podría ser de importancia poder saber el mecanismo subyacente a su mayor asociación a desarrollo de enfermedades atópicas.

Conclusión: Se observa que son pocos los casos de reacciones adversas presentadas; Comparado con los otros tipos de inmunoterapia alérgica específica, en donde se han reportado reacciones sistémicas; en este solo fueron localizadas cutáneas. Concluimos que este puede ser un tratamiento óptimo, seguro y eficaz para los pacientes con enfermedad alérgica respiratoria, incluso para el control de síntomas respiratorios disminuyendo demanda de atención médica, sin embargo, consideramos pueda ser una pauta para las fases de mantenimiento y seguir evaluándose durante el resto del tratamiento.

Tema: “Frecuencia de reacciones Adversas en pacientes con Inmunoterapia alérgeno específica con Alergoide, en un Hospital de Tercer Nivel”.

Marco Teórico

Las enfermedades respiratorias alérgicas, han incrementado en los últimos años, se estima que estas enfermedades afectan del 1%-2% de la población mundial. ^[1] Uno de los tratamientos es la Inmunoterapia alérgeno-específica (ITE), la cual está recomendada para pacientes con síntomas moderados a graves en la exposición a alérgenos con sensibilización demostrable a inmunoglobulina (IgE) relevante.

Hasta la fecha es la única forma de terapia curativa y modificadora de la enfermedad en el tratamiento de las alergias de tipo inmediato (alergia tipo I). Por lo que la evidencia descrita en ensayos y metaanálisis previos, lo considera el tratamiento principal para la cura de estos trastornos. ^[2]

La inmunoterapia subcutánea (SCIT) fue introducida por primera vez hace más de 100 años por Leonard Noon y Freeman, llevando una “inoculación profiláctica” con extractos de polen, lo que resultó en una clara reducción de los síntomas oculares y nasales. ^[3]

El uso de SCIT en la actualidad implica la administración de cantidades crecientes de extracto de alérgeno, logrando finalmente una “dosis de mantenimiento”. ^[5] esto con el objetivo de conseguir la y aumentar la tolerancia clínica e inmunitaria a fin de disminuir o modular la enfermedad alérgica.

Sin embargo, a pesar de los beneficios de la Inmunoterapia específica con Alérgenos para la mayoría de los pacientes, existe la necesidad de establecer nuevas estrategias terapéuticas para las personas que no responden.

Desde 1970 se hicieron intentos para alterar los extractos de alérgenos por medio de modificación química usando formaldehído o glutaraldehído o por polimerización para producir los llamados "alergoides", que se creía que eran más efectivos con menos efectos secundarios. Los progresos en biotecnología han abierto perspectivas nuevas y alternativas de tratamientos mediante ITE ofreciendo posibilidades para mejora del resultado clínico y reducción de los efectos secundarios de la ITE. [6]

Existen diferentes modalidades de aplicación en inmunoterapia específica con alérgenos, sin embargo, las principales de ITE utilizadas en la práctica clínica son la inmunoterapia con alérgenos subcutáneos (SCIT) y la inmunoterapia con alérgenos sublingual (SLIT) [7]. La inmunoterapia subcutánea implica tradicionalmente la administración de extractos naturales derivados del alérgeno completo.

Los productos alergénicos comprenden cualquier medicamento que es destinado a detectar o provocar alguna alteración adquirida y específica en la respuesta inmune hacia un agente alergenizante.

Los extractos alergénicos utilizados en ITE son de tres tipos: nativos, moleculares y modificados (alergoides/polimerizados). Estos últimos como se comentó desde la década de 1970, desarrollados para la disminución de eventos adversos secundarios mediados por IgE, con esto se consigue disminuir la alergenicidad de vacunas manteniendo inmunogenicidad con respecto a las vacunas producidas con extractos alergénicos nativos. [8]

Mecanismos de acción de inmunoterapia específica

Se ha observado que la ITE ejerce su acción principalmente sobre los linfocitos T reguladores (*Treg*), promoviendo varios mecanismos que conllevan a tolerancia inmune a alérgenos, alterando la memoria alérgeno-específica, así como la

respuesta de los Linfocitos T y Linfocitos B hacia los alérgenos con la participación de los Linfocitos Treg y de la IL-10.

La respuesta alérgica inicia con la introducción del alérgeno por parte de las células dendríticas (DC) del epitelio de las vías respiratorias. Posteriormente, la célula Dendrítica se dirige a los órganos linfoides secundarios locales (ganglios linfáticos) donde ocurre la presentación del antígeno a Th0. Este linfocito Th0 se diferencia a Th2 y sintetiza su perfil de interleucina para permitir la producción de anticuerpos contra alérgenos específicos de tipo IgE.

Uno de las modificaciones iniciales en el desarrollo de la tolerancia al alérgeno es una inducción de Células T reguladoras específicas de alérgenos (TR1), que contribuyen al control de reacciones alérgicas, induciendo la proliferación de linfocitos Treg que controlan y disminuyen el fenotipo Th2, así como las citoquinas pro inflamatorias propias (IL-4, 5, y 13) y aumentando los productos de los Linfocitos Th1 como el interferón gamma, que da como resultado un equilibrio en el conjunto de células y mediadores Th2 y no Th2. [2,9]

Efectos a corto plazo Tras pocas horas de administración de la primera dosis de inmunoterapia se produce un descenso de las células que expresan el receptor de alta afinidad para la inmunoglobulina E (*FcεRI*), además se produce un aumento de mediadores inflamatorios, esta liberación de mediadores reduce los gránulos citoplásmicos, con esto aumentando el umbral de activación de mastocitos y basófilos.

Efectos a mediano plazo La inducción de un “estado de tolerancia” en los linfocitos T periféricos un paso esencial en la inmunoterapia. Se caracteriza principalmente por la generación de linfocitos T reguladores (Treg) específicos para el alérgeno implicado, la cual es inducida por citocinas como el factor transformador del crecimiento beta (*TGFβ*) y la IL-10, producidas en gran proporción por las propias células Treg.

La IL-10 suprime a los linfocitos T y también ejerce un efecto inhibitorio en los monocitos activados en los macrófagos, baja en moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase 2 (*MHC II*), así disminuyendo la capacidad de presentación antigénica.

El *TGF-β* y la *IL-10* liberados por los Linfocitos Treg suprimen las células efectoras de inflamación alérgica e inhiben los aumentos estacionales de las células linfoides innatas del grupo 2 (ILC2) [9]. Estas citocinas limitarán las respuestas inmunitarias de tipo Th2 e inducirán el cambio de clase de inmunoglobulina a IgG4 e IgA. Con el aumento en la producción de IgG4 específica, será capaz de interceptar el alérgeno antes de que entre en contacto con la IgE específica unida a las células efectoras (mastocitos y basófilos), previniendo así su activación.

La estandarización ha mejorado en los últimos años, llevando a nuevos enfoques con la utilización de tecnología para producir proteínas o péptidos, aplicaciones por vía intradérmica o EPI cutánea de péptidos inmunodominantes con mejora de la respuesta inmunitaria, con la finalidad de disminuir los efectos secundarios, haciendo uso de adyuvantes.

Desde entonces, con los avances significativos en el campo de la caracterización de alérgenos, las directrices internacionales han definido que un “producto alérgeno se entenderá cualquier medicamento destinado a identificar o inducir una alteración adquirida específica en la respuesta inmunológica a un agente alérgico”.

Generalmente, se distinguen dos tipos de modificación: **Modificación física y modificación química**. La modificación física más común es la adsorción sobre portadores como hidróxido de aluminio, fosfato de calcio o tirosina, con el objetivo de modular las características inmunológicas de un extracto de alérgeno.

La modificación química de los extractos de alérgenos suele incluir conjugación y/o reticulación con p. glutaraldehído o carbamilación con cianatos. Estas modificaciones tienen como objetivo destrucción de epítomos de células B para

reducir la reactividad de IgE mientras se conserva la inmunogenicidad debido a los epítomos de células T intactos.

Las preparaciones resultantes se conocen comúnmente como **alergoides** y se han desarrollado para reducir los efectos secundarios en la Inmunoterapia con Alérgenos. ^[10] La Inmunoterapia con Alergoide, es una técnica ampliamente desarrollada desde 1970 por *Marsh D. y cols.*

Los alergoides se definen como una molécula de alérgeno potenciada y modificada químicamente, a través de la polimerización con glutaraldehído o formaldehído, creando una molécula más grande para obtener mejora en las características de inmunogenicidad y filtrar las fracciones de alergenidad del alérgeno ^[9,11,12].

Esta modificación en los alérgenos tiene como objetivo disminuir la capacidad de entrecruzar IgE, hacer que los epítomos de células T lineales más cortos, conservando así la inmunogenicidad.

El primer estudio sobre alergoides en 1973, obtenido por polimerización de alérgenos utilizando glutaraldehído, dio como resultado moléculas de alto peso molecular (200.000 a 20.000.000 Dalton) que fueron significativamente menos alérgicas debido a una disminución capacidad de puentear la IgE en su receptor específico manteniendo la inmunogenicidad y, por lo tanto, la eficacia terapéutica. ^[13]

Clasificación de Alergoides

Se han desarrollado diferentes estrategias que permiten acortar los tratamientos para la alergia y disminuir el riesgo de desarrollo de reacciones adversas.

Desde 1992 se han utilizado varios alergoides. Un **alergoide monomérico** posee las mismas características de inmunogenicidad, pero menos potencial alérgico: los sitios de unión a IgE se inactivan mediante carbamilación del grupo lisina. En consecuencia, ocurren menos eventos adversos relacionados con la terapia. Todas estas características se logran mediante modificación química selectiva, por lo que

se manipula una molécula más pequeña (12 a 40 kDa) que la de los tipos convencionales de alérgenos (por ejemplo, mediante la polimerización de la molécula de alérgeno nativa).

Por tanto, se mantiene la absorción adecuada del alérgeno monomérico en la mucosa oral. Por lo tanto, los comprimidos de alérgenos monoméricos son óptimos para una ingesta sublingual conveniente a diferencia de los alérgenos convencionales, que siempre deben administrarse por vía subcutánea [14,15]

Los **alérgenos polimerizados** se utilizan actualmente en SCIT a largo plazo, así como en SCIT a corto plazo de naturaleza de depósito. Debido a sus moléculas grandes, el alérgeno se disuelve más lentamente, manteniendo así su inmunogenicidad durante un largo período de tiempo [16]

Muchos estudios que investigan los alérgenos polimerizados sugieren el fuerte impacto positivo de la eficacia de esta ITE [17]

Ciertos productos Europeos han implementado productos químicos para la producción de alérgenos incluyen: formaldehído e hidróxido de aluminio, glutaraldehído y tirosina (Pollinex-R como adsorbato de tirosina), glutaraldehído y tirosina y monofosforil lípido A (MPL), glutaraldehído e hidróxido de aluminio. Esta modificación les otorga mejores características de inmunogenicidad porque reaccionan con los grupos amino primarios en la cadena polipeptídica del alérgeno, produciendo polímeros reticulados intramoleculares e intermoleculares de alérgenos de alto peso molecular [18]

Los adyuvantes tienen el potencial de modificar los efectos farmacológicos e inmunológicos de las vacunas de alérgenos.

Un adyuvante es una molécula que mejora las respuestas inmunitarias al interactuar con antígenos física o químicamente. Pueden modular la liberación de alérgenos, actuar como depósito, estimular las respuestas inmunitarias o limitar respuestas de anticuerpos para disminuir los efectos secundarios no deseados. [19]

Estos Adyuvantes se ha clasificado tradicionalmente **como de primera generación** (aluminio, tirosina microcristalina y fosfato de calcio) y de **segunda generación** (receptores tipo Toll— TLR). Además, se han utilizado otros adyuvantes con resultados prometedores, como liposomas y partículas similares a virus.

Los adyuvantes típicamente comprenden señales de peligro, que conducen a la inflamación y mejoran la respuesta inmunitaria posterior contra el alérgeno aplicado. La seguridad de los alergoides permite una rápida dosificación e inducción de IL-10 y anticuerpos protectores, pero esta estrategia puede ser corroborada por la elección de los adyuvantes.

Los adyuvantes mejoran las respuestas de las células B y T al antígeno por varios mecanismos. Los antígenos adyuvados aprovechan la activación de receptores tipo Toll (TLR) en células B, entrecruzamiento de receptores de células B (BCR) y formulación de depósito para prolongar estimulación de antígenos.

Además, los depósitos de antígenos prolongan la estimulación y dirección de las células dendríticas para aumentar su captación, lo que finalmente conduce a la activación de las células T, ayudando a las células B a convertirse en células plasmáticas.

Por lo tanto, cada adyuvante actúa a través de distintos mecanismos inmunológicos, modulando respuestas inmunitarias tanto adaptativas como innatas, todas contrarrestando en última instancia la respuesta Th2 o amortiguando la inflamación alérgica.

La elección del adyuvante puede ser decisivo para dirigir de manera óptima los alérgenos a los órganos linfoides según la vía de administración.

El hidróxido de aluminio fue la primera molécula química que se utilizó como adyuvante ^[20]. Induce una fuerte respuesta Th2, estimula la activación de células presentadoras de antígeno (APC), independiente de la señalización del TLR, pero

dependiente del inflamasoma NLRP3. Todavía se considera el adyuvante más común y seguro para la inmunoterapia inyectable en humanos.

Por otro lado, se ha demostrado que los extractos polimerizados con Glutaraldehído pierden su capacidad proteolítica, como consecuencia de cambios en la estructura que lleven a una reducción en la accesibilidad del sustrato. [21]

El glutaraldehído, ejemplo, polimeriza los alérgenos monoméricos en agregados gigantes, ocultando así lejos de los epítopos de IgE, ampliando su distancia y evitando así el entrecruzamiento de IgE. Por lo tanto, con los Alergoides acortando la fase de acumulación.

Con el proceso de polimerización con Glutaraldehído, los epítopos alérgicos quedan en una red macromolecular compleja, inaccesible para los anticuerpos IgE, dejando la mayoría de los determinantes antigénicos accesibles para la inducción de anticuerpos IgG.

Esto hace que los alérgenos sufran modificación en su estructura, reduciendo reactividad de epítopos de IgE específica (tridimensionales), mientras que los epítopos de IgG específica, son lineales, se mantienen operativos, lo que implica reducción alérgica de Linfocitos B por acción de IgG.

Otros adyuvantes como la L-tirosina, es un aminoácido que retrasa la biodisponibilidad de los materiales alérgicos, actualmente, la Tirosina microcristalina está patentado como adyuvante para su uso en inmunoterapia. y se integra en alergoides de glutaraldehído para *Dermatophagoides* para ayudar a reducir los síntomas alérgicos y disminuir el uso de medicamentos.

El fosfato de Calcio se ha utilizado como alternativa a los adyuvantes de aluminio. Sin embargo, pacientes tratados con fosfato de calcio han desarrollado doubles reacciones locales subcutáneas.

Seguridad de la ITE

Los alérgenos son los principales contribuyentes de la seguridad y eficacia de los extractos alérgnicos utilizados para la ITE. La selección de estos alérgenos se basa en la combinación de la historia con resultados de las pruebas cutáneas o in vitro. la ITE es igualmente eficaz en pacientes mono-sensibilizados y poli sensibilizados si se selecciona el alérgeno correspondiente.

Los requisitos centrales para el control de calidad de los productos alérgnicos están establecidos obligatoriamente en la Norma Europea Farmacopea (*Ph. Eur.*). Tener en cuenta que el grado de correlación entre la actividad alérgnica total y la eficacia terapéutica sigue siendo desconocido para ITE. Se ha postulado durante muchos años que una cantidad específica de un alérgeno mayor (5-20 g) son la dosis óptima para alcanzar un efecto clínicamente relevante sin causar efectos secundarios inaceptables. [22]

Se han desarrollado diferentes estrategias que permiten acortar los tratamientos para la alergia y disminuir el riesgo de desarrollo de reacciones adversas. El perfil de seguridad de la ITE ha sido ampliamente documentado en estudios clínicos bien diseñados [23].

Las reacciones adversas asociadas con la ITE pueden ser locales o sistémicas. Las reacciones locales (LR) son bastante comunes tanto con SCIT (eritema, prurito e inflamación en el lugar de la inyección) como con SLIT (prurito oro faríngeo, inflamación o ambos), y afectan hasta al 82 % de los pacientes que reciben SCIT13 y al 75 % de los pacientes que reciben SLIT.

Las reacciones alérgicas adversas a la SCIT se clasifican como reacciones **locales o sistémicas**. Las reacciones locales grandes (LLR) se definen como prurito y / o eritema (> 2,5 cm) en el lugar de la inyección y son frecuentes entre los receptores. [24]

Las RS relacionadas con SCIT pueden variar en gravedad desde anafilaxia leve hasta convertirse a una potencialmente mortal. La incidencia de RS de SCIT varía según el programa de inducción, los factores de aumento, la premedicación y el grado de sensibilización.

En general, las reacciones adversas relacionadas con el uso de alergoides polimerizados no son raras. Un número moderado de pacientes experimenta a menudo reacciones locales y sistémicas [25]

Los factores de riesgo para las RS relacionadas con SCIT incluyen asma sintomática, teniendo este mayor incremento en reacciones sistémicas. Otros factores asociados haber presentado RS anterior con SCIT, un alto grado de reactividad de la prueba cutánea [26], Ausencia de medicamentos sintomáticos (ya sea para la condición alérgica o para una enfermedad no alérgica), programa de dosificación ascendente. sensibilización a la caspa animal o al polen. [27]

Un estudio en donde se realizó una encuesta europea sobre reacciones adversas a inmunoterapia se identificaron factores que podrían alertar al médico sobre un mayor riesgo de RS antes de iniciar la ITE en un paciente determinado, siendo el tipo de extracto alérgico un factor. [28]

En los EE. UU. se han realizado varios estudios transversales retrospectivos sobre las RS debidas a la SCIT. En una encuesta de cuatro años de 23,3 millones de visitas de inyección, la tasa de SR fue del 0,1% de las visitas. El 97% de estos SR fueron clasificados como leves o moderados en severidad. [29]

En estudio de *Patel et al.* de 135 pacientes tratados con el alergoide probado, > 90% de los pacientes experimentaron al menos una reacción adversa local; dentro de las cuales el 2% fueron reacciones sistémicas y siete casos de reacciones adversas locales fueron de intensidad grave [30]

En otros estudios *Keskin et al*, documentaron reacciones adversas graves como la anafilaxia, una de las cuales requirió terapia de rescate con adrenalina y otra requirió terapia con prednisona ^[31]

En su mayor parte, los eventos adversos bajo SCIT con alergoides no son graves, sin embargo, algunos estudios informaron reacciones adversas graves o reacciones sistémicas de naturaleza grave. Además de las reacciones locales y sistémicas "habituales" a la SCIT con alergoides, se debe considerar especialmente el impacto sobre la función pulmonar. En general, se informaron reacciones adversas a nivel pulmonar con presencia de sibilancias, así como cutáneas con urticaria en varios estudios que investigaron el aspecto de seguridad ^[32]

Un documento de WAO proponía un sistema de calificación para SCIT el 82% de los encuestados de SCIT consideró que las reacciones locales no molestan en absoluto o solo lo hacen un poco, y solo el 4 % indicó que dejaría de SCIT debido a Reacción local.

Por lo tanto, se debe considerar cuidadosamente si los alergoides polimerizados ofrecen una clara ventaja sobre la SCIT o la SLIT convencionales. Un gran estudio comparativo demostró que la persistencia de la medicación en la SLIT nativa fue significativamente mayor que en la SCIT nativa o la SCIT alergoide, mientras que no se observaron diferencias entre los grupos de SCIT ^[33]

En una encuesta de seguridad de ITE de 4 años que incluyó 23,3 millones de visitas de inyección, la tasa de SR fue consistentemente del 0,1 % de las visitas de inyección, con el 97 % de las SR clasificadas como de gravedad leve o moderada. ^[34] La incidencia de RS graves fue de aproximadamente 1 en un millón de inyecciones, que es similar a encuestas anteriores. ^[35]

Se encontró que los extractos naturales (no modificados o nativos) aumentaron el riesgo por un factor de tres con respecto a los extractos de alérgenos químicamente modificados (alergoides).

Este hallazgo se correlaciona con los datos del Instituto *Paul Ehrlich* (recopilados entre 1991 y 2000) a partir de los cuales se calculó que la incidencia de RS era mayor para los extractos de alérgenos naturales que para los alergoides ^(34,36,37)

Una encuesta europea sobre reacciones sistémicas adversas en inmunoterapia con alérgenos de un total de 109 RS, los hallazgos están de acuerdo con informes previos sobre la frecuencia de RS (que van desde 1,9% a 4,7% para SCIT).

De acuerdo con los informes publicados de ensayos clínicos con gran poder estadístico de SCIT las SR notificadas con mayor frecuencia dentro de los 30 minutos fueron broncoespasmo, trastornos generales, trastornos vasculares, sofocos y sensación de cuerpo extraño en la garganta. Los trastornos de la piel, particularmente la urticaria, fueron más frecuentes observado después de 60 minutos. ^[27]

Es importante señalar que las RS fueron predominantemente leves (71,6%). Como era de esperar, la mayoría de las RS (75,8 %) ocurrieron durante la fase de aumento de la dosis (9, 24). De estos resultados, una reacción grave con datos de anafilaxia ocurrió en 20 RS (18,3%) pero a pesar de que se administró adrenalina intramuscular en 17 RS, sólo el 65% fueron considerados verdaderamente anafilaxia. ^[27]

En un estudio que evaluó la seguridad y eficacia en inmunoterapia con alergoide de acaro, se incluyeron 306 pacientes, entre adolescentes y niños de 18 centros, con antecedente de otras enfermedades alérgicas no respiratoria, se implementó dosis de mantenimiento a intervalos de 4 y 6 semanas. 4 pacientes (5,0 %) experimentaron un total de 20 reacciones adversas locales y 2 (2,5 %) experimentaron un total de 9 reacciones adversas sistémicas con síntomas leves y

moderados, siendo tos, disnea, prurito oral, irritación de garganta, broncoespasmo. No se informaron reacciones adversas graves ni el uso de epinefrina.

Otro estudio en Fase II de *Kopp, MV et, al* los pacientes tratados con preparación de Alergoide con adsorción mediante hidróxido de aluminio para la alergia al pasto manifestaron reacciones leves, incluso durante aplicación en la temporada de polinización, sugiriendo su uso en esquemas de tratamiento rápido permitiendo a los pacientes lograr una tolerancia clínica e inmunológica más rápidamente, así como mejorar la adherencia a la AIT [38]

En nuestro medio, respecto a población mexicana no existen estudios relacionados al uso de inmunoterapia con Alergoides. Es importante entender que a pesar de ver que la inmunoterapia con alérgenos modificados de tipo alergoides, tiene documentado bajas tasas de efectos adversos, especialmente sistémicos, no existen estudios en México

Por lo que se realiza este estudio para identificar la frecuencia de reacciones adversas en pacientes con ITE con alergoides y el tipo de estas mismas.

Planteamiento del problema:

La evolución de la ITE subcutánea, ha buscado disminuir la presentación de reacciones adversas específicamente las de tipo sistémico, lo que ha propiciado el uso de alérgenos modificados, como los alergoides, en búsqueda de lograr la tolerancia inmunológica con menor tasa de efectos adversos.

En Latinoamérica y México existen pocos estudios que evalúen la prevalencia de presentación de reacciones adversas con ITE con alergoide, por lo que se realiza este estudio para determinar esta.

Justificación

A pesar de que se cuenta con estudios y antecedentes de eficacia clínica en uso de inmunoterapia subcutánea con método convencional, y que en estos estudios demuestran que las reacciones adversas graves se presentan en menor prevalencia con SCIT, no existen estudios o reportes actuales acerca de reacciones adversas presentadas en población mexicana con el uso de Alergoide.

Es necesario tener presente que no existe evidencia actual en nuestro medio que demuestren que el uso de ITE con Alergoide, como se esperaría al ser un alérgeno modificado, presentara menor tasa de efectos adversos sistémicos, por lo cual se consideraría seguro, incluso para pacientes con factores de riesgo para anafilaxia.

Es por eso que surgió la necesidad de realizar un estudio en México, para determinar la frecuencia y tipo de reacciones adversas en pacientes tratados con ITE con alergoides, ya que podía representar un beneficio para los pacientes que requiere tratamiento con esta, incluido el mejor apego al tratamiento y consecuentemente la mejoría de su enfermedad respiratoria alérgica.

Pregunta de investigación:

¿Cuál es la frecuencia de reacciones adversas, con el uso de inmunoterapia específica con alergoides en pacientes con enfermedad respiratoria alérgica, del Centro Médico Nacional Siglo XXI?

OBJETIVO GENERAL

Determinar la frecuencia de efectos adversos de ITE con Alergoides en pacientes con Alergia Respiratoria de un Hospital de Tercer Nivel

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

-Evaluar el tipo de reacción adversa con la aplicación de ITE con alergoides

-Evaluar en qué fase del tratamiento se presentan los eventos adversos (fase de inducción, mantenimiento)

MATERIAL Y METODOS

UNIVERSO DE ESTUDIO: Pacientes pertenecientes a la Clínica de Inmunoterapia, del servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI con diagnóstico de enfermedad alérgica respiratoria (asma y/o rinitis alérgica), en tratamiento con ITE subcutánea con alergoides. Se incluyo a todos los pacientes en el periodo comprendido de junio 2021 a junio 2022.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Enero	Feb	Mar	Abr	Mayo	Jun	Jul
Elaboración de protocolo		X					
Registro del protocolo ante el Comité de Investigación			X				
Colección de información			X	X	X		
Captura de datos				X	X		
Análisis de datos					X	X	
Interpretación de resultados					X	X	
Formulación de reporte						X	
Titulación Oportuna						X	X

DISEÑO DEL ESTUDIO: Estudio transversal observacional, descriptivo, que incluyo a pacientes con Enfermedad Alérgica Respiratoria, con sensibilización a Aeroalergenos, que iniciaron tratamiento con ITE subcutánea con Alergoides.

Criterios de Inclusión

- 1.-Pacientes con Enfermedad alérgica respiratoria con ITE subcutánea con alergoides
- 2.-Pacientes que aceptaron participar en el estudio

Criterios de Exclusión:

- 1.-Pacientes con historial previo de reacciones adversas con ITE subcutánea con alergoides
- 2.-Pacientes que hayan suspendido la ITE subcutánea con alergoides

Cálculo de tamaño de muestra:

Se incluyeron a todos los pacientes con ITE subcutánea con alergoide, pertenecientes a la Clínica de Inmunoterapia, en el periodo comprendido de junio 2021 a Junio 2022.

Plan de análisis estadístico:

Se realizó análisis descriptivo, con medidas de tendencia central y de dispersión, de acuerdo con el tipo de variable a analizar. Para variables cuantitativas se determinará el tipo de distribución de acuerdo a la prueba de Kolmogorov o Shapiro, dependiendo de si el tamaño de muestra es >50 ó < 50 pacientes.

En variables cuantitativas de distribución normal, se utilizó media y desviación estándar; para las de libre distribución mediana y rangos. En variables cualitativas se utilizó frecuencias y porcentajes.

Así mismo se realizó análisis bivariado, para determinar si existe relación entre el tipo de reacción adversa presentada y el nivel de control de asma y de Rinitis alérgica, para lo que se usará la prueba de chi cuadrada de asociación lineal por lineal.

Además, se evaluó la asociación entre la presencia o no de reacción adversa con el tipo de Aero alergenos al que paciente se le dio la ITE, y se utilizó también la prueba de chi cuadrada de asociación lineal por lineal.

En el caso de las reacciones adversas locales, se evaluó por el tamaño de la pápula o roncha, si existía asociación con el nivel de control de asma y rinitis alérgica, y se utilizó dependiendo de si la primera variable es cuantitativa de distribución normal, prueba de T de Student para muestras no relacionadas, o prueba de U de Mann y Whitney en caso de ser de las de libre distribución.

Se realizo un análisis multivariado con prueba de regresión logística múltiple para determinar factores de riesgo para reacciones adversas sistémicas.

Definición de variables:

Dependiente:

- Edad
- Genero
- Escolaridad
- Estado civil
- Diagnostico Asma o Rinitis alérgica

Independiente:

- Reaccion Adversa

-Tipo de reacción adversa

-Severidad de reacción adversa

-Dosis de inmunoterapia en que se presenta la reaccion

-Alergenos utilizados en tratamiento con Alergoide

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO VARIABLE	UNIDAD DE ANALISIS
Edad	Tiempo transcurrido desde nacimiento hasta el inicio de estudio	Años cumplidos desde nacimiento hasta registro de datos	Cuantitativa discontinua	Años
Sexo	Condición biológica que distingue a un hombre y una mujer	Femenino: genero que define mujer Masculino: genero que define a hombre	Cualitativa dicotómica	1.Femenino 2. Masculino
Estado civil	Estado civil del paciente al momento del cuestionario	Casado: unión reconocida ante la ley Soltero: sin relación actual Viudo: unión con deceso de uno d los integrantes Unión libre: unión no reconocida ante la ley	Cualitativa nominal politómica	Casado Soltero Viudo Unión libre
Escolaridad	Escolaridad del paciente al momento de la entrevista	Ninguno: analfabeta Nivel básico: primaria Nivel medi: secundaria Nivel medio superior: bachillerato Nivel superior: Licenciatura	Cualitativa nominal politómica	Analfabeta Primaria Secundaria Preparatoria Licenciatura Posgrado

Diagnóstico de Asma	Enfermedad inflamatoria de vías respiratorias, caracterizado por limitación a variable de flujo espiratorio y con síntomas respiratorios que varían en tiempo e intensidad	FEV1/FVC <0.85 criterios de aceptabilidad y repetitividad en espirometrias FEV1 <80%	Cualitativa dicotómica	Si No
Nivel de control de Asma	Grado en que se observan efectos del asma o que han reducido por el tratamiento.	Presencia de síntomas en las ultimas 4 semanas y acorde cuestionario ACT	Cualitativa politomica	Grado de control en ultimas 4 semanas 1.- Controlado 2.-Parcialmente controlado 3.-No controlado
Diagnóstico de Rinitis Alérgica	Enfermedad crónica caracterizada por síntomas nasales prurito, estornudos, rinorrea y congestión nasal, y síntomas oculares ocasionales	Demostracion de Sensibilizacion con Pruebas cutaneas positivas y Sintomas de rinitis alergica	Cualitativa dicotómica	Si No
Control de Síntomas Rinitis Alérgica		Intermitente o persistente síntomas -interferencia sueño -en actividades escuela o trabajo -actividad diaria, síntomas molestos	Cualitativa politómica	1.Leve→ < 4 síntomas < 4 semanas 2.-Moderada severa persistente
Reacción adversa presentada	Afectacion cutanea o sistematica tras la aplicación de alergoide, que se presenta en los primeros 30 minutos	efectos adversos asociados a la ITSC por el método "Portnoy" otorga un puntaje del 0 al 6, valor numérico a las reacciones adversas sistémicas (RAS) y locales (RAL).	Cualitativa politomica	0.- No reacción o área de eritema menor de 3 cm de diámetro, sin pápula, prurito tolerable 1.-Eritema mayor 3 cm diámetro o formación de pápula 2.-Afectacion solo cutanea (urticaria) 3.- exacerbación de síntomas nasales (obstrucción, prurito)

				4.-Síntomas pulmonares: sibilancias, disnea 5.-Anafilaxia 6.-Paro respiratorio
Inmunoterapia con Alergoide	Inicio de ITA Subcutanea con alérgeno modificado	Inicio acorde a sensibilización demostrada en prick test y síntomas presentes	Cualitativa Dicotómica	1.- Si 2.- No
Sensibilización con Alergenos	Estimulación del sistema inmune, con fabricación IgE capaces de reconocer a ese alérgeno específico.	Identificación de uno ó múltiples alérgenos que inducen reacción alérgica	Cualitativa Dicotómica	1.Si 2.No
Sensibilización de Alergenos implicados	Sustancias que inducen una reacción alérgica en una persona con contacto previo	Alergenos intramuro o extramuros	Cualitativa politómica	1).Polenes arboles 2).Polenes de Malezas 3).Polenes gramíneas 4).Acaros 5).Epitelio Animales

Consideraciones éticas:

Este protocolo se realizó de acuerdo con los preceptos contenidos en la Declaración de Helsinki, en su última revisión del 2013, en Fortaleza, Brasil.

Así como de acuerdo con los 3 principios bioéticos básicos contenidos en el Informe Belmont: justicia, respeto y beneficencia.

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud, en su artículo 17, se considera como una investigación de riesgo menor al mínimo ya que sólo se realizará la aplicación de un cuestionario con datos demográficos, antropométricos y clínicos del paciente, pero no se realizará ninguna maniobra, sólo se evaluará la presencia de reacciones adversas durante el tratamiento con ITE subcutánea con alérgenos, que es parte de la terapia convencional de tratamiento para pacientes con alergia respiratoria.

Este protocolo fue sometido mediante evaluación por el Comité de ética local y de investigación del Hospital de Especialidades, Dr. Bernardo Sepúlveda del Centro Médico Nacional Siglo XXI, el cual fue aprobado el día 03 de junio 2022, con número de **FOLIO R-2022-3601-064**

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.

Recursos Humanos

Este trabajo no requiere de financiamiento externo.

- Dra. Diana Andrea Herrera Sánchez

Jefatura del Departamento de Alergia e Inmunología Clínica

Teléfono: 56276900Ext. 21538

Participación en diseño del protocolo, análisis de resultados, redacción de discusión y conclusiones.

- Dra. Patricia María O’Farrill Romanillos

Médico Especialista en Alergia e Inmunología Clínica.

Participación en diseño del protocolo, análisis de resultados, redacción de discusión y conclusiones.

- Dra. Claudia Yusdivia Beltrán de Paz

Médico Especialista en Alergia e Inmunología Clínica.

Participación en diseño del protocolo, análisis de resultados, redacción de discusión y conclusiones.

- Dra. Silvia Paulina Ruiz Lopez

Residente de 2° año de Alergia e Inmunología Clínica

Participación en diseño del protocolo, análisis de resultados, redacción de discusión y conclusiones, recolección de datos

Recursos físicos (lugar y condiciones)

Hospital de Especialidades UMAE Hospital de especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Recursos materiales y económicos:

Factibilidad: La realización de este estudio fue factible ya que se contaba con datos de los pacientes que tenían diagnóstico de alergia respiratoria los cuales se comenzaron a incluir para inicio de inmunoterapia específica con alérgeno modificado y que eran derechohabientes del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI. Se contaba con la base de datos de registro de los pacientes y con el material necesario.

RESULTADOS:

Como resultados que se obtuvieron en el departamento de Alergia e Inmunología Clínica, en la clínica de Inmunoterapia, se cuenta con registro hasta ahora de 26 pacientes con implementación de Inmunoterapia alérgeno específica.

De los 26 pacientes que se incluyeron en el periodo de Junio 2021 a junio 2022, los grupos de estos pacientes fueron clasificados como género Femenino representando el 69.2% y Masculino el 30.8%. El rango de edad promedio que osciló entre los dos géneros, se presentó entre 34 a 42 años, siendo el grupo de menor edad entre mujeres. (**anexo 1**)

Dentro de los antecedentes de estos pacientes algunos contaban con alguno o más diagnósticos de enfermedad alérgica respiratoria (Rinitis Alérgica, Asma, Rinoconjuntivitis Alérgica).

Entre los pacientes se obtuvieron porcentajes de cada una de las enfermedades implicadas, siendo el mayor grupo los que padecían Asma que representaron el 78%, posteriormente el grupo de Rinoconjuntivitis Alérgica 56% y por último Rinitis alérgica el 44%.

Para la evaluación de cada una de las enfermedades se tomó el nivel de control de Asma con guías GINA y ARIA para Rinitis Alérgica. Los pacientes de Asma se

encontraban en un grado moderado a grave de la enfermedad (50%), y solo el 11% representaba nivel leve de enfermedad. Para el control Observamos que la mayoría de los pacientes desde el inicio de la implementación de la inmunoterapia Alérgico específica se encontraban en un nivel de control de la enfermedad representando el 92.3% (**Anexo 2**)

Los pacientes con Rinitis Alérgica y con Rinoconjuntivitis para valorar el nivel de gravedad acuerdo a las guías ARIA, se encontraron el 92.3% con enfermedad moderada de enfermedad y 7.7% nivel leve. En los resultados de control de sus síntomas, la mayoría representaron este grupo 88.5% (**anexo 3 y 4**)

De los 26 pacientes entre los alérgenos utilizados fueron Acaros (Dermatophagoides, Pteronnyssinus y Farinae; Quercus, Fraxinus, gramineas y cynodon) entre ellos diferentes mezclas y acorde a los resultados de la sensibilización demostrada. El 19.2% fueron utilizados para Acaros; 24% para Dermatophagoides Farinae, Quercus y Fraxinus; Otro grupo tuvo de acaros, Quercus y fraxinus 16%; mezcla de Gramineas, acaros y fraxinus el 28% y en cambio acaros con Gramineas con Cynodon 8%; Gramineas, acaros, cynodon quercus y fraxinus solo el 4%.

Se valoró el tipo de reacción posterior a la aplicación de la inmunoterapia alérgico específica, que fue el objetivo principal de este estudio. El 69.2% no tuvo ningún tipo de reacción y solo el 30.8% (8 pacientes) tuvieron reacción adversa. (**Anexo 5**)

De las reacciones presentadas acorde a método de Portnoy la mayoría representó reacciones localizadas a afección cutánea, manifestada como eritema (8%), con afección cutánea y afección a órgano respiratorio manifestado como síntomas nasales (12%) y de inicio súbito respiratorio como broncoespasmo (4%) y sensación de cuerpo extraño (4%).

En relacion con el genero, la mayoría fueron femenino en cinco pacientes, sin representar significancia estadística en tipo de reacciones presentadas acorde a prueba de Shapiro-Wilk. (tabla normalidad)

En cuanto a la edad en que se presentaron las reacciones se utilizo pruebas de Mann-Whitney en donde se observo la misma distribución de edad en las dos categorías.

Para los resultados acorde a reacciones adversas se utilizaron pruebas cruzadas y de Chi². De el grupo de cada enfermedad alérgica respiratoria, los pacientes que tenían Asma solo cuatro pacientes tuvieron reacción, Dos pacientes con rinitis Alérgica y dos con rinoconjuntivitis Alérgica. Todos los grupos no mostraron significancia estadística. (**Tabla 1**)

Se busco el tipo de alérgeno utilizado para la inmunoterapia y si hubo reacción adversa en cada uno de los grupos, sin encontrar significancia estadística en cada uno de los grupos.

Las reacciones presentadas se clasificaron acorde a la gravedad de las características de WAO, se realizo analisis multivariado, regresion logística en donde no hubo significancia estadística de algun tipo de gravedad en las reacciones presentadas mediante Chi cuadrada (significancia <0.001). (**tabla 1**)

Tabla 1. Reacciones adversas

Variable	Reacciones totales n= 8 (30.8%)	Sin reacciones n=18 69.2%	p
Asma*	4 (78%)	4 (22.2%)	0.169
Rinoconjuntivitis Alergica*	2 (56%)	7 (38.8%)	0.437
Rinitis Alergica *	2 (44%)	7 (38.8%)	0.437
Género* F(Femenino) M(masculino)	F= 6 (69.2%) M=2 (30.8%)	F=12 (66.66%) M=6 (33.33%)	0.524
WAO gravedad	Cutaneo= 7 Sistema= 1		<.001

***Frecuencias, porcentajes, Chi cuadrada**

Variable	Reaccion n=8	Sin reaccion n=18	p
DF,QUER,FRAXINUS	3 (37.5%)	4 (22.2%)	0.557
DF,DP,QUER,FRAXINUS	2 (25%)	2 (11.11%)	0.307
6GRAMINEAS,DF,DP,FRAXINUS	1 (12.5%)	6 (33.33%)	0.337
6GRAMINEAS,CYNODON,QUER, FRAXINUS	0 (0%)	3 (16.66%)	0.355
6GRAMINEAS,DF,DP,CYNODON	1 (12.5%)	1 (5.55%)	0.490
6GRAMINEAS,DF,DP,CYNODON, QUERCUS,FRAXINUS	1 (12.5%)	2 (11.11%)	0.280

***Frecuencias, porcentajes, Chi cuadrada**

DISCUSIÓN

En este estudio se valoró las reacciones adversas en pacientes en quien se inicio tratamiento para enfermedad alergica respiratoria con inmunoterapia alergeno especifica con Alergoide, adscritos en servicio de Alergia e Inmunologia Clinica en el Hospital de Especialidades del Centro Medico Nacional Siglo XXI.

De los 26 pacientes en quien se inicio la administracion de este tratamiento, solo 8 pacientes tuvieron reaccion adversa. De esas reacciones presentadas en su características fueron cutaneas con sintomas respiratorios superiores (nasales). Ninguna sin evolucion a reaccion de tipo sistémico.

Son pocos los datos de estudios analizados en cuanto a reacciones adversas con este tipo de Inmunoterapia. Entre lo reportado en la literatura, son encuestas internacionales y estudio multicentricos que reportan datos.

Una encuesta Estadounidense de cuatro años de 23,3 millones de visitas durante aplicación de inmunoterapia subcutánea, no precisamente con Alergoide, pero que evaluaron la tasa de reacciones adversas, demostraba que las reacciones sistémicas fueron del 0.1% de las visitas, y que estas fueron clasificadas como leves o moderados en severidad. Esto dio la pauta de dar a conocer, que existía una probabilidad de presentar una reacción severa, pero que era muy poco el porcentaje. Esto nos lleva a pensar y sustentar que el uso de Alergoides al ser un alergeno modificado, implementado para disminuir las reacciones adversas, también una inmunoterapia especifica vía subcutánea es una modalidad de tratamiento en la cual existe posibilidad casi nula de que se presenten la reacciones adversas.

Patel *et al.*: observaron que en 135 pacientes tratados con el Alergoide probado, más del 90% de los pacientes experimentaron al menos una reacción adversa local; y solo el 2% fueron sistémicas.

Los casos de un estudio multicéntrico que evaluó la seguridad y eficacia en inmunoterapia con alergoide con acaro, con inclusión de más de 300 pacientes se implementó dosis de mantenimiento a intervalos de 4 y 6 semanas. Solo se reportaron 4 reacciones adversas locales, y 2 sistémicas.

Lo que da como resultado una buena opción terapéutica, al disminuir el riesgo de presentar reacción adversa, en comparación con la SCIT característica.

Además se ha visto también que la disminución de los síntomas respiratorios acorde a las enfermedades alérgicas, al momento de implementación de Inmunoterapia alergenico especifica con Alergoide, se ha disminuido la administración de medicamentos que se dan para disminución de síntomas, siendo así solo el uso de Inmunoterapia con Alergoide el tratamiento que mantenga la tolerancia y module la respuesta de la enfermedad; características que se han visto en menor proporción con otro uso de ITE como SCIT y SLIT.

Las limitaciones de este estudio van en cuanto a la cantidad de población estudiada, sin embargo, se trata de un reporte en una población pequeña en grupo de Mexicanos, siendo uno de los primeros, incluso a nivel de sector público..

Las implicaciones de la práctica clínica que buscamos en este tipo de estudio, es poder demostrar que a pesar de que es un tratamiento nuevo en nuestra población, y que la evidencia a nivel internacional ha demostrado disminución de síntomas sistémicos asociados a aplicación de inmunoterapia (cualquiera SCIT o SLIT), son pocos los efectos demostrados con el uso de Alergoide.

Sabemos que no todos los pacientes son candidatos a este tipo de tratamiento. La mayoría de nuestros pacientes tenían enfermedad controlada, moderada a severa y con polisensibilización. Sería importante valorar las características clínicas previas, sociales y demográficas que influyan en la elección del paciente, para poder ver si existe una correlación en la respuesta a su tratamiento.

CONCLUSIONES:

El uso de Inmunoterapia alérgica específica es la única modalidad de tratamiento que puede impactar en el curso de la enfermedad alérgica respiratoria. La modalidad de este tratamiento ha llevado desde algunos años atrás a modificaciones en su proceso. El uso de Alergoidea ha tenido un impacto en poblaciones europeas, tal como ir implementando su uso, y observar mejoría clínica en este tipo de enfermedades y la disminución de reacciones adversas.

Comparado con los otros tipos de inmunoterapia alérgica específica, en donde se ha evaluado las reacciones, y en donde se reportan pocas reacciones sistémicas, en este tipo específico de inmunoterapia, en nuestro estudio a pesar de tener pocos resultados de eventos adversos, nos demuestran que existe una presentación disminuida de reacciones locales y nulas reacciones sistémicas.

En nuestra población era importante demostrar el tipo de reacciones y evidenciar que es una buena opción de tratamiento para este tipo de enfermedades.

Concluimos que este puede ser un tratamiento óptimo, seguro y eficaz para los pacientes con enfermedad alérgica respiratoria, incluso para el control de síntomas respiratorios disminuyendo demanda de atención médica, sin embargo, consideramos pueda ser una pauta para las fases de mantenimiento y seguir evaluándose durante el resto del tratamiento.

Bibliografía:

- 1.-Bousquet J, Khaltaev N, Cruz A.A, Denburg J, Fokkens W.J, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2) LEN and AllerGen). *Allergy* 2008; 63 Suppl 86: 8-160. doi:10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x
- 2.-Zissler UM and Schmidt-Weber CB Predicting Success of Allergen-Specific Immunotherapy. *Front. Immunol.* 2020; 11:1826. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01826>
- 3.- Freeman J. Further observations of the treatment of hay fever by hypodermic inoculations of pollen vaccine. *Lancet.* 1911;2:814-817
- 5.- Epstein, TG, Liss, GM, Murphy-Berendts, K., & Bernstein, DI. Risk factors for fatal and non-fatal reactions to subcutaneous immunotherapy. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* 2016; 116(4), 354–359. DOI: 10.1016/j.anai.2016.02.001
- 6-Valenta, R; Ball, T; Focke, M; Linhart, B; Mothes, N, Niederberger, V,;Spitzauer, S. Immunotherapy of allergic disease. *Adv. Immunol.*2004,82,105-153 DOI:10.1016/S00652776(04)82003-0.
- 7-James, C., & Bernstein, D. I. Allergen immunotherapy: an updated review of safety. *Current opinion in allergy and clinical immunology.* 2017;17(1), 55–59. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000335
- 8.-Lund,L.; Henmar, H; Wurtzen, P; Lund, G; Hjortskov, N. Larsen, J. Comparison of allergenicity and immunogenicity of an intact allergen vaccine and commercially available allergoid products for birch pollen immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2007;37(4):564-71. doi: 10.1111/j.1365-2222.2007.02687.x.
9. Satitsuksanoa, P., Głobińska, A., Jansen, K. *et al.* Modified Allergens for Immunotherapy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2018;**18**, 9. DOI: 10.1007/s11882-018-0766-x
10. M.A. Calderon, C. Vidal, P. Rodriguez del Rio, J. Just, O. Pfaar, A.I. Tabar, *et al.* European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI): a real-life clinical assessment. *Allergy* 2017;72(3):462-472. doi: 10.1111/all.13066.
- 11.Fernandez-Caldaz E, Zakzuk J, Lockey RF. Disease Summaries. Standardization and characterization of allergens WAO Journal. 2009.
- 12.- Erika Jensen-Jarolim, MD a ,B, Franziska Roth-Walter, PhD a , b , Galateja Jordakieva, MD, PhDc. Allergens and allergen adjuvants Immunotherapy for immune activation, tolerance, and resilience. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9(5):1780-1789. doi: 10.1016/j.jaip.2020.12.008.
- 13.- C. Incorvaia, C. Cavaliere , S. Masieri , A. Gargiulo , G. Mistrello. The role of allergoids in allergen immunotherapy: from injective to sublingual route E. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2020; 52 (5): 195-204. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.142.
- 14.Compalati E, Braido F, Canonica GW . Immunoterapia sublingual: avances recientes . *Allergol. En t.* 62 (4), 415–423. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2020; 52 (5): 195-204. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.142.
- 15.- Compalati E, Braido F, Canonica GW. Sublingual immunotherapy: recent advances. *Allergol. Int .* 2013;62(4), 415–423. doi: 10.2332/allergolint.13-RAI-0627.
16. Rosewich M, Lee D, Zielen S. Pollinex Quattro: An Innovative Four-Injection Immunotherapy in Allergic Rhinitis. *Hum. Vaccine. Immunother.* 2013;9(7), 1523-1531. doi: 10.4161/hv.24631.
17. Dokic D, Schnitker J, Narkus A, Cromwell O, Frank E. Clinical effects of specific immunotherapy: a two-year, double-blind, placebo-controlled study with one-year follow-up. *Prilozi .* 2005;26(2), 113–129.
- 18 Klimek, L.; Thorn, C.; Pfaar, O. Alergoïdes despigmentados para imunoterapia específica para alergias.HNO. 2010; 58, 51–56.

- 19 Klimek L, Schmidt-Weber CB, Kramer MF, et al. Uso clínico de adyuvantes en inmunoterapia con alérgenos. *Experto Rev Clin Immunol*. 2017; 13: 599–610
- 20.- De Gregorio E, Tritto E, Rappuoli R. Alum adjuvanticity: unraveling a century old mystery. *Eur J Immunol*. 2008;38(8): 2068–71. <https://doi.org/10.1002/eji.200838648>
21. La Grutta S, Arena A, D'Anneo WR et al. Evaluation of the anti-inflammatory and clinical effect of sublingual immunotherapy with carbamylated allergoids in allergic asthma with or without rhinitis. A randomized controlled trial with a 12-month perspective. *Ana. Allergy Clin. Immunol*. 2007; 39(2), 40–44.
- 22.-Zimmer, J., Bonertz, A., & Vieths, S. Quality requirements for allergen extracts and allergoids for allergen immunotherapy. *Allergologia et Immunopathologia*. 2017; 45, 4-11. doi:10.1016/j.aller.2017.09.002
23. Burks AW, Calderon MA, Casale T, Cox L, Demoly P, Jutel M 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 –1296
24. James C, Bernstein DI. Allergen immunotherapy: an updated review of safety. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017;17(1):55-59.
- 25.- Riechelmann H, Schmutzhard J, van der Werf JF, Distler A, Kleinjans HA. Efficacy and safety of a glutaraldehyde-modified house dust mite extract in allergic rhinitis. *Am. J. Rhinol. Allergy*. 2010; 24(5), 104–109.
- 26.- cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(suppl):S1-55. (27)
- 27.- Calderón, M. A., Vidal, C., Rodríguez del Río, P., Just, J., Pfaar, O., Tabar, A. I. et al. European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI): a real-life clinical assessment. *Allergy*. 2-16; 72(3), 462–472. doi:10.1111/all.13066
- 28.- Lüderitz -Püchel U, Keller -Stanislawski B, Hausteil D. [Risk reevaluation of diagnostic and therapeutic allergen extracts. An analysis of adverse drug reactions from 1991 to 2000]. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2001;44: 709 – 718.
29. Burks AW, Calderon MA, Casale T, Cox L, Demoly P, Jutel M 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 –1296
- 30.- Patel P, Holdich T, Drachenberg KJ, Huber B. Efficacy of a short course of specific immunotherapy in patients with allergic rhinoconjunctivitis to ragweed pollen. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2014;133(1), 121–129.
- 31.- Keskin O, Tuncer A, Adaliogly G, Sekerel BE, Sackesen C, Kalayci O. The effects of grass pollen allergoid immunotherapy on clinical and immunological parameters in children with allergic rhinitis. *Pediatr. Allergy Immunol*. 2006;17(6), 396–407.
32. Gokmen NM, Ersoy R, Gulbahar O et al. Desensitization Effect of preseasonal allergoid immunotherapy of seven injections with olive pollen on basophil activation: the efficacy of olive pollen-specific preseasonal allergoid immunotherapy on basophils. in *t. Bow. Allergy Immunol*. 2012;159(1), 75–82.
- 33.- Sieber J, De Geest S, Shah-Hosseini K, Mösges R. Long-term grass pollen specific immunotherapy medication persistence as measured by prescription refill rates. *curr. Medicine. Res. Opin*. 2011; 27(4), 855-861.
- 34.-Roy SR, Sigmon JR, Olivier J, Moffitt JE, Brown DA, Marshall GD. Increased frequency of large local reactions among systemic reactors during subcutaneous allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 99:82-6. (29)
- 35.- Amin HS, Liss GM, Bernstein DI. Evaluation of near-fatal reactions to allergen immunotherapy injections. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:169-75.

- 36.- Amin HS, Liss GM, Bernstein DI. Evaluation of near-fatal reactions to allergen immunotherapy injections. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:169-75.
- 37.- Lüderitz -Püchel U, Keller -Stanislawski B, Hausteiner D. [Risk reevaluation of diagnostic and therapeutic allergen extracts. An analysis of adverse drug reactions from 1991 to 2000]. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2001;44: 709 – 718.
- 38.- Kopp, M.V.; Bovermann, X.; Klimek, L. Dose escalation with three injections of a six-paste aluminum hydroxide-adsorbed allergoid preparation is safe for patients with moderate to severe allergic rhinitis. In *t. Bow. Immunoallergy*. **2019**,181, 94–102.
- 39.-Álvaro M, Sancha J, Larramona H, Lucas JM, Mesa M, Tabar AI, et al. Allergen-specific immunotherapy: update on immunological mechanisms. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2013;41(4):265-72.
- 40.- Serrano P, Justicia JL, Sánchez C, Cimarra M, Fernández-Tavora L, Orovitg A, et al. Systemic tolerability of specific subcutaneous immunotherapy with index-of-reactivity-standardized allergen extracts administered using clustered regimens: a retrospective, observational, multicenter study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009;102(3):247-52
- 41.- Mösges R, Ritter B, Kayoko G, Allekotte S. Carbamylated monomeric allergoids as therapeutic option for sublingual immunotherapy of dust mite and grass pollen induced allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review of published trials with a meta-analysis of treatment with Lais® tablets. *Acta. Dermatovenerol. Mountain. Pannonica Adriat*. 2010;19(3), 3–10.
- 42.- -Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention, 2021. Disponible en: <http://www.ginasthma.org>.
- 43.- _Jensen-Jarolim et al. State-of-the-art in marketed adjuvants and formulations in Allergen Immunotherapy: A position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) *Allergy*. 2019;75:746–760. (26)
- 44.- Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(suppl):S1-55. (27)
- 45.-Larenas-Linnemann D, Ortega-Martell JA, Del Río-Navarro B, Rodríguez-Pérez N, Arias-Cruz A, Estrada A, et al. Guía mexicana de práctica clínica de inmunoterapia 2011. *Rev Alerg Mex* 2011; 58:16-21.
- 46.-Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Malling HJ, Valovirta E. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2006; 61 Suppl 82:S1-S20.
- 47.Satitsuksanoa, P., Głobińska, A., Jansen, K. *et al.* Modified Allergens for Immunotherapy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2018; **18**, 9.
- 48.- Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet*. 1911;1:1572–3.
- 49.- De Gregorio E, Tritto E, Rappuoli R. Alum adjuvanticity: unraveling a century old mystery. *Eur J Immunol*. 2008;38(8): 2068–71. <https://doi.org/10.1002/eji.200838648>
- 50.- Vogelberg, C., Brüggjenjürgen, B., Richter, H. *et al.* House dust mite immunotherapy in Germany: real-world adherence to a subcutaneous allergoid and a sublingual tablet. *Allergo J Int* 2021;**30**, 183–191.
- 51.-Bergmann KC, Ring J, editors. History of Allergy. *Chemical Immunology and Allergy*. 2014.vol 100, pp IçXX DOI 10.1159/000358415
52. Zimmer, J., Bonertz, A., & Vieths, S. (2017). *Quality requirements for allergen extracts and allergoids for allergen immunotherapy*. *Allergologia et Immunopathologia*, 45, 4-11. doi:10.1016/j.aller.2017.09.002
53. M.A. Calderon, C. Vidal, P. Rodriguez del Rio, J. Just, O. Pfaar, A.I. Tabar, *et al.* European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI): a real-life clinical assessment. *Allergy*, 72 (2017), pp. 462-472 <http://dx.doi.org/10.1111/all.13066>

54 Burks AW, Calderon MA, Casale T, Cox L, Demoly P, Jutel M 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 –1296 DOI:https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.01.049

55.- Anna Sala-Cunilla, Zulay M. Almeida-Sánchezb, et, al Real-World Safety and Effectiveness Evidence of a Microcrystalline Tyrosine-Associated Mite Allergoid in Children and Adolescents with Allergic Rhinitis. Allergol Immunopathol (Madr). 2021;49(4):98–10 DOI: 10.15586/aei.v49i4.195

56.-Klimek L, Schmidt-Weber CB, Kramer MF, et al. Uso clínico de adyuvantes en inmunoterapia con alérgenos.Experto Rev Clin Immunol.2017, 13: 599–610

57 Klimek, L.; Thorn, C.; Pfaar, O. Alergoides despigmentados para inmunoterapia específica para alergias.HNO. **2010**,58, 51–56.

58 Mahler, V.; Almas, S.; Rosewich, M. Inicio de tratamiento durante todo el año para un alergoide de polen de 6 hierbas en la inmunoterapia específica de la rinoconjuntivitis alérgica y el asma.inmunoterapia. **2019**,11, 1569–1582.

Anexo 1

GENERO

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	F	18	69,2	69,2	69,2
	M	8	30,8	30,8	100,0
	Total	26	100,0	100,0	

Tabla cruzada GENERO*REACCION

Recuento

		REACCION		Total
		0	1	
GENERO	F	12	6	18
	M	6	2	8
Total		18	8	26

ANEXO 2

CONTROL ASMA

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
--	--	------------	------------	-------------------	----------------------

Válido	0	2	7,7	7,7	7,7
	1	24	92,3	92,3	100,0
	Total	26	100,0	100,0	

ANEXO 3 y 4

NIVEL DE GRAVEDAD RINITIS

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	1	2	7,7	7,7	7,7
	2	24	92,3	92,3	100,0
	Total	26	100,0	100,0	

CONTROL RINITIS

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	1	23	88,5	88,5	88,5
	2	3	11,5	11,5	100,0
	Total	26	100,0	100,0	

Anexo5

REACCION

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	0	18	69,2	69,2	69,2
	1	8	30,8	30,8	100,0
	Total	26	100,0	100,0	

Estadísticos

		NIVEL GRAVEDAD ASMA	CONTROL ASMA	NIVEL DE GRAVEDAD RINITIS	CONTROL RINITIS
N	Válido	26	26	26	26
	Perdidos	0	0	0	0

NIVEL GRAVEDAD ASMA

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	0	10	38,5	38,5	38,5
	1	3	11,5	11,5	50,0
	2	13	50,0	50,0	100,0
	Total	26	100,0	100,0	

Tabla cruzada ASMA*REACCION

Recuento

		REACCION		
		0	1	Total
ASMA	0	4	4	8
	1	14	4	18
Total		18	8	26

Tabla cruzada RA*REACCION

Recuento

		REACCION		
		0	1	Total
RA	0	9	5	14
	1	9	3	12
Total		18	8	26

Tabla cruzada RCA*REACCION

Recuento

		REACCION		
		0	1	Total
RCA	0	9	3	12
	1	9	5	14
Total		18	8	26