



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

“CALIDAD DE VIDA ANTES Y  
DESPUÉS DEL INICIO DE  
INMUNOTERAPIA SUBCUTÁNEA EN  
PACIENTES CON ASMA”

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN :

PEDIATRÍA

P R E S E N T A:

Dra. Montserrat Isabel Santana Román

TUTOR:

Dra. Elsy Maureen Navarrete Rodríguez



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2023



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

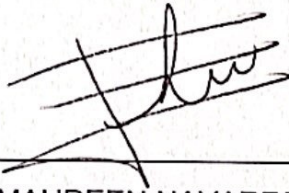
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

## HOJA DE FIRMAS

CALIDAD DE VIDA ANTES Y DESPUÉS DEL INICIO DE INMUNOTERAPIA  
SUBCUTÁNEA EN PACIENTES CON ASMA

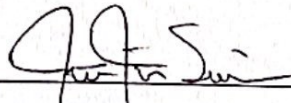
---

DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA  
Director de enseñanza y desarrollo académico Hospital Infantil  
de México Federico Gómez



---

DRA. ELSY MAUREEN NAVARRETE RODRÍGUEZ  
Adscrita al Servicio de Alergia e Inmunología clínica  
HIMFG. Director de tesis



---

DR. JUAN JOSÉ LUIS SIENRA MONGE  
Adscrito al Servicio de Alergia e Inmunología clínica  
HIMFG. Asesor metodológico.

## **DEDICATORIAS**

A mis papás, por cuidar mis pasos y por darme la oportunidad de lograr mis sueños; por su amor y apoyo incondicional a lo largo de este camino. Porque

A Jose Antonio, por estar a mi lado y ser mi sostén en los momentos más complejos, por compartirme su alegría siempre sacándome una sonrisa; por formar el mejor equipo en la vida para afrontar juntos cada adversidad.

A la Dra Elsy, por permitirme formar parte de su trabajo, por su paciencia y disposición para lograr este trabajo.

A mi prima Lilian y a mi tía Katy por siempre alentarme y motivarme cada que teníamos oportunidad de vernos y aún en la distancia.

A Mike, por su amistad a lo largo de estos años y por siempre contagiarme con la mejor actitud siempre.

A los niños, quienes me han enseñado más que cualquier libro, porque sus sonrisas han hecho que cada guardia valiera la pena.

# ÍNDICE

## TEMA

<b>I. ANTECEDENTES.....</b>	<b>5</b>
<b>II.MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>8</b>
<b>III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....</b>	<b>18</b>
<b>IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>18</b>
<b>V. JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>19</b>
<b>VI. HIPÓTESIS.....</b>	<b>19</b>
<b>VII. OBJETIVOS.....</b>	<b>20</b>
General: .....	20
Específicos: .....	20
<b>VIII. MÉTODOS.....</b>	<b>20</b>
<b>IX. PROCEDIMIENTO.....</b>	<b>22</b>
<b>X. ASPECTOS ÉTICOS.....</b>	<b>22</b>
<b>XI. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....</b>	<b>23</b>
<b>XII. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.....</b>	<b>24</b>
<b>XIII. RESULTADOS DEL ESTUDIO.....</b>	<b>25</b>
<b>XIV. DISCUSIÓN.....</b>	<b>27</b>
<b>XV. CONCLUSIÓN.....</b>	<b>29</b>
<b>XVI. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....</b>	<b>30</b>
<b>XVII. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....</b>	<b>32</b>
<b>XVIII. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>32</b>
<b>XIV. ANEXOS.....</b>	<b>37</b>

## I. ANTECEDENTES

La inmunoterapia con alérgenos (ITE) es una técnica terapéutica que implica la administración de concentraciones crecientes de extractos alérgicos. Se ha demostrado que reduce los síntomas y el uso de medicamentos al tiempo que mejora la calidad de vida del paciente.<sup>1</sup>

En la última década han surgido varias investigaciones sobre el impacto de la inmunoterapia en la calidad de vida de los pacientes asmáticos.

En el estudio de Sánchez Núñez se documentó aumento en la calidad de vida en 66.1% de los pacientes con rinitis alérgica y en los pacientes con asma aumentó su calidad de vida en 12.4%, mencionando que los pacientes con asma tuvieron pocas limitaciones para la vida diaria viéndose más afectados en el entorno de las emociones y el tipo de ambiente (57%).<sup>2</sup>

Sin embargo, aquellos pacientes con rinitis que fueron tratados con inmunoterapia ( $p=0.002$ ) aumentaron notablemente su calidad de vida (66.1%) de los que no (33.8%), acentuando que los grupos en los que mejores resultados obtuvieron fueron afectación psicológica (70.1%) y mejoría en las actividades diarias (46.6%).<sup>2</sup>

Asimismo, Garza Cruz reportó en su estudio un aumento en la calidad de vida de los pacientes. Se comparó el resultado obtenido en el cuestionario en tres aspectos, (limitación de actividades, síntomas y función emocional), previo a la inmunoterapia con el posterior a la terapia aplicada. Se calculó la media y la desviación estándar de cada apartado evaluado, interpretándose las cifras 0.5, 1.0 y  $>1.5$  como cambios pequeños, medianos y grandes expresados en la clínica y manejo del paciente respectivamente.<sup>3</sup>

Se obtuvo una mejoría notoria en las actividades con un aumento de la media de 1.8 con una  $p$  de 0.00, para síntomas aumento en la media de 1.9 con  $p$  0.000, en el emocional un aumento de 1.7 con una  $p$  0.000 y en el global un aumento de 1.8 con un valor de  $p$  0.00.<sup>3</sup>

En el estudio de L. Zapatero se observó después de un año de tratamiento una caída significativa en el uso de medicación concomitante (agonistas  $\beta_2$ :  $p=0.0278$ ,

corticosteroides inhalados:  $p=0.0007$ , antileucotrienos:  $p=0.0495$ ), síntomas nasales ( $p=0.0081$ ), calidad de vida (PAQLQ,  $p<0.0001$ ) y control del asma (ACQ,  $p<0.0001$ ).<sup>4</sup>

Filanowicz, Małgorzata publicó un estudio comparativo en el 2016 donde se evaluó la calidad de vida antes y 36 meses posterior a inmunoterapia en 101 pacientes con asma y 99 pacientes con rinitis alérgica a través del cuestionario AQLQ (Asthma Quality of Life) y RQLQ (Rinoconjuntivitis Quality of Life), obteniendo un aumento promedio de la calidad de vida de los pacientes con asma de 0.84 y de los pacientes con rinitis alérgica de 1.50, demostrando así una mejoría de la calidad de vida en ambos grupos, aumentando en mayor grado en rinitis alérgica que en pacientes con asma. Con esto nuevamente se confirma que la inmunoterapia, desde el punto de vista de la mejora de la calidad de vida, es una valiosa herramienta terapéutica en pacientes con asma bronquial atópica y rinitis alérgica.<sup>5</sup>

Autor y año	Título	Tipo de Estudio	Objetivos	Tipo de inmunoterapia	N	Resultados	Conclusión
Sánchez Núñez Juan Pablo. 2018	La calidad de vida en pacientes con rinoconjuntivitis y/o asma alérgica en tratamiento con inmunoterapia y sin ella.	Observacional, descriptivo, transversal y comparativo.	Determinar la calidad de vida en pacientes con rinoconjuntivitis y/o asma alérgica aplicando los cuestionarios: Esprint-15, (rinoconjuntivitis) y elMini-AQLQ (asma).	Subcutánea.	33	Los pacientes con rinitis alérgica aumentaron su calidad de vida (66.1%) con ITA y los pacientes con asma aumentaron su calidad de vida en 12.4%	Se observó una gran mejoría de la calidad de vida en los pacientes tratados con inmunoterapia en el grupo de rinitis y asma.
Garza Cruz M.A 2017.	Impacto en la calidad de vida en pacientes pediátricos con asma tratados con inmunoterapia.	Observacional, descriptivo.	Evaluar el impacto del tratamiento con inmunoterapia antígeno específica con 24 meses cumplidos del tratamiento aplicando el test de calidad de vida Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire. (PAQLQ)	Subcutánea.	24	Se obtuvo una mejoría notoria en las actividades con un aumento de la media de 1.8 con una $p$ de 0.00.	Existe una mejoría estadísticamente significativa a 24 meses de tratamiento con ITA en pacientes mayores de 5 años y menores de 17.

Autor y año	Título	Tipo de Estudio	Objetivos	Tipo de inmunoterapia	N	Resultados	Conclusión
L. Zapatero. 2011	Evolución clínica de pacientes con enfermedad respiratoria alérgica por sensibilización a Alternaria alternata en tratamiento con inmunoterapia subcutánea.	Prospectivo, observacional, abierto, no controlado.	Estudiar la evolución de estos pacientes en inmunoterapia específica con alérgenos en la práctica clínica diaria y evaluar el uso de diferentes herramientas de seguimiento.	Subcutánea	99	Se observó una caída significativa en el uso de medicación concomitante, síntomas nasales, calidad de vida (PAQLQ, $p < 0,0001$ ) y control del asma (ACQ, $p < 0,0001$ ).	El uso de inmunoterapia subcutánea específica puede ser de gran beneficio en nuestros pacientes pediátricos.
Filano wicz, Małgorzata 2016.	Análisis de la calidad de vida de los pacientes polacos con asma y / o rinitis alérgica antes de la implementación y después de 30-36 meses de inmunoterapia.	Prospectivo, observacional comparativo.	Evaluar la calidad de vida de los pacientes polacos con asma y / o rinitis alérgica antes de la implementación y después de 3 años de inmunoterapia.	Subcutánea	200	El aumento promedio de la calidad de vida de los pacientes con asma fue de 0.84 y de los pacientes con rinitis alérgica 1.50.	La inmunoterapia mejoró la calidad de vida en ambos grupos, aumentando en mayor grado en rinitis alérgica que en pacientes con asma.



## II.MARCO TEÓRICO

### **Inmunoterapia alérgeno específica.**

Una característica bien conocida de la Inmunoterapia es que modifica el curso de la enfermedad natural de las enfermedades alérgicas induciendo efectos sostenidos a largo plazo que persisten años después de la interrupción del tratamiento. <sup>6</sup>

La Inmunoterapia con alérgenos también puede reducir el riesgo de progresión de la rinitis alérgica al asma en los niños y prevenir la aparición de nuevas sensibilizaciones, lo que representa un método de tratamiento potencialmente preventivo.<sup>7</sup>

Los síntomas de rinitis alérgica no controlados a pesar de antihistamínicos y / o cortico-esteroides tópicos y medidas de evitación de alérgenos y / o efectos secundarios de la medicación, la duración de los síntomas de rinitis alérgica, así como la evaluación del control del asma, son fundamentales para considerar la inmunoterapia como una opción terapéutica. <sup>8</sup>

La Inmunoterapia con alérgenos se dirige a los síntomas alérgicos de las vías respiratorias superiores e inferiores modulando la respuesta mediada por IgE como consecuencia de la exposición al alérgeno. A través de múltiples mecanismos que involucran tanto la inmunidad innata como la adaptativa, la Inmunoterapia regula las células T y B, cambia los isotipos de anticuerpos y disminuye la liberación de mediadores y la migración de células inflamatorias a los tejidos. <sup>9</sup>

Un mecanismo clave para inducir la tolerancia inmunológica es la regulación positiva de las células reguladoras T (Treg) específicas de alérgenos y las células reguladoras B (Breg), que principalmente regulan negativamente la respuesta Th2.<sup>10</sup>

Las células reguladoras inhiben la activación de linfocitos Th2 específicos de alérgenos, suprimen la inflamación alérgica y en última instancia, cambian hacia una respuesta inmune mediada por Tipo 1, liberando citocinas, interleucina (IL) -10 y factor de crecimiento transformante- $\beta$  (TGF- $\beta$ ). <sup>11</sup>

Después de la administración de altas dosis de alérgenos por medio de la Inmunoterapia alérgeno específica, las células dendríticas (DC) producen IL-12, IL-

27 e IL-10, generando y activando distintos fenotipos de Tregs: células naturales (nTreg) e inducibles (iTreg). Tanto las células nTreg como las iTreg suprimen la respuesta alérgica a través de mecanismos directos e indirectos: liberan citocinas reguladoras (IL-10, TGF- $\beta$  e IL-35), inducen directamente subconjuntos de DC tolerogénicos, suprimen la activación de linfocitos Th<sub>2</sub> específicos de alérgenos, regulan la expresión de los receptores Fc $\epsilon$ RI en los mastocitos, disminuyen la síntesis de IgE específica de alérgenos y promueven la producción de IgG<sub>4</sub> por parte de las células B de manera independiente del alérgeno. La IL-10 inhibe directamente las citocinas asociadas a las células T, incluidas la IL-4 e IL-5, reduce las citocinas proinflamatorias de los mastocitos y eosinófilos y disminuye la producción de IgE específica de alérgenos aumentando los niveles de IgA e IgG<sub>4</sub>.<sup>7</sup> La IgG<sub>4</sub> ejerce una especie de "bloqueo inmunológico" que inhibe la desgranulación de mastocitos y basófilos. Además, se ha propuesto que la IgG<sub>4</sub> coestimula el receptor inhibitorio de IgG Fc $\gamma$ RIIb, que puede regular negativamente la señalización de Fc $\epsilon$ RI y, a su vez, inhibir la activación de las células efectoras.<sup>12</sup>

La Inmunoterapia debe considerarse en pacientes que tienen rinitis alérgica con o sin conjuntivitis y / o asma con sensibilización documentada que consiste en síntomas después de la exposición a alérgenos sensibilizantes. Los candidatos para inmunoterapia son pacientes con síntomas no controlados por medicamentos y / o prevención ambiental o que experimentan efectos adversos de medicamentos o desean una reducción del tratamiento a largo plazo. Otras consideraciones son las siguientes:<sup>13</sup>

- Enfermedad mediada por IgE demostrada por prueba cutánea y/o IgE específica.
- Demostrar que dicha sensibilización específica desencadene los síntomas, presencia del alérgeno en el entorno del paciente con síntomas. Mejoría al desaparecer el alérgeno del entorno.

El médico alergólogo seleccionará cuáles alérgenos incluirá en la Inmunoterapia para la identificación adecuada del o los alérgenos probablemente causales con base en la historia clínica, la exploración física y la confirmación de la sensibilización IgE específica. Desde hace más de 150 años, las pruebas cutáneas continúan siendo el procedimiento diagnóstico preferido para la mayoría de los casos en los

que se sospeche componente alérgico y se desee establecer sensibilización IgE mediada, aún cuando algunos aspectos podrían provocar variabilidad en sus resultados, como el dispositivo utilizado, el tipo de extractos, el color de piel y la técnica de aplicación.<sup>14</sup>

La inmunoterapia subcutánea tiene impacto a largo plazo en el asma infantil, como se demostró en un estudio prospectivo que utilizó inmunoterapia subcutánea: después de 3 años de discontinuación de la inmunoterapia subcutánea, una remisión global del asma (en particular, dosis reducidas de cortico-esteroides inhalados, puntuaciones más bajas de síntomas de asma, mayor calidad de puntuaciones de calidad vida, menos hiperreactividad bronquial y mayor FEV 1) se informó en pacientes tratados en comparación con los controles.<sup>15</sup>

Estos resultados prometedores destacan el papel inmunomodulador de la Inmunoterapia en el control e inducción de la remisión de la actividad de la enfermedad. Además, la persistencia de estos efectos clínicos después de la interrupción de la inmunoterapia de forma única de otras terapias antialérgicas.<sup>15</sup>

En el Global Atlas of Asthma se estipula que la inmunoterapia con alérgenos es el único tratamiento etiológico efectivo y capaz de modificar la historia natural de la alergia respiratoria (asma y/o rinitis); por lo tanto, en aquellos que fueron tratados con inmunoterapia subcutánea con aeroalérgenos también se demostró una reducción de la hiperreactividad bronquial.<sup>16</sup>

### **Medición de la calidad de vida.**

Existen diferentes métodos validados para explorar la calidad de vida de los pacientes asmáticos, uno de ellos, adaptado y validado en nuestro medio, es un cuestionario breve del Asthma Quality of Life Questionnaire, denominado de manera abreviada Mini-AQLQ.<sup>17</sup>

El cuestionario Mini-AQLQ consta de 15 preguntas, valoradas en una escala del 1 al 6 (donde 1 representa el mayor grado de discapacidad y 6 el mayor grado de autonomía), agrupadas dentro de 4 dimensiones: síntomas, limitación de actividades, función emocional y estímulos ambientales.<sup>18</sup>

Uno de los estudios analizados ha concluido que la inmunoterapia es una de las herramientas terapéuticas más efectivas en este tipo de pacientes donde se observó que mejoraron notablemente su calidad de vida, mediante la utilización de los cuestionarios AQLQ y el RQLQ.<sup>12</sup> La respuesta inicial se presenta entre los 3 y 12 meses posteriores. Puede existir algunos riesgos los cuales incluyen reacciones locales leves, prurito, ardor y pápulas en el sitio de aplicación, hasta respuestas generalizadas como urticaria, edema laríngeo, broncoespasmo y otras potencialmente fatales como anafilaxia (uno por un millón de aplicaciones). Por lo que se debe tener el equipo necesario para atender estas emergencias.<sup>46</sup>

### **Asma**

El asma es una enfermedad inflamatoria con una elevada prevalencia, con una mortalidad directa anual de 2 millones de personas (GINA, 2014).<sup>23</sup> Es la enfermedad crónica más común de la infancia; representa la primera causa de ausentismo escolar, consultas urgentes al pediatra o al servicio de urgencias y hospitalización.<sup>25</sup>

El asma es una enfermedad con muchas variaciones (heterogénea) que por lo general se caracteriza por una inflamación crónica de las vías respiratorias. Tiene dos características que la definen: antecedentes de síntomas respiratorios tales como respiración sibilante, falta de aire, opresión en el pecho y tos que varían con el tiempo y en intensidad; y limitación variable del flujo de aire espiratorio.<sup>16</sup>

Determinados factores pueden influir sobre la calidad de vida (CV) en el asma, como por ejemplo, la edad, el sexo, el tabaquismo, el índice de masa corporal, las exacerbaciones, el nivel socioeconómico o los programas educativos, así como una buena educación en su tratamiento.<sup>24</sup>

Los factores que elevan el riesgo de asma se dividen en los que causan el desarrollo del asma y en los que exacerban o provocan los síntomas de esta. Los primeros son factores del huésped (genéticos) y los segundos son factores del medio ambiente.<sup>29</sup>

- Factores genéticos: se han realizado estudios de enfermedades fenotípicas en gemelos los cuales reportan una significativa concordancia en gemelos monocigotos comparada con los dicigotos asmáticos. Los gemelos monocigotos

tienen 19.8% riesgo de asma y los dicigotos 4.8%. Un segundo estudio reportó 30% para monocigotos y 12% para dicigotos. Por lo que se relacionó un componente genético para el asma y la atopia. <sup>30</sup>

Estudios en laboratorio sugieren que las regiones del cromosoma 5q31-33 son importantes para el asma y atopia, ya que los genes de IL-3, IL-4, IL-5, IL-13 y GM-CSF se agrupan en el cromosoma 5. Estudios hallaron una relación entre las diferentes regiones: 5q (niveles de IgE y de eosinófilos, IL-4, 5 y 13), 6p (HLA-DR) 11q (subunidad B FcεRI, factor de necrosis tumoral [FNT]), 12q (interferón alfa), 13q (atopia y asma) y 14q (TCR). De igual forma, recientemente, el gen ADAM 33 localizado en el cromosoma 33, que codifica el procesamiento de la enzima metaloproteinasa, se encontró asociado con el desarrollo de asma e hiperreactividad bronquial. <sup>31</sup>

- Obesidad: se considera otro factor de riesgo, algunos mediadores como las leptinas afectan la función de la vía aérea y aumentan el riesgo de desarrollar asma, sobre todo en mujeres y en jóvenes post-puberales. <sup>32</sup>

- Sexo: el género masculino se considera factor de riesgo para tener asma en niños. A medida que incrementa la edad la prevalencia se equipara en ambos sexos afectando en la edad adulta más frecuentemente al sexo femenino. <sup>33</sup>

- Factores ambientales: algunos factores como el tabaquismo aumentan el riesgo de asma por aumento de la inflamación bronquial. El antecedente de madre fumadora aumenta el riesgo del inicio de asma y de exacerbaciones, al igual que la exposición intrauterina al humo de tabaco puede afectar la reactividad bronquial y alterar la función pulmonar al nacimiento. <sup>33</sup>

- Infecciones y antibióticos: se ha documentado que el uso frecuente de antibióticos contribuye al desarrollo de atopia, esto es por la disminución del estímulo a TH1 (por alteración de la colonización bacteriana que estimula la respuesta inmune a TH1). El uso de antibióticos en edades tempranas de la vida se relaciona con la aparición de atopia. <sup>34</sup> Las infecciones de vías respiratorias por Chlamydia, Mycoplasma y Virus Sincitial Respiratorio están involucradas en el desarrollo del asma, siendo este último el que más se ha visto involucrado en

infecciones de vías respiratorias inferiores en niños con desarrollo posterior de asma.<sup>35</sup>

- Alérgenos: son proteínas de diferentes orígenes capaces de causar una reacción alérgica. Estudios han observado que la sensibilización a ácaros, gato, perro y aspergillus son factores independientes para síntomas del asma.<sup>36</sup>

Los alérgenos más frecuentes que se deben investigar ante la sospecha de asma alérgica son los siguientes:

Ácaros del polvo: dermatophagoides pteronyssinus y farinae; pólenes: gramíneas, olivo, ciprés, plántago, salsola, epitelios de gato, perro, caballo; hongos: arpergillus, cladosprium; alimentos: leche, huevo, pescado, melocotón; fármacos: penicilina, anestésicos; insectos: abeja, avispa, cucaracha.<sup>37</sup>

El 40% de los pacientes con rinitis alérgica y asma alérgica están sensibilizados a ácaros, estos prosperan especialmente con alto nivel de humedad; sin embargo, la exposición precoz a ácaros en los primeros meses/años de vida no parece estar asociada con aumento de padecer asma. Su presencia en domicilios familiares se estima en un 2% de la población general y en más del 50% en domicilios de niños asmáticos atópicos.<sup>38</sup>

### **Clasificación.**

La clasificación etiológica divide al asma en:<sup>26</sup>

- Asma extrínseca: se presenta en edades tempranas, con carga familiar de atopía, con pruebas cutáneas positivas a múltiples alérgenos y una elevación de IgE total.
- Asma intrínseca: se presenta en su mayoría después de los 35 años de edad, no hay carga familiar de atopía, con pruebas cutáneas negativas e IgE total normal. Se presenta como consecuencia de infecciones, por ejercicio, cambios hormonales, estímulos psicológicos, etc.
- Asma mixta: combinación de características de ambas.

Sin embargo, esta clasificación se ve limitada por la existencia de pacientes asmáticos, en quienes el ambiente no tiene una causa identificada. Por lo que es

necesario identificar exacerbantes ambientales como parte inicial de la investigación clínica, ya que esto ayudará posteriormente en la estrategia terapéutica.

La clasificación del asma se basa en una evaluación del deterioro actual de la función y el riesgo de exacerbaciones futuras, y este último se basa en el número de exacerbaciones graves durante el último año.<sup>26</sup>

- Síntomas informados durante el día y la noche y limitación del ejercicio durante las dos a cuatro semanas anteriores.
- Valores actuales de flujo espiratorio máximo (PEF) o volumen espiratorio forzado en 1 segundo ( $FEV_1$ ) y  $FEV_1$  / capacidad vital forzada (FVC).
- Número de exacerbaciones que requirieron glucocorticoides orales en el año anterior.

**Asma intermitente.** Se caracteriza por lo siguiente:

- Síntomas de asma diurnos que ocurren dos o menos días a la semana.
- Dos o menos despertares nocturnos por mes.
- Uso de agonistas beta de acción corta (SABA) para aliviar los síntomas no más de dos días a la semana.
- Sin interferencia con las actividades normales entre las exacerbaciones.
- Mediciones de PEF o  $FEV_1$  cuando son asintomáticas que están consistentemente dentro del rango normal (es decir > 80 % de lo normal predicho).
- El cociente  $FEV_1$  / FVC es normal (basado en valores ajustados por edad) cuando es asintomático.
- Una o ninguna exacerbación que requirió glucocorticoides orales en el año anterior.

**Asma persistente leve:** se caracteriza por mediciones de PEF o  $FEV_1$  dentro del rango normal ( $\geq 80$  por ciento de lo normal previsto), una relación  $FEV_1$  / FVC normal y la presencia de cualquiera de los siguientes:

- Síntomas más de dos días a la semana (aunque menos de una vez al día)
- De tres a cuatro despertares nocturnos por mes debido al asma (pero no más de una vez a la semana)
- Uso de SABA para aliviar los síntomas más de dos días a la semana (pero no a diario)
- Interferencia menor con las actividades normales.
- Dos o más exacerbaciones que requieren glucocorticoides orales por año.

**Asma persistente moderada.** La presencia de cualquiera de los siguientes síntomas se considera una indicación de gravedad moderada del asma:

- Los síntomas diarios del asma.
- Despertares nocturnos más de una vez por semana.
- Necesidad diaria de SABA para aliviar los síntomas.
- Más que una limitación menor en la actividad normal.
- FEV<sub>1</sub> entre 60 y 80 por ciento de lo previsto y una relación FEV<sub>1</sub> / FVC menor que el intervalo de confianza más bajo para normal; los rangos normales dependientes de la edad para FEV<sub>1</sub> / FVC generalmente se proporcionan con resultados de espirometría generados por computadora, utilizando intervalos de confianza del 95% alrededor de la media.

**Asma grave persistente:** la presencia de cualquiera de los siguientes:

- Síntomas diariamente.
- Exacerbaciones frecuentes.
- Variabilidad FEV<sub>1</sub> ó PEF >30% o FEV<sub>1</sub> ó PEF ≤ 60% persistente.
- Síntomas nocturnos frecuentes.
- Limitación de actividades físicas.

Las pruebas de alergia, realizadas mediante pruebas cutáneas o in vitro, son útiles incluso en niños muy pequeños cuando se utilizan de forma selectiva. Específicamente, cuando la historia ambiental descubre la exposición a animales peludos (mascotas o plagas), moho, cucarachas o ácaros del polvo, vale



la pena hacer pruebas para detectar estos u otros alérgenos limitados para formular estrategias adecuadas de evitación.<sup>27</sup>

### **Fisiopatología del asma**

En la fisiopatología del asma se debe tener en cuenta: inflamación bronquial (con o sin factor alérgico), obstrucción del flujo aéreo e hiperreactividad bronquial. En la inflamación intervienen células (eosinófilos y mastocitos), mediadores químicos (histamina, eicosanoides y derivados del ácido araquidónico) y neurotransmisores: noradrenalina y acetilcolina. En la fase temprana del asma hay espasmo del músculo liso bronquial, y en la fase tardía la inflamación es lo más importante.<sup>38</sup>

La función de IgE depende los linfocitos B, y es regulada por la IL-4 y el interferón gamma, sintetizados por los linfocitos TH<sub>2</sub> y TH<sub>1</sub>, respectivamente. La inflamación alérgica se encuentra sólo en el paciente sensible que se expone a un alérgeno, éste se une a su IgE específica que se ubica sobre la membrana celular del mastocito con liberación de mediadores inflamatorios como histamina, tromboxanos, prostaglandinas y leucotrienos los cuales ocasionan las manifestaciones clínicas del asma. La síntesis de esta IgE se inicia después de la exposición repetida a un alérgeno, para ser llevada a los nódulos linfáticos, que es donde se imprime la memoria inmunológica.<sup>39</sup>

Los macrófagos de la vía aérea eliminan los detritus celulares, fagocitan microorganismos y poseen la capacidad de migrar a los sitios de la reacción inflamatoria, donde secretan leucotrienos, Factor Activador de Plaquetas, óxido nítrico y nitritos. Esto produce daño directo sobre el epitelio e inflamación crónica; Los neutrófilos son células polimorfonucleares que contienen en su interior gránulos de proteasas, hidrolasas, mieloperoxidasas y enzimas. Son capaces de secretar citocinas proinflamatorias (TNF alfa, IL-1, IL-6), hematopoyéticas (IL-3, GM-CSF) y quimiocinas (IL-8), las cuales reclutan células inflamatorias y promueven una respuesta en cascada.<sup>40</sup>

### **Tratamiento**

Los objetivos principales del tratamiento son el alivio de los síntomas del paciente, la prevención de ataques de asma agudo y la mejora de la calidad de vida. Falta evidencia para apoyar el concepto de que la terapia farmacológica altere la historia

natural del asma (es decir, el riesgo de pérdida progresiva de la función pulmonar con el tiempo, como ocurre en un subconjunto de pacientes asmáticos).

Los fármacos se dividen en: medicamentos de rescate y medicamentos para el control a largo plazo.

- Broncodilatadores. Los agonistas adrenérgicos beta dos ( $\beta_2$ ) son broncodilatadores rápidos y potentes. Además de relajar el músculo liso, aumentan el aclaramiento mucociliar, disminuyen la permeabilidad vascular y modulan la liberación de mediadores por los mastocitos. Los  $\beta_2$  agonistas de acción rápida (SABA) son los de elección en los eventos agudos de asma, revierten de forma casi inmediata y por tiempo limitado el espasmo del músculo liso bronquial. Los  $\beta_2$  agonistas de acción prolongada (LABA), son de elección para el control a largo plazo, previenen los síntomas nocturnos y el asma inducido por ejercicio.<sup>41</sup>

- Corticoesteroides. Inhiben la respuesta inflamatoria evitando la liberación de fosfolipasa A2 y de citocinas inflamatorias. Son la primera línea de tratamiento en los casos de asma crónica, y se debe tener en cuenta su vida media, la potencia y biodisponibilidad.<sup>42</sup>

- Anticolinérgicos. La liberación de acetilcolina activa a los receptores muscarínicos M3 del músculo liso, causando broncoconstricción e hipersecreción de moco. Los anticolinérgicos disponibles no son selectivos, antagonizan tanto receptores M3 como M2, lo que puede causar broncodilatación y broncoconstricción. El bromuro de ipratropio es un anticolinérgico que produce pocos efectos secundarios y sinergiza con los  $\beta_2$  agonistas.<sup>43</sup>

- Metilxantinas. Actúan mediante inhibición no selectiva de la fosfodiesterasa, el antagonismo sobre el receptor de adenosina, la translocación del calcio intracelular y el aumento de la secreción de catecolaminas endógenas. Actualmente se usa la teofilina, que es una metilxantina broncodilatadora.<sup>44</sup>

- Inhibidores de receptores de leucotrienos. Son potentes broncoconstrictores, así como agentes proinflamatorios y mucorreicos, pueden ser igual de efectivos para disminuir los síntomas clínicos, pero no disminuyen el grado de inflamación, el número de recaídas, dosis de esteroides sistémicos extras, ni los días de hospitalización.<sup>45</sup>

### III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El asma es la enfermedad crónica más común en la infancia, los estudios epidemiológicos en América Latina han revelado diferencias en prevalencia del asma con cifras de 5.7 a 16.5% en la población pediátrica. En los últimos años se han realizado estudios en la Ciudad de México aplicando la metodología del ISAAC, determinando que la prevalencia es de 8 a 12%.<sup>20</sup>

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que afecta a 300 millones de personas y aún en la actualidad es causa de muerte en todo el mundo, estimando 250,000 muertes por asma al año.<sup>21</sup>

El manejo real del asma se basa en el control: las estrategias terapéuticas se basan en un enfoque escalonado y se ajustan en un ciclo continuo que incluye evaluación, tratamiento y revisión. Sin embargo, la farmacoterapia estándar no afecta la respuesta inmunitaria patogénica subyacente, ya que se retiran los síntomas y la inflamación vuelve a aparecer. A diferencia de la inmunoterapia, que ofrece efectos clínicos hasta 5 años después de la interrupción de la inmunoterapia.<sup>22</sup>

Cualquier programa sanitario de intervención sobre asma en niños y adolescentes debe marcarse como objetivo fundamental la mejoría de la calidad de vida de estos y de sus familias. No es suficiente evaluar si un niño/adolescente tiene menor número de crisis de asma, o mejoría de su función pulmonar, sino también es esencial la medición de su calidad de vida que aunque es algo subjetivo, valora su integración social, afectación psicológica y realización de sus actividades diarias.

No obstante, hay pocas investigaciones con el fin de determinar la calidad de vida en pacientes asmáticos antes y después de inmunoterapia subcutánea utilizando el cuestionario Mini AQLQ.

### IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe diferencia en la calidad de vida antes y después del inicio de inmunoterapia subcutánea en pacientes con asma?

## V. JUSTIFICACIÓN

El asma tiene un impacto socioeconómico considerable para el paciente y la sociedad en su conjunto, al igual que afecta la calidad de vida del paciente y la de su familia.

Al corroborar una mejoría significativa en la calidad de vida posterior a la inmunoterapia alérgeno específica subcutánea en pacientes con asma, podremos no sólo incrementar la calidad de vida, sino también tendremos mayor facilidad de designar los recursos asignados con el fin de crear mayor impacto en nuestros pacientes a través de la inmunoterapia subcutánea.

La implementación de la inmunoterapia además de reducir los síntomas a largo plazo en los pacientes asmáticos, brinda la oportunidad de una mejoría en el aspecto psicológico, físico y emocional del paciente, contribuyendo también con la reducción de la carga financiera a los familiares secundario al tratamiento prolongado de primera y segunda línea del asma con y sin rinitis alérgica agregada.

## VI. HIPÓTESIS

H1: Existe una diferencia en la calidad de vida antes y después del inicio de inmunoterapia subcutánea en pacientes con asma del 60-80%.

La hipótesis se construyó con base en los estudios publicados por Filanowicz Malgorata y Sánchez Núñez quienes reportaron una mejoría de calidad de vida del 84% y 66.1% respectivamente y considerando que la inmunoterapia tiene un alto nivel de eficacia terapéutica en pacientes con asma, se decidió estimar el intervalo establecido.

H0: No existe una diferencia en la calidad de vida antes y después del inicio de inmunoterapia subcutánea en pacientes con asma del 60-80%.

## VII. OBJETIVOS

### **General:**

- Comparar la calidad de vida antes después del inicio de inmunoterapia subcutánea en pacientes con asma.

### **Específicos:**

- Comparar la calidad de vida medida por el cuestionario Mini AQLQ antes y por lo menos 6 meses después del inicio de inmunoterapia subcutánea en pacientes de 3 a 18 años con asma leve y moderada atendidos en el Servicio de Alergia e Inmunología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

## VIII. MÉTODOS

### **Diseño del estudio**

De acuerdo a la imposición o no de una maniobra con fines de investigación es un estudio: Observacional

De acuerdo al seguimiento o no del paciente a través del tiempo es un estudio: Retrospectivo

De acuerdo a la direccionalidad en la obtención de la información es un estudio: Retroprolectivo

De acuerdo a la búsqueda o no de asociación entre dos variables es un estudio: Comparativo

### **Ubicación temporo-espacial**

En el periodo comprendido de enero 2021 - mayo 2022 en el Servicio de Alergia e Inmunología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

## **Población**

Niños y niñas entre 3-18 años de edad diagnosticados con asma en el Servicio de Alergología pediátrica del HIMFG que sean candidatos a Inmunoterapia subcutánea alérgeno específica.

## **Muestra**

Niños y niñas mexicanos entre 3-18 años de edad con diagnóstico de asma que sean candidatos a inmunoterapia subcutánea alérgeno específica en el periodo comprendido de enero 2021 - mayo 2022 al Servicio de Alergología pediátrica del HIMFG.

## **Criterios de Inclusión**

- Sujetos de 3 a 18 años.
- Sujetos con diagnóstico de asma realizado por facultativo y reportado en el expediente clínico.
- Sujetos con o sin rinitis/rinoconjuntivitis.
- Sujetos con al menos una prueba cutánea positiva a un aeroalérgeno.
- Sujetos candidatos a recibir tratamiento con inmunoterapia alérgeno específica.
- Sujetos que acepten participar en el estudio con hoja de consentimiento informado.

## **Criterios de Exclusión.**

- Pacientes que hayan recibido inmunoterapia.
- Pacientes con comorbilidades que afecten su calidad de vida (cardiopatías, enfermedad pulmonar).

## **Criterios de eliminación.**

- Suspensión de la inmunoterapia.
- Sujetos que se nieguen a participar en el estudio.

- Sujetos que presenten reacciones adversas secundarias a la inmunoterapia.

### **Instrumentos de medición**

Se empleó el cuestionario Mini AQLQ el cual consta de 15 preguntas, valoradas en una escala del 1 al 7 (donde 1 representa el mayor grado de discapacidad y 7 el mayor grado de autonomía), agrupadas dentro de 4 dimensiones: síntomas, limitación de actividades, función emocional y estímulos ambientales.<sup>19</sup>

Las preguntas del cuestionario se anexan al final del protocolo.

## **IX. PROCEDIMIENTO**

El presente proyecto de investigación se llevó a cabo de la siguiente forma:

Se incluyeron pacientes asmáticos de nuestra Institución basándonos en el diagnóstico de asma registrado en su historia clínica, pacientes que fueran candidatos a iniciar inmunoterapia alérgeno específica subcutánea.

Se realizó el cuestionario Mini AQLQ vía telefónica a los pacientes antes y después del inicio de la inmunoterapia alérgeno específica subcutánea.

Finalmente, los resultados obtenidos se ingresaron a una base de datos para su concentración y administración, esta base de datos incluyó: nombre, edad, teléfono, procedencia, diagnóstico, género, fecha de inicio de inmunoterapia, alérgenos incluidos en el frasco y número de frascos que ha completado.

## **X. ASPECTOS ÉTICOS**

De acuerdo con lo estipulado por La Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en el artículo 17, se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. En el caso de nuestro protocolo de investigación, el riesgo es mínimo (1 en un millón de casos de presentar anafilaxia con la aplicación de inmunoterapia subcutánea); sin embargo, siempre se contó con el equipo

necesario para atender una emergencia de esta magnitud en caso de que se presentara. <sup>48</sup>

La Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y el Código Internacional de Ética Médica afirman que: “El médico debe considerar lo mejor para el paciente cuando preste atención médica”. <sup>49</sup>

Este proyecto busca cuidar la dignidad, la integridad y la confidencialidad de la información personal de los pacientes que participen en esta investigación.

De igual forma la declaración Helsinki estipula que “El médico debe involucrar a sus pacientes en la investigación sólo en la medida en que esto acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico.” Por lo que como se reporta en los antecedentes de este protocolo de investigación, la eficacia de la inmunoterapia alérgeno específica se ha establecido previamente en estudios de investigación con pacientes asmáticos con las mismas indicaciones que los pacientes incluidos en este estudio. <sup>49</sup>

## XI. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó una base de datos en Excel con la información previamente obtenida mediante los cuestionarios aplicados y los expedientes de cada paciente.

El análisis estadístico se llevó a cabo el programa Statical Package for Social Science (SPSS)

Para el análisis de resultados se utilizaron medidas de tendencia central (media, mediana, moda) y se utilizó la prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney.

Para medidas paramétricas se utilizaron media y desviación estándar.



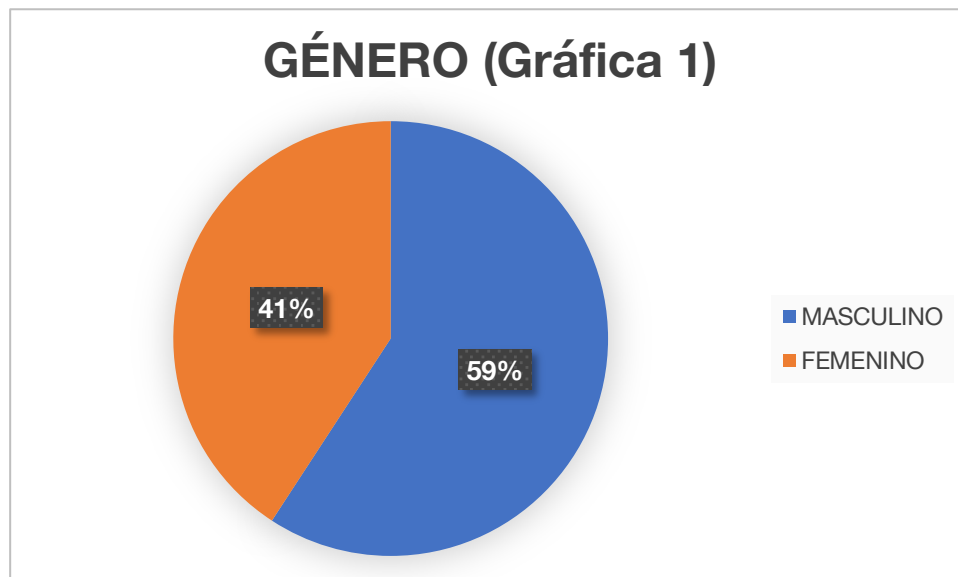
## XII. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

<b>Variables</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Escala de medición</b>
Edad del participante	Cuantitativa. (Continua)	Tiempo que ha vivido el paciente.	Edad cronológica en años.	3-18 años.
Género del participante	Cualitativa Dicotómica	Conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos	Características anatomo fisiológicas, referida por interrogatorio.	Masculino Femenino
Lugar de residencia	Cualitativa Politómica	Lugar o domicilio en el que se reside el paciente.	Lugar de donde proviene el paciente.	CDMX y república mexicana.
Síntomas de asma	Cualitativa Dicotómica	Enfermedad crónica caracterizada por inflamación de las vías aéreas provocando obstrucción bronquial reversible.	Diagnóstico médico de asma establecido en el expediente clínico: asma leve y moderada.	SI. NO.
Tipo de Inmunoterapia subcutánea	Cualitativa Politómica	Administración subcutánea de concentraciones crecientes de aeroalérgenos.	Alérgenos incluidos en la inmunoterapia de acuerdo al expediente clínico	Ácaro Caspa de animales Pólenes de árboles Pólenes de malezas Pólenes de pastos

Número de frascos	Cuantitativa Discreta	Envase con una concentración determinada de un alérgeno específico.	Número de frascos aplicados en un paciente determinado.	1-15
-------------------	-----------------------	---	---	------

### XIII. RESULTADOS DEL ESTUDIO

Nuestra población del estudio fue de 82 pacientes, sin embargo se excluyeron 6 pacientes por cumplir mayoría de edad, por lo que se incluyeron a 76 pacientes en el estudio. Se obtuvo una edad media de 10 años (3-18), con una mayor prevalencia en hombres que en mujeres, lo cual se asemeja a lo reportado en la literatura. (Gráfica 1)



Para la evaluación de los cuestionarios realizados al grupo de estudio se utilizó la prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney, los datos obtenidos en los cuestionarios cumplen con el criterio de normalidad todos con una  $p < 0.001$ . (Tabla 2)

Todos los pacientes cumplieron un tiempo mínimo de 6 meses con inmunoterapia subcutánea, con lo que se obtuvo una mediana de 11 frascos completados, con un mínimo de 4 frascos y un máximo de 14 frascos completados.

	Total (Cuestionario inicial)	Total (Cuestionario final)
Media	3,1439	4,9807
Mediana	3,2000	5,3333
Desv. estándar	1,20084	,99806

En el cuestionario inicial se obtuvo una media  $3.1 \pm 1.20$  y en el cuestionario final de  $4.9 \pm 0.99$ . (Tabla 1)

**Tabla 2. Comparación entre cuestionarios pre y post ITE.**

<b>Cuestionarios</b>	<b>Valor de media <math>\pm</math> DE</b>	<b>p</b>
<b>Cuestionario síntomas 1</b>	2.84 $\pm$ 0.06	0.001
<b>Cuestionario síntomas 2</b>	4.92 $\pm$ 0.10	
<b>Cuestionario actividades 1</b>	3.67 $\pm$ 0.04	0.001
<b>Cuestionario actividades 2</b>	5.02 $\pm$ 0.14	
<b>Cuestionario emocional 1</b>	3.03 $\pm$ 0.03	0.001
<b>Cuestionario emocional 2</b>	5.14 $\pm$ 0.13	
<b>Cuestionario ambiente 1</b>	2.80 $\pm$ 0.11	0.001
<b>Cuestionario ambiente 2</b>	4.73 $\pm$ 0.21	

Se calculó la media y desviación estándar de cada apartado y en el apartado de síntomas se obtuvo un aumento de la media de 2.08 con una p de  $<0.001$ , para actividades un aumento de la media de 1.35 con p de  $<0.001$ , en el apartado emocional hubo un aumento de 2.11 con una p  $<0.001$ , en el ambiental un aumento

de la media de 1.93 y en el global, un aumento de la media de 1.84 (de 3.14 a 4.98) con una p de <0.001. (Tabla 2)

En el apartado de síntomas se obtuvo una desviación estándar de 0.04, para actividades un aumento de 0.1, en el apartado emocional hubo un aumento de 0.1 y en el ambiental de 0.1.

Por lo que existe una mejoría estadísticamente significativa en la calidad de vida después de la inmunoterapia, teniendo un mayor impacto en el apartado emocional y de síntomas.

## XIV. DISCUSIÓN

El asma es la enfermedad crónica más común de la infancia; representando la primera causa de ausentismo escolar, consultas urgentes al pediatra o al servicio de urgencias y hospitalización. Es una enfermedad inflamatoria con una elevada prevalencia, con una mortalidad directa anual de 2 millones de personas según GINA en 2014.<sup>23</sup> La Inmunoterapia alérgeno específica al poder modificar el curso de la enfermedad natural del asma e inducir efectos sostenidos a largo plazo que persisten años después de la interrupción del tratamiento, es una de las estrategias más prometedoras actualmente; ya que reduce los síntomas y el uso de medicamentos al tiempo que mejora la calidad de vida del paciente.<sup>16</sup> En la última década han surgido varias investigaciones sobre el impacto de la Inmunoterapia en la calidad de vida de los pacientes asmáticos; sin embargo, nuestro estudio evaluó la calidad de vida a través del cuestionario mini-AQLQ antes y después de la inmunoterapia alérgeno específica, reportando una mejoría estadísticamente significativa en la calidad de vida después de la inmunoterapia.

El cuestionario evaluó los síntomas, la limitación de actividades, la función emocional y los estímulos ambientales. Existen pocos estudios en donde se relaciona la inmunoterapia con el asma utilizando el cuestionario mini-AQLQ para determinar la calidad de vida.

Los resultados obtenidos de los cuestionarios mini-AQLQ nos permiten afirmar que existe un aumento en la calidad de vida percibida comparando antes y después del inicio de la inmunoterapia. Se realizó el primer cuestionario (antes del inicio de la

inmunoterapia) y a su vez, posteriormente con un tiempo mínimo con inmunoterapia de 6 meses y se determinó un aumento de 1.84 en la calidad de vida en los pacientes con asma. Esto significa que a pesar del estrés que ocasiona el asma en los pacientes, la inmunoterapia permitió no sólo el control de los síntomas posterior al tratamiento, sino que también impactó de forma positiva en la función emocional y ambiental, con una mejoría en la realización de las actividades de los pacientes. La calidad de vida depende de varios factores, al momento del diagnóstico del paciente, éste debe realizar un cambio en la vida profesional o en la forma de pasar su tiempo libre, por lo que esto afecta en el ámbito emocional en cierta medida. En este estudio, el primer factor en el que se reportó una mayor mejoría posterior a la Inmunoterapia alérgeno específica fue en el apartado de estado emocional, seguido del de síntomas, estímulos ambientales y finalmente en el apartado de actividades.

La necesidad de una toma de medicamentos a largo plazo para tratar el asma y los efectos adversos que esto conlleva puede estar relacionada con el incumplimiento del tratamiento, además de que los pacientes, en especial los adolescentes rechazan el hecho de tener la enfermedad crónica ya que temen a la estigmatización de la sociedad. Esta podría ser una de las razones por las que en este estudio se observa una mayor mejoría en el ámbito emocional posterior a la Inmunoterapia alérgeno-específica.

Los resultados obtenidos coinciden con el estudio de Garza Cruz en donde se reportó un aumento en la media de 1.8 con una p de 0.00 aplicando el test de Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ) constatando en este grupo de pacientes que el factor ambiental tiene participación importante, sin embargo, es complejo identificar y modificar esta interacción en cada caso.<sup>3</sup>

A su vez, en el estudio por L. Zapatero se obtuvo mejoría en el puntaje de calidad de vida con un aumento de 0.5 en la media con una p de <0.0001. Concluyendo que no solo es necesario evaluar la interacción con el ambiente y la eficacia que tiene la inmunoterapia, sino que este tipo de herramientas ayudan a valorar la evolución de los pacientes.<sup>4</sup>

A partir de este protocolo de investigación conociendo el estado de la calidad de vida de los pacientes, se puede evaluar de una forma más controlada el seguimiento de los pacientes asmáticos.

Una de las limitantes del estudio fue el tiempo, ya que se evaluaron a los pacientes por un periodo mínimo de 6 meses bajo tratamiento con inmunoterapia y se observó una mejoría estadísticamente significativa, sin embargo, la mejoría reportada podría haber sido mayor si se le hubiera dado mayor continuidad para valorar el efecto sostenido a largo plazo y poder corroborar que los efectos de la inmunoterapia persisten años después incluso posterior a la interrupción del tratamiento.

## XV. CONCLUSIÓN

El asma es la enfermedad crónica más común en la infancia, y en algunos casos puede ser una enfermedad de difícil control, además de las complicaciones a largo plazo que esto conlleva. El uso de inmunoterapia alérgeno específica resulta de gran beneficio en los pacientes pediátricos y para la monitorización de la evolución clínica de los pacientes asmáticos es de vital importancia utilizar herramientas objetivas que nos permitan conocer el control de la enfermedad y el impacto en la calidad de vida de los pacientes. El cuestionario mini-AQLQ es una herramienta objetiva y útil para conocer la evolución y el control del asma, además nos permite conocer qué tanto impacto existe en el aspecto emocional, en los síntomas, en la limitación de actividades y en qué tanto afectan los estímulos ambientales.

Con base en los resultados obtenidos se establecen las siguientes conclusiones: la inmunoterapia alérgeno específica mejora significativamente la calidad de vida posterior a la inmunoterapia alérgeno específica. No se encontró una correlación significativa entre el sexo y la edad de las personas examinadas y la mejora de la calidad de vida; sin embargo, sí existe una mayor prevalencia en hombres que en mujeres. Este estudio permitió conocer que el ámbito en el que hubo mayor impacto posterior a la inmunoterapia fue el emocional seguido de los síntomas, por lo que de esta forma se pudo demostrar que la inmunoterapia no solamente permite el control del asma, sino también disminuye el nivel de estrés emocional que el asma ocasiona en los pacientes.

De esta forma se tienen las bases para continuar implementando la Inmunoterapia como una estrategia dirigida y eficaz para tratar el asma evitando así las complicaciones a corto y largo plazo de la misma.

Este estudio pretende ser una guía para nuevas investigaciones donde se comparen el impacto de otras comorbilidades como la ansiedad o la depresión en coexistencia con asma, así como otras enfermedades crónicas como la rinitis alérgica o la dermatitis atópica. Otro estudio a considerar podría ser el evaluar si la ITE evita o disminuye los efectos adversos con el uso concomitante de los corticoesteroides inhalados.

Finalmente, la inmunoterapia alérgeno específica es un valioso método terapéutico que permite no sólo el control de los síntomas de los pacientes con asma, sino también disminuye el gasto financiero tanto a los familiares como al sector salud secundario a una disminución en el tratamiento de primera y segunda línea del asma.

## XVI. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

<b>Año: 2020 Mes</b>	Junio				Julio				Agosto				Septiembre				Octubre				Noviembre			
<b>Semana</b>	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
<b>Actividades</b>																								
Búsqueda de bibliografía	■	■	■	■	■	■	■	■																
Análisis de contenidos									■	■														
Definición de población y variables										■	■													
Planteamiento del problema													■	■	■	■								
Defensa de tema de tesis																	■	■						
Análisis de contenidos																			■	■				
Integración equipo de trabajo																					■	■	■	■

<b>Año: 2021 Mes</b>	Enero				Febrero				Marzo				Abril				Mayo				Junio			
<b>Semana</b>	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Realización de cuestionario																								
Diseño de instrumentos																								
Aplicación de cuestionarios																								
Recolección de datos																								
Correcciones																								

	Julio				Agosto				Septiembre				Octubre				Noviembre				Diciembre			
<b>Semana</b>	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Aplicación de cuestionarios																								
Elabor. de base de datos																								

<b>Año: 2022 Mes</b>	Enero				Febrero				Marzo				Abril				Mayo			
<b>Semana</b>	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Aplicación de cuestionarios																				
Análisis de resultados																				
Elaboración de informe final																				
Correcciones																				



## XVII. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La población de estudio cuenta con algunas variables que pueden intervenir en los resultados obtenidos. El esquema e intervalo de aplicación de inmunoterapia se tuvo que ajustar debido contingencia por COVID-19. En pacientes con diagnóstico de COVID-19 confirmado o con alta sospecha, se tuvo que suspender la ITA hasta terminado el aislamiento y reiniciar de acuerdo con el contexto clínico individualizado, según las recomendaciones emitidas por la Guía Mexicana de Inmunoterapia.<sup>43</sup> Particularmente en los pacientes con antecedente de enfermedad grave, se consideró interrumpir uno a tres meses la dosificación antes de reiniciar la ITA.

## XVIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Vieira-Hernández A, Capriles-Hulett A., Sánchez-Borges M, Fabiano F, Albarrán-Barrios C. Intradermal Immunotherapy with low-dose house dust mite allergens: a proof-of-concept study. *Rev Alerg Mex.* 2018;65(1):41-51
2. Sánchez Núñez, J. (2018). La calidad de vida en pacientes con rinoconjuntivitis y/o asma alérgico en tratamiento con inmunoterapia y sin ella. Universitat Jaume I.
3. Garza-Cruz M. A. (2017). Impacto en la calidad de vida en pacientes pediátricos con asma tratados con inmunoterapia en Tlajomulco de Zúñiga Jalisco México. junio 2021, de RevSalJal,
4. L. Zapatero. (2011). Clinical evolution of patients with respiratory allergic disease due to sensitisation to *Alternaria alternata* being treated with subcutaneous immunotherapy. 2021, de *Allergol Immunopathol Madr.* 2011;39 (2): 79—8.
5. Filanowicz, Małgorzata & Szykiewicz, Ewa & Cegła, Bernadeta & Bartuzi, Zbigniew. (2016). Analysis of the quality of life of patients with asthma and allergic rhinitis after immunotherapy. *Advances in Dermatology and Allergology.* 2. 134-141. 10.5114/pdia.2015.48061.
6. Vieira-Hernández A, Capriles-Hulett A., Sánchez-Borges M, Fabiano F, Albarrán-Barrios C. Intradermal Immunotherapy with low-dose house dust mite allergens: a proof-of-concept study. *Rev Alerg Mex.* 2018;65(1):41-51
7. M.F. Bachmann & T.M. Künding. Allergen-specific immunotherapy: Is it vaccination against toxins after all? *Allergy* 2017;72:13-23

8. Tosca MA, Licari A, Olcese R, Marseglia G, Sacco O, Ciprandi G. Immunotherapy and Asthma in Children. *Front Pediatr.* 2018;6:231. Published 2018 Aug 21. doi:10.3389/fped.2018.00231
9. Brozek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol.* (2017) 140:950–58. 10.1016/j.jaci.2017.03.050
10. Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and immune tolerance to allergens. *World Allergy Organ J.* (2015) 8:17. 10.1186/s40413-015-0063-2.
11. Kappen JH, Durham SR, Veen HI, Shamji MH. Applications and mechanisms of immunotherapy in allergic rhinitis and asthma. *Thorax.* (2017) 11:73–86. 10.1177/1753465816669662
- 12 Shamji MH, Durham SR. Mecanismos de inmunoterapia con alérgenos para alérgenos inhalados y biomarcadores predictivos. *J Allergy Clin Immunol.* (2017) 140 : 1485–98. 10.1016 / j.jaci.2017.10.010
13. Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I, et al. La Inmunoterapia con alérgenos: una tercera actualización del parámetro de práctica. *J Allergy Clin Immunol.* (2011) 127 : S1–55. 10.1016 / j.jaci.2010.09.034.
14. Rueff F, Bergmann KC, Brockow K, Fuchs T, Grubl A, Jung K, et al. [Skin tests for diagnostics of allergic immediate-type reactions. Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology]. *Pneumologie.* 2011;65(8):484-495. DOI: 10.1055/s-0030-1256476
15. Stelmach I, Sobocinska A, Majak P, Smejda K, Jerzynska J, Stelmach W. Comparación de la eficacia a largo plazo de la inmunoterapia con alérgenos de ácaros del polvo doméstico de 3 y 5 años. *Ann Allergy Asthma Immunol.* (2012) 109 : 274–8. 10.1016 / j.anai.2012.07.015
16. Global Initiative for Asthma *GINA Guidelines 2019. Global Strategy for Asthma Management and Prevention* (2019).
17. Filanowicz M, Szykiewicz E, Cegła B, Bartuzi Z. Analysis of the quality of life of patients with asthma and allergic rhinitis after immunotherapy. *Postepy Dermatol Alergol.* 2016 Apr; 33(2):134-41.

18. Juniper EF, Guyatt GH, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of the Mini Asthma Quality of Life Questionnaire. *Eur Respir J.* 1999;14:32-8.
19. Olaquibel JM, Quirce S, Julia B, Fernandez C, Fortuna AM, Molina J, et al. Measurement of asthma control according to global initiative for asthma guidelines: A comparison with the Asthma Control Questionnaire. *Respir Res.* 2012;13:50
20. Mallol, et al. Prevalence of asthma symptoms in Latin America: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Pediatr Pulmonol.* 2000; 30: 263-4
21. The Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Definition and Overview; 2006. p. 2-13.
22. Di Rienzo V, Marcucci F, Puccinelli P, Parmiani S, Frati F, Sensi L, et al. Long-lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a 10-year prospective study. *Clin Exp Allergy* (2003) 33:206–10. 10.1046/j.1365-2222.2003.01587.x
23. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. [consultado Ago 2014]. Disponible en: <http://www.ginasthma.org/>
24. Zarei S, Valizadeh L, Bilan N. The effect of educational and modifying intervention on asthma control among adolescents: A randomized clinical trial. *J Caring Sci.* 2013;2:73---82.
25. Archivo del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Datos de 2007.
26. National Asthma Education and Prevention Program: Expert panel report III: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute, 2007. (NIH publication no. 08-4051)
27. Burrows B, Sears MR, Flannery EM, et al. Relations of bronchial responsiveness to allergy skin test reactivity, lung function, respiratory symptoms, and diagnoses in thirteen-year-old New Zealand children. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95:548.
28. Sengler C, Lau S, Whan U, Nickel R. Interactions between genes and environmental factors in asthma and atopy: New developments. *Respir Res.* 2002; 3: 1-15
29. Busse WW, Lemanske RF Jr. Asthma. *N Engl J Med.* 2001; 344: 350-62.

30. Warnes JJ. Prenatal sensitization in human. *Pediatr Allergy Immunol.* 2000; 13: S6-8.
31. Walley AJ, Bhattacharyya S, Leaves N. Linkage and allelic association of chromosome 5 microsatellites markers with atopic asthma phenotypes in general population sample. *Am J Resp Crit Care Med.* 1997; 155: A 257.
32. Huang SL, Shiao G, Chou P. Association between body mass index and allergy in teenage girls in Taiwan. *Clin Exp Allergy.* 1999; 29: 323-9.
33. Ibañez SL. Evolution of childhood asthma. *Alergol Immunol Clin.* 2000; 15: 53-8.
34. Hopkin JM. The rise of atopy and links to infection. *Allergy.* 2002; 57: S5-9.
35. Sirgas N, Guastafsson PM, Jarnason B, Lundberg F, Schmidh S, et al. Severe respiratory syncytial virus bronchitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171: 137-41.
36. Breitender H, Ebner C, Molecular and biochemical classification of plant-derived food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:27-36
37. Solano M. Ácaros del polvo doméstico: principales especies, enfermedades asociadas e identificación de sus alergenos. Tesis de maestría. Universidad de Costa Rica, 1998.
38. Pearlman DS. Pathophysiology of the inflammatory response. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 104: S132-7
39. Rosenwasser LJ. New immunopharmacologic approaches to asthma: Role of cytokine antagonism. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 105: S586-92.
40. Lemanske RF. Inflammatory events in asthma: An expanding equation. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 105: S633-6.
41. Becker AB, Simons FE. Formoterol, a new long-acting selective beta 2-adrenergic receptor agonist: double blind comparison with salbutamol and placebo in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1989; 84: 891-8.
42. Bazy-Asaad A. Departamento de Medicina Respiratoria Pediátrica, Universidad de Medicina Yale, Connecticut, EUA. *Curren Opin Pediatr.* 2001; 13: 523-7.
43. Beakes DE. The use of anticholinergics in asthma. *J Asthma.* 1997; 34: 357-68.
44. Gotzsche PC, Johanssen HK, Schmidt LM, Burr ML. House dust mite control measures for asthma. *Cochrane database Syst Rev.* 2004; 4: 357-69

45. Phipatanakul W, Greene C, Downes SJ. Montelukast improves asthma control in asthmatic children maintained on inhaled corticosteroids. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003; 91: 49.
46. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003: CD001186.
47. Larenas-Linnemann D, Del Río-Navarro BE, Luna-Pech J, Navarrete-Rodríguez EM, Pozo-Beltrán CF, Arias-Cruz A, et al. Precauciones para la logística en la preparación y administración de inmunoterapia con alérgenos en las unidades de salud tanto públicas como privadas durante la pandemia de COVID-19 en México. *2020;67(2):199-201.*
48. Secretaría General-Secretaría de Servicios Parlamentarios. Ley general de salud. Ciudad de México. 2019;6-10.
49. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki. Investigación Médica en seres humanos; actualización 2017.

# XIV. ANEXOS

## Cuestionario Mini AQLQ.



Hospital Infantil de México Federico Gómez  
 Instituto Nacional de Salud  
 Servicio de inmunología y alergias

### CUESTIONARIO CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES ASMÁTICOS ANTES Y DESPUÉS DE INMUNOTERAPIA

Nombre: \_\_\_\_\_ REGISTRO: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_ ¿YA INICIÓ INMUNOTERAPIA? SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

Numero de frasco actualmente \_\_\_\_\_ Alergenos utilizados \_\_\_\_\_

Señale con un círculo la respuesta que mejor describa cómo se ha encontrado el paciente durante las dos últimas semanas debido al asma:

	SIEMPRE	CASI SIEMPRE	GRAN PARTE DEL TIEMPO	PARTE DEL TIEMPO	POCO TIEMPO	NUNCA
1. NOTÓ QUE LE FALTABA EL AIRE debido al asma?	1	2	3	4	5	6
2. Sintió que le molestaba el POLVO, o tuvo que evitar un lugar debido al POLVO?	1	2	3	4	5	6
3. Se sintió FRUSTRADO O IRRITADO debido al asma?	1	2	3	4	5	6
4. Sintió molestias debido a la TOS?	1	2	3	4	5	6
5. TUVO MIEDO DE NO TENER A MANO SU MEDICACIÓN PARA EL ASMA?	1	2	3	4	5	6
6. Notó una sensación de AHOGO U OPRESIÓN EN EL PECHO?	1	2	3	4	5	6
7. Sintió que le molestaba el HUMO DEL TABACO, o tuvo que evitar un lugar debido al HUMO DEL TABACO?	1	2	3	4	5	6
8. Tuvo DIFICULTADES PARA DORMIR BIEN POR LA NOCHE debido al asma?	1	2	3	4	5	6
9. ¿Se sintió preocupado?	1	2	3	4	5	6
10. ¿Sintió SILBIDOS en el pecho?	1	2	3	4	5	6
11. Sintió que le molestaba o tuvo que evitar salir de casa debido AL TIEMPO O A LA CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA?	1	2	3	4	5	6

¿HASTA QUÉ PUNTO EL ASMA LE HA LIMITADO PARA HACER ESTAS ACTIVIDADES DURANTE LAS 2 ÚLTIMAS SEMANAS?

	TOTALMENTE LIMITADO	EXTREMADAMENTE LIMITADO	MUY LIMITADO	MODERADAMENTE LIMITADO	ALGO LIMITADO	POCO LIMITADO	NADA LIMITADO
12. ESFUERZOS INTENSOS (como darse prisa, hacer ejercicio, subir escaleras corriendo, hacer deporte)	1	2	3	4	5	6	7
13. ESFUERZOS MODERADOS (como caminar, hacer las tareas del hogar, jugar, subir escaleras sin correr)	1	2	3	4	5	6	7
14. ACTIVIDADES SOCIALES (como hablar, jugar animales domésticos, visitar a familiares)	1	2	3	4	5	6	7
15. ACTIVIDADES RELACIONADAS CON SU ESCUELA (tareas que tiene que hacer en su escuela*)	1	2	3	4	5	6	7
TOTAL							

\*Si no está yendo a la escuela, responda pensando en las tareas que tiene que hacer en casa.