



UNIVERSIDAD  
CATÓLICA  
DE CUENCA

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**“RINITIS ALÉRGICA: TRATAMIENTO CON INMUNOTERAPIA EN  
PACIENTES CON EDADES ENTRE 1 A 18 AÑOS”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO  
DE MÉDICO**

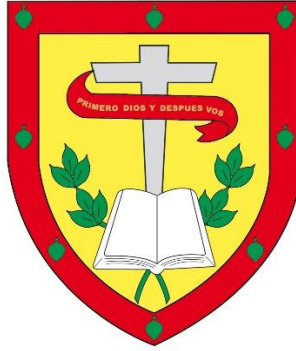
**AUTOR: KEVIN PAUL PACHECO ANGUISACA.**

**DIRECTOR: DRA. NANCY MARISOL VAZQUEZ ZEAS.**

**CUENCA - ECUADOR**

**2022**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**“RINITIS ALÉRGICA: TRATAMIENTO CON INMUNOTERAPIA EN  
PACIENTES CON EDADES ENTRE 1 A 18 AÑOS”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO  
DE MÉDICO**

**AUTOR: KEVIN PAUL PACHECO ANGUISACA.**

**DIRECTOR: DRA. NANCY MARISOL VAZQUEZ ZEAS.**

**CUENCA - ECUADOR**

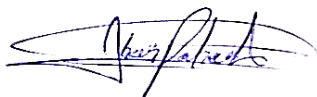
**2022**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**

## DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

**Kevin Paul Pacheco Anguisaca** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0106584345**. Declaro ser el autor de la obra: **“RINITIS ALÉRGICA: TRATAMIENTO CON INMUNOTERAPIA EN PACIENTES CON EDADES ENTRE 1 A 18 AÑOS”**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 20 de julio de 2022



.....  
**Kevin Paul Pacheco Anguisaca**  
**C.I. 0106584345**

## CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado **“RINITIS ALÉRGICA: TRATAMIENTO CON INMUNOTERAPIA EN PACIENTES CON EDADES ENTRE 1 A 18 AÑOS”**, realizado por **KEVIN PAUL PACHECO ANGUISACA** con documento de identidad **No. 0106584345**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 20 de julio de 2022

*Dra. Marisol Vázquez Zeas*  
Especialista en Pediatría  
Reg. Senesky - 1002-2016-16-29-2  
C.I. 0104374533

.....  
**DRA. NANCY MARISOL VAZQUEZ ZEAS.**  
**DIRECTOR / TUTOR**

## **RESUMEN**

**Antecedentes:** La rinitis alergia es un trastorno de las vías respiratorias superiores producida por una respuesta de la inmunoglobulina E en presencia de los alérgenos ambientales como ocupacionales. La inmunoterapia específica es considerado un tratamiento dirigido a modificar la trayectoria de la enfermedad alérgica generando grandes beneficios clínicos como inmunológicos que pueden persistir durante varios años.

**Objetivo:** Describir la eficacia y seguridad de la inmunoterapia específica con alérgenos en pacientes con rinitis alérgica con edades de 1-18 años de edad.

**Metodología:** Se realizó una búsqueda en las bases de datos digitales de ScienceDirect, Pubmed, Scielo y Taylor&Francis; además, se utilizó el método PRISMA para evaluar y seleccionar los artículos científicos, se incluyeron 26 estudios desde 2017 hasta 2021 cuyos resultados se basan en los criterios de inclusión y exclusión.

**Resultados:** La inmunoterapia específica con alérgenos sublingual y subcutánea, son eficaces en el tratamiento contra la rinitis alérgica, mostrando una reducción significativa en la puntuación de los síntomas y medicamentos de rescate. Además, son seguras, debido a que la mayoría de las reacciones adversas manifiestas posterior a su administración fueron locales, leves y de corta duración. Los eventos adversos sistémicos graves son muy raros tanto en la inmunoterapia subcutánea como sublingual. Los factores más comunes para la mala adherencia al tratamiento fueron su tiempo prolongado e ineficacia.

**Conclusiones:** La inmunoterapia específica con alérgenos contra la rinitis alérgica es un tratamiento seguro y eficaz en la población pediátrica.

**Palabras Clave:** RINITIS ALÉRGICA, INMUNOTERAPIA ESPECÍFICA, ALÉRGENOS, EFICACIA, SEGURIDAD.

## **ABSTRACT**

**Antecedents:** Allergic rhinitis is a disorder of the upper respiratory tract produced by an immunoglobulin E response in the presence of environmental and occupational allergens. Specific immunotherapy is considered a treatment aimed at modifying the course of allergic disease generating clinical and immunological benefits that can persist for several years.

**Objective:** To describe the efficacy and safety of specific immunotherapy with allergens in patients with allergic rhinitis aged 1-18.

**Methodology:** A search was performed in the digital databases of Science Direct, PubMed, SciELO and Taylor & Francis. In addition, the PRISMA method was used to evaluate and select scientific articles, and 26 studies from 2017 to 2021 were included based on the inclusion and exclusion criteria.

**Results:** Specific immunotherapy with sublingual and subcutaneous allergens effectively treat allergic rhinitis, showing a significant reduction in symptom score and rescue medications. In addition, they are safe since most of the adverse reactions manifested after administration were local, mild and of short duration. Serious systemic adverse events are sporadic in both subcutaneous and sublingual immunotherapies. The most common factors for poor adherence to treatment were its prolonged time and ineffectiveness.

**Conclusions:** Allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis is a safe and effective treatment in the pediatric population.

**Keywords:** ALLERGIC RHINITIS, SPECIFIC IMMUNOTHERAPY, ALLERGENS, EFFECTIVENESS, SAFETY

## ÍNDICE

|   |    |
|---|----|
| <b>CAPÍTULO I</b> .....                                     | 1  |
| 1.1. INTRODUCCION .....                                     | 1  |
| 1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....                       | 3  |
| 1.3. JUSTIFICACIÓN.....                                     | 4  |
| <b>CAPITULO II</b> .....                                    | 6  |
| 2. MARCO TEORICO.....                                       | 6  |
| 2.1. Definición rinitis alérgica.....                       | 6  |
| 2.2. Clasificación.....                                     | 6  |
| 2.3. Diagnostico.....                                       | 6  |
| 2.4. Tratamiento .....                                      | 7  |
| 2.4.1. Prevención de alérgenos .....                        | 7  |
| 2.4.2. Farmacoterapia .....                                 | 8  |
| 2.4.3. Antihistamínicos .....                               | 8  |
| 2.4.4. Antagonistas de los receptores de leucotrienos ..... | 8  |
| 2.4.5. Corticoesteroides intranasales .....                 | 9  |
| 2.4.6. Otros fármacos.....                                  | 10 |
| 2.5. Inmunoterapia específica con alérgenos .....           | 10 |
| 2.5.1. Mecanismo de inmunoterapia.....                      | 11 |
| 2.5.2. Indicaciones .....                                   | 12 |
| 2.5.3. Contraindicaciones .....                             | 12 |
| 2.5.4. Consideraciones especiales.....                      | 12 |
| 2.5.5. Vías de administración .....                         | 13 |
| 2.5.6. Inmunoterapia subcutánea .....                       | 13 |
| 2.5.7. Inmunoterapia sublingual .....                       | 14 |
| 2.5.8. Inmunoterapia transcutánea .....                     | 16 |
| 2.5.9. Inmunoterapia intralinfática .....                   | 16 |
| <b>CAPITULO III</b> .....                                   | 17 |
| 3. OBJETIVOS.....   | 17 |
| 3.1. General .....  | 17 |
| 3.2. Específicos .....                                      | 17 |
| <b>CAPITULO IV</b> .....                                    | 18 |
| 4. MATERIALES Y METODOS .....                               | 18 |
| 4.1. Tipo de estudio.....                                   | 18 |

|                      |  |           |
|----------------------|--|-----------|
| 4.2.                 | Criterios de inclusión y exclusión .....   | 18        |
| 4.2.1.               | Criterios de inclusión.....  | 18        |
| 4.2.2.               | Criterios de exclusión.....  | 18        |
| 4.3.                 | Estrategia de búsqueda.....  | 18        |
| 4.3.1.               | Búsqueda Bibliográfica .....   | 18        |
| 4.3.2.               | Selección de estudios.....   | 19        |
| <b>CAPITULO V</b>    | .....  | <b>20</b> |
| 5.                   | RESULTADOS.....  | 20        |
| 5.1.                 | Selección de estudios .....  | 20        |
| 5.2.                 | Eficacia de la inmunoterapia especifica con alérgenos en pacientes con rinitis alérgica.<br>20 |           |
| 5.3.                 | Seguridad descrita del tratamiento con inmunoterapia especifica con alérgenos. ....            | 24        |
| 5.4.                 | Factores asociados a la no adherencia de la inmunoterapia especifica con alérgenos ...         | 28        |
| <b>CAPITULO VI</b>   | .....  | <b>31</b> |
| 6.                   | DISCUSIÓN.....   | 31        |
| <b>CAPITULO VII</b>  | .....  | <b>35</b> |
| 7.                   | CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....  | 35        |
| 7.1.                 | CONCLUSIONES .....   | 35        |
| 7.2.                 | RECOMENDACIONES .....  | 36        |
| <b>CAPITULO VIII</b> | .....  | <b>37</b> |
| 8.                   | BIBLIOGRAFÍA.....  | 37        |
| <b>CAPITULO IX</b>   | .....  | <b>44</b> |
| 9.                   | ANEXOS.....  | 44        |
| 9.1.                 | Diagrama de flujo PRISMA de los estudios incluidos en la revisión bibliográfica.....           | 44        |

# CAPÍTULO I

## 1.1. INTRODUCCION

La rinitis alérgica es considerada una de las enfermedades crónicas más comunes a nivel mundial, fue relatada por primera vez en 1929 por Hansel, donde la describe como un trastorno heterogéneo nasal sintomático, el cual cursa con una inflamación de la mucosa nasal (1). En las últimas décadas, se ha observado un aumento considerable de las enfermedades respiratorias tales como la rinitis alérgica que se caracteriza por presentar inflamación de la mucosa nasal, prurito nasal u ocular, estornudos, rinorrea hialina, teniendo una gran repercusión en la calidad de vida de los pacientes que la padecen, además de representar un problema de salud mundial (2,3).

Este estado inflamatorio se produce por una respuesta IgE en presencia de alérgenos ambientales tales como hongos, pólenes, epitelios de animales, cucarachas, entre otros (4). Recientes estudios han demostrado un incremento a nivel global de la prevalencia de la rinitis alérgica, afectando hasta un 40% de la población mundial; además se ha visto que afecta en un 23-30% de la población europea y en un 12-30% en la población estadounidense. De igual manera en el hemisferio sur se ve una amplia variación de casos de rinitis alérgica que va desde 2,9% hasta 54,1% entre estos países (5).

Por tal motivo, se ha desarrollado varias modalidades terapéuticas tales como: medidas preventivas, farmacológicas y tratamiento con inmunoterapia, este último consiste en la aplicación de dosis progresivamente incrementadas de extractos alérgicos, siendo la única terapia capaz de modificar el trayecto de la enfermedad (6).

Desde que los ingleses Leonard Noon y John Freeman publicaron su trabajo sobre la inmunoterapia en el año 1911, el campo de la inmunoterapia ha sufrido grandes cambios a través

de los años, hasta que en el año 1998 la Organización Mundial de la Salud, reconoce a la inmunoterapia como el tratamiento de las enfermedades alérgicas (7).

La inmunoterapia con alérgenos, es un tratamiento que genera tolerancia mediante la administración de alérgenos específicos, por diferentes vías, siéndola la vía subcutánea y la sublingual las más utilizadas; además de generar una protección duradera, puede llegar a prevenir la progresión de la enfermedad a una manifestación más grave (8).

La inmunoterapia origina la producción de mecanismos efectores que pueden llegar a producir inmunotolerancia, debido a que se produce cambios a nivel de los linfocitos T, B y en las células efectoras produciendo umbrales de activación. Cabe recalcar que existe efectos inmediatos desde la primera inyección, observándose una supresión de los mastocitos, basófilos y un progresivo incremento de la interleucina 10 (9).

De tal manera, este tratamiento disminuye drásticamente la gravedad sintomatológica de la enfermedad, modificando el uso del tratamiento farmacológico, llegando en ciertos casos a prevenir incluso futuras sensibilizaciones (10,11). Varios estudios mencionan que al menos 3 años de inmunoterapia específica con alérgenos puede generar grandes beneficios en aquellos pacientes que padecen de esta enfermedad, que incluso puede persistir durante varios años posterior a la interrupción de dicho tratamiento (12).

## **1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Se ha observado que la rinitis alérgica es una afección crónica común que provoca una considerable morbilidad y un impacto negativo significativo en la calidad de vida del paciente. En consecuencia, existe un bajo rendimiento en el área de trabajo, desempeño escolar y una falta de concentración que afecta el estilo de vida diario del paciente, además de ser uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de asma (13).

De igual manera, según la organización mundial de la salud, existen millones de personas alrededor del mundo con esta patología, tal es el caso que en Francia se estima una prevalencia superior al 50%, mientras que en países como los que conforman la unión soviética muestran una tasa inferior al 10%; de igual forma en la India y Etiopía exponen una prevalencia similar al 3% (14).

Asimismo, en Reino unido la prevalencia de la rinitis alérgica supera el 25%; mientras que, en Latinoamérica específicamente en México, se observó una prevalencia mayor al 15%. Del mismo modo en Ecuador esta enfermedad afecta del 10 a 20% de la población; a nivel local, en Cuenca, provincia del Azuay, la rinitis alérgica afecta a un 14.28%, teniendo como principal factor de riesgo la residencia en zonas urbanas (15,16).

La inmunoterapia es el único tratamiento que puede cambiar la historia de la enfermedad, generando un estado de tolerancia alérgica, produciendo una modificación en la memoria alérgica específica; cabe mencionar que en los primeros meses de tratamiento existe un incremento en la producción de la IgE sérica con un posterior descenso paulatino debido a su administración prolongada (17).

Por todo lo indicado anteriormente, la población que padece de rinitis alérgica requiere una especial atención, debido a todos los síntomas desencadenantes de esta enfermedad, pues estos van

a generar un deterioro en varios ámbitos de la vida cotidiana, además que son pocos los estudios que se han realizado con el fin de evaluar la eficacia y seguridad de la inmunoterapia en pacientes con esta patología.

Ante esta situación se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la eficacia y seguridad del tratamiento con inmunoterapia en pacientes con rinitis alérgica con edades de 1 a 18 años?

### **1.3. JUSTIFICACIÓN**

Ante el incremento de casos de rinitis alérgica a nivel mundial y junto con ello una disminución en la calidad de vida, debido a una serie de síntomas propios de dicha enfermedad, también provocan una afección psicológica, cambios en la actividad de la vida cotidiana que pueden afectar desde la concentración, sueño, vida social, hasta provocar una disminución en el rendimiento tanto escolar como laboral.

La presente investigación surge de la necesidad de estudiar la eficacia y seguridad de la inmunoterapia específica con alérgenos en pacientes con rinitis alérgica con edades de 1-18 años, con el propósito de identificar los beneficios y contraindicaciones que conllevan la utilización de esta alternativa terapéutica.

Esta investigación busca proporcionar información que será útil, tanto para el personal de la salud pública como para las personas que busquen información sobre el tema, ayudando a mejorar el conocimiento sobre el alcance del problema de la rinitis alérgica, la cual, a pesar de no amenazar la vida, los síntomas tienden a ser molestos, afectando de manera negativa la salud psicológica como social del individuo que la padece, además de representar una carga socioeconómica significativa para el paciente y la sociedad.

A pesar que existe varios estudios realizados en pacientes con rinitis alérgica con un tratamiento a base de inmunoterapia en Europa, es preocupante que en nuestro continente y en nuestro país no exista suficiente información que nos respalde. Es por ello que se ha considerado importante realizar una investigación que logre determinar los beneficios de la inmunoterapia en pacientes con rinitis alérgica.

## **CAPITULO II**

### **2. MARCO TEORICO**

#### **2.1. Definición rinitis alérgica**

La rinitis alérgica es una respuesta de hipersensibilidad 1 mediada por inmunoglobulina E, en presencia de alérgenos ambientales inhalados, induciendo una inflamación de las membranas mucosas nasales, produciendo congestión u obstrucción nasal, rinorrea anterior o posterior, prurito nasal y estornudos; los cuales persisten durante más de una hora en dos o más días consecutivos (15).

#### **2.2. Clasificación**

Actualmente la rinitis alérgica se clasifica según la duración de los síntomas: intermitente o persistente; y la gravedad: leve, moderada y grave. Se considera, intermitente cuando la sintomatología es menor a 4 días a la semana o durante menos de 4 semanas consecutivas y, por otro lado, persistente cuando la sintomatología es mayor a 4 días a la semana y por más de 4 semanas consecutivas (4,15).

En cuanto a la gravedad de los síntomas, leve son aquellos pacientes que no presentan dificultad para dormir y pueden realizar actividades normales, incluido la escuela o trabajo. Mientras los síntomas que van de moderada-grave afectan significativamente el sueño y las actividades de la vida cotidiana, interfiriendo en la escuela o trabajo, disminuyendo la calidad de vida del paciente. Esta clasificación es importante, permitiendo guiar el enfoque de manejo del paciente de manera individual (4,18).

#### **2.3. Diagnostico**

Principalmente, se realiza mediante una historia clínica y un examen físico completo y en algunos casos se necesita de una endoscopia nasal. Sin embargo, se necesita de más pruebas para confirmar

dicha patología. Por lo tanto, el método de punción cutánea es esencial para identificar los desencadenantes alérgicos específicos de la rinitis, esta prueba consiste en aplicar una gota de un extracto comercial alérgico específico, generalmente utilizando los alérgenos distinguidos para el entorno del paciente en la zona de la espalda o del antebrazo, posteriormente pinchar la piel permitiendo que el extracto se introduzca en la epidermis, luego esperar 15-20 min, se considera una prueba positiva cuando se produce una roncha y eritema (4,5).

De igual forma, las pruebas de inmunoglobulina E (IgE) específicas con alérgenos, realizadas en ensayos de inmunoabsorción, facilitan una medida in vitro de los niveles de IgE específica de los pacientes frente a los alérgenos particulares. No obstante, este método no es tan sensible y rentable en comparación con el método de punción cutánea que además tiene la ventaja de proporcionar resultados inmediatos tanto al médico como al paciente (4,5).

## **2.4. Tratamiento**

El objetivo principal es establecer una estrategia terapéutica con un enfoque integral que comprenda medidas de evitación, educación del paciente, farmacoterapia e inmunoterapia específica con alérgenos (19).

### **2.4.1. Prevención de alérgenos**

Es la primera línea de tratamiento para la rinitis alérgica, implica en eliminar los alérgenos relevantes, tales como ácaros del polvo, moho, pólenes e irritantes como el humo del tabaco. Los pacientes alérgicos a los ácaros del polvo pueden optar por utilizar cobertores impermeables a los ácaros; por otra parte, el moho y polen pueden reducirse mediante la utilización de filtros de pantalla de ventana o limitando el tiempo al aire libre en épocas altas de polen. En el caso de los pacientes alérgicos a la caspa de los animales, es recomendable la restricción del animal a la casa. Estas medidas mejoran significativamente los síntomas de la rinitis alérgica (19).

### **2.4.2. Farmacoterapia**

Existen varias opciones de tratamiento farmacológico para el manejo de la rinitis alérgica; la terapia médica a base de antihistamínicos orales o nasales, antagonistas de los receptores de leucotrienos y los corticoesteroides intranasales, se consideran tratamientos de primera línea según la gravedad sintomatológica que presente el paciente (20).

### **2.4.3. Antihistamínicos**

Son considerados el tratamiento de primera línea para la rinitis leve, moderada y severa intermitente. Actúan como antagonistas de los receptores de la histamina de tipo H1 y se clasifican en sedantes, menos sedantes y no sedantes. Los antihistamínicos de primera generación, ya no se recomiendan, debido a que atraviesan la barrera hematoencefálica, generan sedación, sequedad de mucosas y aumento del apetito (20).

Por lo contrario, los antihistamínicos de segunda generación, como la loratadina, cetirizina, desloratadina y levocetirizina son considerados menos sedantes y generan efectos adversos menores, pueden ser utilizados como tratamiento de primera línea de la rinitis alérgica intermitente y persistente. Mientras que los antihistamínicos de tercera generación como la fexofenadina y bilastina, son considerados no sedantes, seguros y efectivos para la rinitis alérgica. Sin embargo, son menos eficaces que los corticoides intranasales, principalmente para la congestión nasal (4,20).

### **2.4.4. Antagonistas de los receptores de leucotrienos**

Entre los modificadores de leucotrienos, el montelukast actúa bloqueando los receptores de los leucotrienos, inhibiendo la respuesta de los leucotrienos en el órgano diana, provocando una mejoría de los síntomas nasales y oculares provocados por alérgenos; además ha mostrado grandes beneficios frente a los síntomas nocturnos. Cabe mencionar que 5-10 mg de montelukast al día es segura y tolerable para los pacientes pediátricos (21,22).

#### **2.4.5. Corticoesteroides intranasales**

Son considerados los fármacos más eficaces para tratar la rinitis alérgica, aparte de ser una de las opciones terapéuticas de primera línea para los síntomas persistentes o de moderados a graves, además de poder utilizarse como monoterapia o en combinación con los antihistamínicos orales. Los corticoesteroides intranasales, inhiben el reclutamiento de eosinófilos, neutrófilos, basófilos y células mononucleares de la mucosa nasal, mejorando todos los síntomas de la rinitis alérgica (19,21).

La beclometasona, ciclesonida, budesonida, fuorato de fluticasona, fuorato de mometasona y propionato de fluticasona, son unas de las opciones terapéuticas que pueden utilizarse. La eficacia de la corticoesteroides nasales aparecen posterior a las 3-5 horas de la dosificación teniendo en cuenta que su efecto máximo puede durar varios días, hasta un máximo de 2 semanas (19).

Por otra parte, los efectos adversos más comunes incluyen irritación nasal, escozor y en ciertos casos epistaxis, sin embargo, se pueden prevenir dirigiendo el aerosol ligeramente lejos del tabique nasal. Cabe recalcar que el uso prolongado de los corticoesteroides intranasales no perjudica la mucosa nasal, ni incitan la formación de glaucoma. Existe evidencia que sugiere que el uso de triamcinolona y beclometasona intranasales, pueden generar retraso en el crecimiento de los niños (4).

Los corticoesteroides intranasales en combinación con los antihistamínicos H1 intranasales, muestran una mayor eficacia que los compuestos individuales administrados de manera separada, mostrando resultados en cuestión minutos o dentro de una hora, son bien tolerados y se recomiendan en pacientes que no han respondido de manera favorable a la monoterapia con corticoesteroides intranasales (4,5).

#### **2.4.6. Otros fármacos**

Existen otras opciones terapéuticas como los estabilizadores de mastocitos que alivian los estornudos, rinorrea y el prurito nasal, pero no son efectivos contra la obstrucción nasal, pertenecen a los fármacos de segunda línea por su inicio lento y su acción corta, tienen una buena seguridad y tolerancia; los descongestionantes nasales contraen los vasos sanguíneos de la mucosa nasal, generando una sensación temporal de alivio en la obstrucción nasal, sin embargo, puede causar un efecto rebote después de un uso continuo durante 5 días (5,19).

Los anticolinérgicos nasales como el bromuro de ipratropio, pertenece a los fármacos de segunda línea, inhiben la secreción acuosa de las glándulas nasales, siendo efectivo solo para la secreción nasal. La irrigación con solución salina ayuda a reducir la gravedad de la enfermedad, eliminando las secreciones nasales y disminuyendo el edema, sin efectos adversos, además de mejorar la eficacia de los corticoesteroides intranasales, descongestionantes nasales y antihistamínicos intranasales (5).

#### **2.5. Inmunoterapia específica con alérgenos**

Este procedimiento terapéutico comúnmente utilizado en varias enfermedades mediadas por la inmunoglobulina E, consiste en inducir tolerancia a los alérgenos, reduciendo los síntomas de las enfermedades alérgicas. Además de ser la única estrategia terapéutica capaz de cambiar el trayecto natural de rinitis alérgica y cuya eficacia clínica puede permanecer durante varios años después de la interrupción de inmunoterapia (23).

Este método consiste en administrar cantidades gradualmente crecientes de los alérgenos principales del paciente hasta alcanzar una dosis eficaz para provocar una tolerancia inmunológica al alérgeno, reduciendo los síntomas, la necesidad de medicación y previniendo el progreso al asma y nuevas alergias (23).

La respuesta favorable a la inmunoterapia está rigurosamente ligada a la adherencia al método terapéutico que dura alrededor de 3 a 5 años, para que exista un efecto sostenido a largo plazo. De tal manera, se debe evaluar minuciosamente varios factores antes de iniciar la intervención, basados en la gravedad de los síntomas y en la preferencia, junto con el cumplimiento tanto de los niños como de sus cuidadores (23,24).

### **2.5.1. Mecanismo de inmunoterapia**

La inducción de tolerancia por inmunoterapia se acompaña principalmente de cambios en la respuesta de las células T y B de memoria específica de alérgenos, en los niveles de anticuerpos IgE y IgG; modificando las respuestas inflamatorias de los alérgenos de las células efectoras tales como mastocitos, basófilos y células dendríticas situadas en los tejidos inflamados (25).

Las células T reguladoras o Treg cumplen una función importante en la inducción y en el mantenimiento de la tolerancia inmunitaria periférica en la inmunoterapia, no solo en la respuesta inmune saludable frente al alérgeno, sino también para valorar el efecto exitoso de los pacientes que reciben dicho tratamiento. Debido a que, en las enfermedades alérgicas, las células de Treg secretoras de interleucina 10 específicas de alérgenos, al igual que las células de Treg CD4+ CD25+ están afectadas, tienden a mejorar significativamente con inmunoterapia específica con alérgenos (25).

Cabe mencionar que las altas concentraciones de alérgenos, tienden a aumentar los niveles de la IgG4, IgG1 y IgA específicas de alérgenos, pero no de la IgE específica. De igual manera, se ha demostrado que los isotipos de IgG generados por la inmunoterapia, presentan concentraciones altas de IgA e IgG4, aumentadas de 10 a 100 veces después del método terapéutico, produciendo un bloqueo en las respuestas de la IgE. Además, cabe recalcar que la IgA y IgG4 son considerados

isotipos no inflamatorios, mientras que IgG1 e IgE, se unen al alérgeno y generan una respuesta inflamatoria (5,25).

### **2.5.2. Indicaciones**

La inmunoterapia específica está indicada en pacientes con rinitis alérgica, conjuntivitis y asma alérgica, teniendo en cuenta que todos los síntomas sean causados por un alérgeno específico, además de contar con recursos financieros, médicos capacitados y la utilización de un alérgeno estandarizado de calidad, ya que de esto dependerá la eficacia y seguridad de la inmunoterapia específica con alérgenos (25).

Debido a que este tratamiento tiene un efecto modificador de la enfermedad, es preferible se inicie de manera temprana para evitar daños irreversibles de las membranas mucosas. Se recomienda este tratamiento a los pacientes que presenten ciertas condiciones; tales como no lograr controlar los síntomas con medidas de evitación y farmacoterapia, experimentar efectos secundarios indeseables con la farmacoterapia y los pacientes no desean farmacoterapia en curso o a largo plazo (25).

### **2.5.3. Contraindicaciones**

En cuanto a las contraindicaciones, todo paciente con enfermedades que eleven el riesgo de morir por reacciones sistémicas relacionadas con el tratamiento, tales como enfermedades cardiovasculares significativas, el asma mal controlado o grave y pacientes que usen bloqueadores beta, debido a que estos pueden elevar la gravedad de la reacción y complicar el tratamiento de las reacciones sistémicas (5,25).

### **2.5.4. Consideraciones especiales**

El personal de salud debe considerar el riesgo beneficio de la inmunoterapia en niños menores de 5 años, debido a que puede presentar una dificultad para comunicar algún posible efecto secundario

y principalmente efectos sistémicos. Existen otros grupos que necesitan consideraciones especiales, como los adultos mayores con comorbilidades asociadas que pueden producir un mayor riesgo de crear eventos adversos relacionados con el tratamiento; al igual que los pacientes con enfermedades malignas, con trastornos autoinmunes o síndromes de inmunodeficiencia. No se inicia el tratamiento en mujeres embarazadas, no obstante, las mujeres que han estado en tratamiento antes de quedar embarazadas, pueden continuar el método terapéutico (5,25).

#### **2.5.5. Vías de administración**

Existen varias vías de administración tales como inmunoterapia subcutánea, sublingual, transcutánea/epicutánea y la intralinfática. Sin embargo, la inmunoterapia subcutánea y sublingual son las más utilizadas y estudiadas en las últimas décadas (1).

#### **2.5.6. Inmunoterapia subcutánea**

Debe ser administrada por personal capacitado en establecimientos que cuenten con equipamiento para controlar cualquier reacción sistémica o anafilaxia. Por lo que se recomienda que el paciente permanezca en observaciones al menos 30 minutos después de la inyección con el fin de garantizar un manejo oportuno de los posibles efectos secundarios (21).

Generalmente la inmunoterapia consta de 2 fases, una fase acumulativa o de inducción y una fase de mantenimiento; durante la fase acumulativa, se inicia con dosis muy bajas semanales, con aumentos progresivos de la dosis en un lapso de 4-5 meses. De igual manera existen programas acelerados, donde se administra varias inyecciones en dosis graduales en una sola visita médica, esta puede estar relacionado a un incremento en las reacciones sistémicas, pero también pueden ser bien soportadas. En el caso de la fase de mantenimiento, el paciente recibirá inyecciones cada 6-8 semanas, durante un periodo alrededor de 3 años, posteriormente los pacientes perciben un efecto protector extendido; motivo para cesar el tratamiento (5,21).

Posteriormente se realiza un seguimiento al paciente, donde se evalúa la eficacia del tratamiento, el manejo de las reacciones adversas, el cumplimiento del paciente; además de considerar interrumpir el tratamiento o si este amerita un ajuste de dosis en caso de que el paciente experimente una exacerbación de los síntomas (5).

### **Evaluación de la eficacia y seguridad**

La eficacia se evalúa mediante el puntaje de síntomas y medicamentos, debido a que en la actualidad no se dispone de pruebas específicas o marcadores clínicos que puedan utilizarse para valorar la eficacia. Sin embargo, en algunos países se mide los niveles de las células de Treg tipo 1, las cuales se encontraban aumentadas considerablemente (21,26).

Generalmente la inmunoterapia es segura, cuando se utiliza en pacientes seleccionados, no obstante, puede ocurrir reacciones locales como induración subcutánea, ronchas y prurito en el área de aplicación de la inyección, los cuales pueden ser tratados por compresas de agua fría o antihistamínicos orales. Por otro lado, las reacciones sistémicas ocurren en menor medida 1% de las inyecciones y rara vez son reacciones anafilácticas fatales (21,26).

#### **2.5.7. Inmunoterapia sublingual**

Es un método innovador el cual no requiere de inyecciones, al contrario, se basa en la disolución del extracto de alérgeno debajo de la lengua, debido a sus 2 formas de preparación una acuosa como gotas y otra en tabletas; las mismas que deben ser tomadas una vez al día. Una de las ventajas de esta vía de administración, es que puede utilizarse en casa, a pesar de ello, se recomienda que las primeras dosis de la inmunoterapia deben ser supervisadas por personal médico, mínimo 30 minutos y luego en el hogar (5).

La autoadministración de esta terapia, requiere que los médicos brinden instrucciones claras para sus pacientes, tales como evitar ingerir alimentos y bebidas durante mínimo 5 minutos antes y

después de dicha administración, en caso de tener un algún tratamiento odontológico o lesión a nivel bucal y no duplicar la dosis en caso de omisión o si no se administrado la dosis durante alrededor de 14 días, se recomienda una reevaluación clínica (21).

En China se usa en forma de gotas, en la fase de aumento de dosis, los pacientes se administran dosis crecientes en las primeras 3 semanas. En los niños de 4-14 años, la dosis de mantenimiento es de 333  $\mu\text{g/mL}$ , mientras que, en los adultos mayores de 14 años, se mantendrán con una dosis de 1,000  $\mu\text{g/mL}$ , los pacientes deben mantener las gotas debajo de la lengua durante 1 a 3 minutos antes de pasárselas (5).

### **Evaluación de la eficacia y seguridad**

La eficacia de la inmunoterapia sublingual es muy similar a la vía subcutánea, mostrando un puntaje de calidad de vida satisfactorio, junto con mejoras clínicas significativas. Sin embargo, se ha observado que la inmunoterapia sublingual, al no cumplirse de manera adecuada durante mínimo 2 años, no ofrece efectos protectores; como en el caso de la inmunoterapia subcutánea que al año del tratamiento muestra mejores resultados, ahora bien, es conveniente recalcar que después de 2 años de tratamiento los efectos sintomáticos de ambas vías de administración son semejantes (27).

Por otro lado, el perfil de seguridad de la inmunoterapia sublingual es mejor que la vía subcutánea, debido a que las reacciones sistémicas son muy raras y no se registrados casos de fatalidad. Las reacciones adversas locales a nivel bucal o en el tracto gastrointestinal son más comunes, surgiendo en las primeras semanas del método terapéutico y no requieren tratamiento (27,28).

### **2.5.8. Inmunoterapia transcutánea**

También conocida como inmunoterapia epicutánea, es un método no invasivo en donde se aplica alérgenos en la piel; a lo largo de historia, se han utilizado diferentes técnicas para el traspaso del antígeno como el raspado de piel, arreglos de microagujas, decapado con cinta adhesiva y la aplicación de parches. Sin embargo, los beneficios de esta vía de administración, muestran una mejoría limitada (6).

Además, en varios estudios se produjo una cantidad significativa de reacciones sistémicas, siendo un dato preocupante, asimismo, existe datos limitados sobre sus beneficios, por lo que se requiere de más estudios. Por todo lo indicado anteriormente, actualmente no se recomienda este método (6).

### **2.5.9. Inmunoterapia intralinfática**

Este método se basa en administrar inyecciones de alérgenos directamente en los ganglios linfáticos guiados mediante un ultrasonido; las principales ventajas de este método son una menor cantidad de alérgeno para conseguir el resultado, una disminución significativa de efectos secundarios adversos, teniendo hasta el momento un perfil de seguridad alto y eficacia tolerable (21).

Cabe mencionar que una respuesta clínica favorable, se produce con 3 dosis de alérgeno inyectado, con un intervalo de un mes, esto representa un menor número de inyecciones en comparación con la inmunoterapia subcutánea que requiere hasta alrededor de 70 dosis, durante un lapso de 3 a 5 años. No obstante, se necesita de más estudios para que sea estandarizado y utilizado (6).

## **CAPITULO III**

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. General**

- Describir la eficacia y seguridad de la inmunoterapia específica con alérgenos en pacientes con rinitis alérgica con edades de 1-18 años de edad.

#### **3.2. Específicos**

- Determinar la eficacia de la inmunoterapia específica con alérgenos en pacientes con rinitis alérgica.
- Reportar la seguridad descrita del tratamiento con inmunoterapia específica con alérgenos.
- Identificar los factores asociados a la no adherencia de la inmunoterapia específica con alérgenos.

## **CAPITULO IV**

### **4. MATERIALES Y METODOS**

#### **4.1. Tipo de estudio**

La presente investigación es una revisión bibliográfica.

#### **4.2. Criterios de inclusión y exclusión**

##### **4.2.1. Criterios de inclusión**

Se seleccionaron artículos científicos, a texto completo, relacionados con el tema planteado de los últimos cinco años de tipo observacional, retrospectivo, prospectivo, de cohorte, meta análisis, ensayos de control aleatorizado y revisiones sistémicas. Se consideró artículos con un buen ranking (Q1-Q4), sin discriminación de idioma, ni región que proporcione veracidad de la información investigada para la elaboración de la revisión.

##### **4.2.2. Criterios de exclusión**

Estudios sin rigurosidad científica, reporte de casos, datos incongruentes e insuficientes, tesis de grado que tengan relación sobre el tema, así como blogs, páginas web, literatura gris entre ellos folletos, editoriales, artículos de opinión pública.

#### **4.3. Estrategia de búsqueda**

##### **4.3.1. Búsqueda Bibliográfica**

La búsqueda se realizó en las bases de datos de Scopus, ScienceDirect, Pubmed, Medline, Scielo y Taylor&Francis, la terminología empleada de búsqueda fue utilizando términos del MeSH (Medical Subject Headings) y DeCS (Descriptores en Ciencia de la salud), junto con operadores booleanos como AND (Y), OR (O) y NOT (NO).

Términos MeSH utilizados: (( "Rhinitis, Allergic/epidemiology"[Mesh] OR "Rhinitis, Allergic/immunology"[Mesh] OR "Rhinitis, Allergic/therapy"[Mesh] )) AND ( "Desensitization, Immunologic/therapeutic use"[Mesh] OR "Desensitization, Immunologic/therapy"[Mesh] ).

Los siguientes términos DeCS: “Rhinitis, Alérgica”, “Desensibilización Inmunológica”, “Terapia”, “Rinitis alérgica”, “Desensibilización Inmunológica”.

#### **4.3.2. Selección de estudios**

Se empleó las directrices de la declaración PRISMA (29), se valoró y se escogió los diferentes estudios con un alto rigor científico, los cuales cumplieron las características de los criterios de inclusión y exclusión mencionados anteriormente. Este método de selección de estudios se visualiza mediante el diagrama de flujo (**Anexo 1**) que especifica la eliminación de estudios en la identificación, cribado, elegibilidad y selección de los estudios científicos.

Para la selección de artículos y extracción de la información sustentada con base de datos evidenciando año de publicación, población, entorno (pacientes atendidos en consulta externa, área de emergencia), diseño de estudio, muestra, sexo (masculino, femenino), resultado, análisis estadístico.

## **CAPITULO V**

### **5. RESULTADOS**

#### **5.1. Selección de estudios**

Inicialmente se identificaron un total de 527 artículos que trataban sobre la inmunoterapia específica con alérgenos, recopilando de este modo 397 de PudMed, ScienceDirect 84, Taylor&Francis 42 y 4 de Scielo. Posterior al proceso de selección, el número final de artículos seleccionados para la revisión fue de 26. La mayoría de los estudios incluyeron pacientes pediátricos y adultos con rinitis alérgica con o sin asma bronquial.

La mayoría de los estudios evaluaron la eficacia y seguridad a corto y a largo plazo de la inmunoterapia específica con alérgenos sublingual y subcutánea. Generalmente, los estudios proceden de Alemania, China, Estados Unidos y Japón. Los ácaros de polvo y el polen, fueron los alérgenos más estudiados.

#### **5.2. Eficacia de la inmunoterapia específica con alérgenos en pacientes con rinitis alérgica.**

En referencia a la eficacia de la inmunoterapia específica con alérgenos contra la rinitis alérgica, encontramos doce artículos, donde los autores evidenciaron la efectividad de este método terapéutico con distintos extractos alérgicos y diferentes rutas de administración, siendo la vía subcutánea y sublingual las más utilizadas y estudiadas.

Concretamente, en cuanto a la inmunoterapia subcutánea específica con alérgenos, encontramos cinco artículos donde se utilizaron diferentes extractos alérgicos, principalmente los ácaros del polvo doméstico y el polen, para evaluar dicha eficacia, se evaluaron los parámetros clínicos y los medicamentos de rescate, mostrando mejorías significativas en los parámetros ya mencionados,

además de brindar un efecto sostenido a corto y a largo plazo, sugiriendo que un mínimo de 3 años de inmunoterapia proporciona efectos beneficiosos que pueden persistir durante varios años después del cese del tratamiento (30–34) (**tabla 1**).

Respecto a la inmunoterapia sublingual específica con alérgenos, se pudo recabar cinco artículos, en donde dichos autores demostraron una reducción absoluta estadísticamente significativa en los síntomas y el uso de medicamentos, concluyeron además que esta alternativa es atractiva para los niños, adolescentes e incluso para sus cuidadores, debido a que se puede autoadministrar en casa después de la primera dosis, del mismo modo indicaron una eficacia y tolerabilidad relevantes, ya sea en su forma acuosa o en tabletas (35–39) (**tabla 1**).

Se pudo determinar que Huang et al., (31) indicaron que la inmunoterapia subcutánea con ácaros de polvo doméstico contra la rinitis alérgica, puede desarrollar una mejor eficacia a largo plazo en los niños en comparación con los adultos. Por otro lado, Largo et al., (40) evidenciaron un alivio significativamente de los síntomas de alergia y disminuyó la necesidad de fármacos antialérgicos, además mostró una eficacia prolongada similar en pacientes monosensibilizados y polisensibilizados que recibieron inmunoterapia sublingual. A su vez, Zielen et al., (41) mostraron una eficacia altamente protectora sostenible e incluso una reducción en el riesgo de aparición del asma.

**Tabla 1.** Eficacia de la inmunoterapia específica con alérgenos en pacientes con rinitis alérgica.

| <b>Autor</b>        | <b>Año</b> | <b>Lugar</b> | <b>Diseño</b>         | <b>Muestra</b> | <b>Intervención</b>      | <b>Alérgeno</b>           | <b>Resultados</b>   |
|---------------------|------------|--------------|-----------------------|----------------|--------------------------|---------------------------|---|
| Jutel et al (30).   | 2020       | Alemania     | Cohorte retrospectivo | 1503           | Inmunoterapia subcutánea | Ácaros de polen domestico | Reducción de aproximadamente el 60,0% de consumo de medicamentos para los síntomas de la rinitis alérgica.  |
| Masuyam et al (35). | 2018       | Japón        | Ensayo clínico        | 458            | Inmunoterapia sublingual | Ácaros de polen domestico | Reducción de la puntuación total combinada de rinitis (TCRS) (puntuación de síntomas más medicación) con una clara mejoría clínica.   |
| Huang et al (31).   | 2019       | China        | Cohorte prospectivo   | 44             | Inmunoterapia subcutánea | Ácaros de polen domestico | Hubo mejoras en las puntuaciones de los síntomas nasales totales (TNSS) y en la puntuación total combinada (TCS), además fueron significativamente mayores en pacientes pediátricos que en adultos.     |
| Tango et al (36).   | 2018       | China        | Cohorte retrospectivo | 282            | Inmunoterapia sublingual | Ácaros de polen domestico | Reducción significativa en las puntuaciones totales de síntomas de la rinitis, la puntuación análoga visual y las puntuaciones totales de medicación, sin diferencias en el grupo preescolar y escolar. |
| Mahler et al (32).  | 2017       | Alemania     | Cohorte retrospectivo | 103            | Inmunoterapia subcutánea | Ácaros de polen domestico | Se observó una mejoría del 80% de la puntuación total de los síntomas después de 2 años. Disminución en la puntuación de medicación antialérgica.   |
| Okamoto et al (37). | 2019       | Japón        | Ensayo clínico        | 403            | Inmunoterapia sublingual | Ácaros de polen domestico | Puntuación media ajustada de los síntomas (AASS) fueron más bajos con una mejoría general de hasta el 67,5%.  |
| Kim et al (33).     | 2021       | China        | Revisión sistémica    | 164            | Inmunoterapia subcutánea | Ácaros de polen domestico | Reducción significativa en las puntuaciones de los síntomas nasales totales (TNSS).   |
| Ellis et al (38).   | 2021       | Canadá       | Ensayo clínico        | 246            | Inmunoterapia sublingual | Polen de ambrosía         | Puntuación total combinado (TCS) 40.8%, una mejor puntuación diaria de síntomas de rinoconjuntivitis (DSS) y una reducción del -77% puntuación diaria de medicación (DMS).                              |
| Song et al (34).    | 2018       | Reino unido  | Cohorte retrospectivo | 106            | Inmunoterapia subcutánea | Ácaros de polen domestico | Reducción en las puntuaciones de la escala analógica visual, puntuación total de medicación y en las puntuaciones del cuestionario de calidad de vida rinoconjuntivitis.                                |

|                    |      |                |                       |      |                          |                           |   |
|--------------------|------|----------------|-----------------------|------|--------------------------|---------------------------|---|
| Nolte et al (39).  | 2020 | Estados Unidos | Ensayo clínico        | 1025 | Inmunoterapia sublingual | Polen de ambrosía         | Mejoría en el puntaje total combinado (TCS) en un 46%, puntaje diario de medicación (DMS) y puntaje diario de síntomas (DSS) disminuidos. |
| Cui et al (40).    | 2019 | China          | Estudio prospectivo   | 80   | Inmunoterapia sublingual | Ácaros de polen domestico | La puntuación combinada de síntomas y medicación (CSMS), se redujo significativamente.  |
| Zielen et al (41). | 2018 | Alemania       | Estudio retrospectivo | 1386 | Inmunoterapia sublingual | Polen de gramíneas        | Hubo una reducción del uso de medicamentos de 18,8 puntos porcentuales.   |

### **5.3. Seguridad descrita del tratamiento con inmunoterapia específica con alérgenos.**

Se identificaron diez artículos en los cuales se evaluaron distintas variables de resultado afines con la seguridad, la mayoría de los estudios valoran el rango de seguridad de la inmunoterapia específica con alérgenos contra la rinitis alérgica, evaluando las reacciones adversas locales o sistémicas expuestas por los pacientes posterior al método terapéutico.

La hinchazón, prurito y eritema en el lugar de la inyección, fueron los efectos adversos locales más comunes encontrados en la evaluación de seguridad de cuatro artículos de la inmunoterapia subcutánea, posterior a su aplicación, precisamente las reacciones adversas locales son frecuentes, pero a menudo son muy bien toleradas, además de presentarse en menor medida en niños que en adultos (42–45) (**tabla 2**).

En cuanto a las reacciones adversas sistémicas en la inmunoterapia subcutánea, se presentaron cifras 0.4% a 12,6%, con una baja incidencia, surgiendo típicamente en el periodo de mantenimiento, siendo las reacciones sistémicas leves a moderadas las comunes, mientras que las reacciones graves son extremadamente raras (46,47) (**tabla 2**).

El prurito oral, irritación de la garganta, edema bucal, prurito del oído y parestesia oral, se pudo observar que en tres estudios se nombraron a dichos síntomas como los efectos adversos locales más comunes de la inmunoterapia sublingual, las cuales se manifiestan en la fase de inicio del método terapéutico, concretamente las reacciones de la mucosa oral, presento cifras que varían entre un 40% a un 80%, estas reacciones fueron temporales de intensidad leve y autolimitadas, representando un perfil de seguridad menos preocupante (48–50) (**tabla 2**).

Respecto a las reacciones adversas sistémicas en la inmunoterapia sublingual, no se informaron eventos adversos graves relacionados al método terapéutico, no hubo casos de shock anafiláctico

o uso de epinefrina, ni alteraciones en los signos vitales, mostrando un perfil de seguridad amplio (51) (**tabla 2**).

**Tabla 2.** Seguridad de la inmunoterapia específica con alérgenos en pacientes con rinitis alérgica.

| <b>Autor</b>          | <b>Año</b> | <b>Lugar</b>          | <b>Diseño</b>         | <b>Muestra</b> | <b>Intervención</b>      | <b>Alérgeno</b>           | <b>Resultados</b>  |
|-----------------------|------------|-----------------------|-----------------------|----------------|--------------------------|---------------------------|--|
| Yang et al (43).      | 2021       | China                 | Cohorte prospectivo   | 91             | Inmunoterapia subcutánea | Ácaros de polen domestico | El 68,13% presento reacciones locales inmediatas, mientras 12,09% presentaron reacciones sistémicas inmediatas grado 1-3.                            |
| kajiume (48).         | 2022       | Japón                 | Ensayo clínico        | 181            | Inmunoterapia sublingual | Ácaros de polen domestico | El 42% presentaron reacciones adversas locales tales como prurito oral 30,9%, prurito de oídos en 9,9%, prurito corporal 1,1%, prurito en ojos 1,7%. |
| Pavón et al (42).     | 2021       | Suiza                 | Cohorte prospectivo   | 786            | Inmunoterapia subcutánea | Ácaros de polen domestico | El 13,4% presentaron reacciones adversas de las cuales el 68,8% fueron grado 1 y el 31,1% fueron grado 2.  |
| Matsuoka et al (49).  | 2017       | Norte américa y Japón | Cohorte prospectivo   | 395            | Inmunoterapia sublingual | Ácaros de polen domestico | Se observaron reacciones locales tales como prurito oral en un 45%, seguido de irritación de garganta en 40% y un 27% de prurito en los oídos.       |
| Ferreira et al (44).  | 2021       | Portugal              | Cohorte retrospectivo | 46             | Inmunoterapia subcutánea | Ácaros y polen            | Se presentó un 12,9% de reacciones locales leves tales como eritema y dolor en el sitio de inyección sin eventos adversos graves.                    |
| Lin et al (50).       | 2017       | China                 | Cohorte prospectivo   | 573            | Inmunoterapia sublingual | Ácaros de polen domestico | El 8,3% presentaron reacciones adversas locales leves.   |
| Klimek et al (45).    | 2018       | Reino Unido           | Ensayo clínico        | 65             | Inmunoterapia subcutánea | Ácaros de polen domestico | El 38,8% de los eventos adversos locales, siendo el edema, prurito y eritema en lugar de la inyección.   |
| Okamoto et al (51).   | 2017       | Japón                 | Cohorte prospectivo   | 171            | Inmunoterapia sublingual | Ácaros de polen domestico | Se presentó eventos adversos locales como irritación de la garganta y edema de boca 20%, prurito oral 11%, prurito de los oídos 14%.                 |
| Cetinkaya et al (46). | 2020       | Estados Unidos        | Cohorte prospectivo   | 261            | Inmunoterapia subcutánea | Polen de gramíneas        | El 48,6% presentaron reacciones locales y sistémicas; De las cuales 41,8% eran reacciones locales y el 13,4% reacciones sistémicas de grado 1-3.     |

|                  |      |       |                       |     |                          |                           |  |
|------------------|------|-------|-----------------------|-----|--------------------------|---------------------------|--|
| Liao et al (47). | 2020 | China | Cohorte retrospectivo | 198 | Inmunoterapia subcutánea | Ácaros de polen domestico | El 12,6% presento una reacción sistémica de las cuales el 58% eran grado 1, el 32% grado 2 y el 10% grado 3. |
|------------------|------|-------|-----------------------|-----|--------------------------|---------------------------|--|

#### **5.4. Factores asociados a la no adherencia de la inmunoterapia específica con alérgenos**

En cuatro artículos pudimos extraer información acerca de los factores asociados a la mala adherencia de la inmunoterapia específica con alérgenos, se identificaron varios factores relacionados con los eventos adversos, falta de eficacia, mejoría de los síntomas, pérdida de seguimiento, entre otros.

Específicamente la larga duración del tratamiento, representa un problema, el cual, fue analizado en dos artículos donde se observaron tasas de deserción elevadas, siendo el primer año de tratamiento el más pobre en adherencia en comparación con el segundo y tercer año de tratamiento en la inmunoterapia subcutánea, debido a las múltiples inyecciones en la fase de acumulación, mientras que en la inmunoterapia sublingual las tasas de abandono aumentaron con el tiempo mostrando mayor deserción en el segundo año (52,53) (**tabla 3**).

Respecto a uno de los principales factores con el incumplimiento de la inmunoterapia específica con alérgeno, encontramos la mala percepción de la eficacia, la cual se puede identificar en cuatro artículos, indicando una ausencia de mejoría clínica, tanto en la inmunoterapia subcutánea como en la sublingual (52–55) (**tabla 3**).

Se pudo constatar en cuatro estudios que las reacciones adversas, representan un factor de mala adherencia en el cumplimiento de la inmunoterapia sublingual y subcutánea, sin embargo, la negativa a continuar el método terapéutico por este motivo representa cifras bajas que van desde 1,8% hasta un 14,5% (52–55) (**tabla 3**).

Por otro lado, Soyak et al., (55) evidenciaron que el mudarse a otra ciudad, representa la principal razón de abandono de la inmunoterapia específica con alérgenos. Finalmente, la mejoría de los síntomas fue una de las principales causas de abandono del tratamiento referida en dos artículos,

donde a mayor mejoría del cuadro clínico, mayor el porcentaje de casos de deserción (52,55) (**tabla 3**).

**Tabla 3.** Factores asociados a la no adherencia de la inmunoterapia específica con alérgenos.

| <b>Autor</b>        | <b>Año</b> | <b>Lugar</b> | <b>Diseño</b>         | <b>Muestra</b> | <b>Intervención</b>                   | <b>Alérgeno</b>           | <b>Resultados</b>   |
|---------------------|------------|--------------|-----------------------|----------------|---------------------------------------|---------------------------|---|
| Yang et al (52).    | 2018       | China        | Cohorte prospectivo   | 191            | Inmunoterapia subcutánea              | Ácaros de polen domestico | Los principales factores para la falta de adherencia fueron duración del tratamiento 35%, molestias en 32,7%, ineficacia en 25,5%, mejoría de los síntomas 22,7%, reacciones adversas en 14,5% y un 4,5% en otros factores. |
| Liu et al (54).     | 2021       | China        | Cohorte prospectivo   | 325            | Inmunoterapia sublingual e subcutánea | Ácaros de polen domestico | En la inmunoterapia sublingual y subcutánea se observó un 36% y un 25% de abandono, debido a la ineficacia, eventos adversos, abandono antes de los 2 años y pérdida de seguimiento.  |
| Chen et al (53).    | 2021       | China        | Cohorte retrospectivo | 517            | Inmunoterapia sublingual              | Ácaros de polen domestico | Entre las principales razones, la negativa a continuar en un 42,8%, ineficacia en 36,2%, falta de acceso a mediación 1,2% y falta de comprensión del régimen del tratamiento 1,8%.  |
| Aykekin et al (55). | 2021       | Turquía      | Cohorte retrospectivo | 154            | Inmunoterapia subcutánea              | Ácaros de polen domestico | La falta de adherencia al tratamiento fue en un 32,1% en mudarse a otra ciudad, mejoría de los síntomas en un 17,9%, reacciones adversas e ineficacia en 14,3%, frecuencia de inyecciones 10,7%.                            |

## CAPITULO VI

### 6. DISCUSIÓN

La rinitis alérgica es una enfermedad cuya incidencia global ha incrementado significativamente en las últimas décadas; afectando considerablemente la calidad de vida del paciente y el costo de los servicios médicos. Valle et al., (2) describe que hasta el 80% de los pacientes con estas enfermedades respiratorias tienen una etiología alérgica, por lo que la inmunoterapia específica se describe como un tratamiento encaminado a modificar el curso de la enfermedad y conseguir importantes cambios inmunológicos y clínicos. Sin embargo, existen varios estudios como el de Tankersley et al., (56) que evalúan el tratamiento de pacientes polisensibilizados que, por la naturaleza de su multisensibilización, requieren inmunoterapia con más de un antígeno.

En lo que a la eficacia de la inmunoterapia específica con alérgenos en pacientes con rinitis alérgica se refiere, en 12 artículos destacan que en el estudio de Mahler et al., (32) se mostró una mejora significativa del 80% con el tratamiento después de dos años describiendo su eficacia terapéutica; por otra parte los autores Jutel et al (30) y Okamoto et al (37) coinciden en una mejora igual o mayor al 60% en intervenciones sublingual y subcutánea. Sin embargo, Ellis et al (38) y Nolte et al (39) mostraron resultados similares en puntuaciones más bajas estimadas en un 40%. Cabe destacar que Jutel et al (30) y Zielen et al (41) difieren en la reducción de consumo de medicamentos, ya que Jutel evidencia una reducción de 60%, mientras que, Zielen solo muestra un 18%, evidenciando este último poca eficacia en la inmunoterapia específica con el polen de gramíneas en pacientes con rinitis alérgica.

Abreviando, y evaluando la literatura encontrada, dicha terapia puede reducir la severidad de los síntomas y la frecuencia de uso de los medicamentos de rescate, así como mantener su efectividad

clínica después de la suspensión del tratamiento. Sin embargo, sus riesgos, su costo, las deficiencias del esquema de aplicación y la dificultad para determinar el momento de la terminación de la inmunoterapia, además de la heterogeneidad de estudios incluidos en revisiones sistemáticas que evalúan la eficacia, es importante que el paciente y su médico discutan juntos las ventajas y desventajas de su uso.

En relación la seguridad descrita del tratamiento con inmunoterapia específica con alérgenos, diez artículos fueron analizados donde Kajiume (48), Klimek et al (45) Okamoto et al (51) y Matsuoka et al., (49) coinciden en sus estudios, mostrando reacciones adversas locales como prurito oral, prurito de oídos e irritación de garganta, siendo muy bien toleradas por los pacientes presentando una incidencia menor en niños que en adultos. Por su parte, Liao et al., (47) muestra que el 12% de los pacientes presentó una reacción local y sistémica de grado 1-3, por lo cual, Cetinkaya et al., (46) difiere puesto que, tales reacciones se evidenció en el 48,6% de los pacientes, en los grados del 1 al 3 identificando menor seguridad al tratamiento que en estudios anteriores; cabe indicar que, Lin et al., (50) ha mostrado reacciones adversas locales leves en un 8,3%, teniendo una similitud significativa con el estudio de Ferreira et al., (44) y Yang et al., (43) ya que ambos autores identifican una incidencia de reacciones adversas del 12% por lo cual describe que la inmunoterapia con alérgenos tiene un perfil de eficacia y seguridad claramente adecuado para el tratamiento del asma o la rinitis alérgica.

Dicha afirmación es confirmada por Nelson (57) donde si bien la inmunoterapia en el mundo real no está exenta de riesgos, la incidencia de reacciones graves es muy baja, especialmente con extractos polimerizados, incluso con terapias ultrarrápidas. Calderón et al., (58) relacionó un aumento de las reacciones graves con el asma mal controlada, pero en este caso, este factor no se vio afectado por las visitas de derivación porque el control del asma se evaluó antes de cada dosis.

Es posible que no se haya visualizado una asociación con la época del año en la que se administró la inmunoterapia.

La eficacia y la seguridad se basan en un diagnóstico etiológico preciso esto confirma Wahn et al., (59). Puesto que, la caracterización de alérgenos purificados mediante técnicas de biología molecular ha mejorado nuestro conocimiento de los alérgenos mediante el uso de componentes alergénicos para determinar el perfil de sensibilización de un paciente. Esto permite una mejor elección de pacientes y el uso de vacunas cada vez de mayor calidad con extractos alergénicos bien caracterizados y estandarizados en dosis adecuadas. Está claro que los cambios en la calidad de la inmunoterapia introducidos en los últimos años han aumentado su seguridad e inmunogenicidad.

Según los factores asociados a la no adherencia de la inmunoterapia específica con alérgenos, los cuatro artículos descritos identifican los ácaros de polen doméstico como el alérgeno más común; según Aykekin et al., (55) y Yang et al., (52) uno de los principales factores en la no adherencia en un 32,1% y 35% respectivamente han sido producto de reacciones adversas e ineficacia de la inmunoterapia en un 14,3%; por su parte, Yang et al., (52) muestra gran similitud con el estudio anterior en relación al factor por eventos adversos, siendo evidenciadas en 14,5% de los casos sometidos al tratamiento de inmunoterapia en pacientes con rinitis alérgica. Sin embargo, Chen et al., (53) difiere de los estudios anteriores, ya que los mismos factores son representativos en un 36,2% de los casos siendo un aumento significativo, además de una negativa para continuar la inmunoterapia en un 42,8%. Cabe destacar que, la mejoría de los síntomas fue una de las principales causas de abandono del tratamiento referida por Yang et al., (52) y Aykekin et al., (55), donde a mayor mejoría del cuadro clínico, mayor el porcentaje de casos de deserción.

Drazdauskaité et al., (60) también adiciona otro factor asociado, identificando el abandono del tratamiento de pacientes no adherentes en un 95% debido al sistema de salud por la demora en los trámites administrativos relacionados con la aprobación de tratamientos por parte de las autoridades sanitarias. Sin embargo, autores como Pitsios et al., (61) han ofrecido varios consejos para mejorar el cumplimiento de la inmunoterapia, como: Mejorar la instrucción del paciente al inicio del tratamiento, brindando información sobre el rendimiento esperado a lo largo del tiempo, efectos secundarios, costos y adherencia del paciente; también compartir con los pacientes la decisión sobre qué tipo de inmunoterapia elegir.

La comparación de la adherencia a la inmunoterapia sublingual y subcutánea puede ser difícil debido a los métodos utilizados en los diversos estudios, es decir, La fuente de datos, los extractos de alérgenos, la población de estudio y, principalmente, el sistema de salud en cada país conduce a resultados diferentes. Los estudios de vida real sobre inmunoterapia muestran que la adherencia al tratamiento se ve afectada por la mayor variabilidad que experimentan los pacientes cuando se interrumpe el tratamiento; esta es considerada como uno de los problemas más críticos e importantes en la adherencia y el éxito al tratamiento.

## CAPITULO VII

### 7. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

#### 7.1. CONCLUSIONES

- Se ha establecido que la inmunoterapia subcutánea con ácaros de polvo doméstico contra la rinitis alérgica en niños puede tener un efecto más prolongado que en adultos. Por otro lado, alivió significativamente los síntomas de alergia y redujo la necesidad de fármacos antialérgicos y mostró una eficacia similar a largo plazo en pacientes monosensibilizados y polisensibilizados que recibieron inmunoterapia sublingual. También se ha demostrado un efecto protector a muy largo plazo e incluso una reducción del riesgo de asma.
- La mayoría de los estudios evaluaron los márgenes de seguridad de la inmunoterapia con alérgenos específicos para la rinitis alérgica valorando los efectos secundarios locales o sistémicos experimentados por los pacientes después de la aplicación del método terapéutico. Edema, prurito y eritema en el lugar de la inyección fueron las reacciones adversas locales más comunes identificadas. Tras su uso, los efectos secundarios locales no son infrecuentes, pero además suelen ser muy bien tolerados por los niños en menor medida que por los adultos.
- Los eventos adversos sistémicos con la inmunoterapia subcutánea ocurrieron con baja frecuencia y generalmente ocurrieron durante la fase de mantenimiento, siendo frecuentes las reacciones sistémicas de leves a moderadas y extremadamente raras las reacciones graves. El prurito oral, la irritación de la garganta, el edema oral, la picazón en los oídos y las parestesias orales se han identificado como los efectos secundarios locales más comunes de la inmunoterapia sublingual.

- Para los factores asociados con la no adherencia a la inmunoterapia específica con alérgenos, en particular la larga duración del tratamiento, representa un problema de no adherencia a la terapia. En cuanto a uno de los principales factores influyentes que afectan la inmunoterapia, se evidencia una mala la percepción de eficacia, lo que indica una falta de mejoría clínica con la inmunoterapia subcutánea y sublingual. Del mismo modo, los efectos secundarios son un factor en la mala adherencia a la inmunoterapia sublingual y subcutánea. Simultáneamente, mudarse a otra localidad, representa otra razón de abandono del tratamiento.

## **7.2. RECOMENDACIONES**

- Se recomienda realizar estudios poblacionales con estudios longitudinales en nuestro país para obtener datos de nuestra realidad respecto a esta patología y su tratamiento inmunoterapéutico en todos los grupos etarios
- Se recomienda un diagnóstico oportuno con pruebas de alta sensibilidad y especificidad como el test de Prick-Test para un tratamiento oportuno a edades tempranas.
- Es importante dar a conocer y socializar una propuesta para que los especialistas cuenten con otra terapia en beneficio de pacientes alérgicos. Evaluar la eficacia de la propuesta utilizando herramientas de diagnóstico (aplicando medición repetida de IgE específica en alérgenos) para confirmar su eficacia.

## CAPITULO VIII

### 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Cenk M, Özcan M, Haberal İ, Çadallı E. Turkish Guideline for Diagnosis and Treatment of Allergic Rhinitis (ART). *Turkish Arch Otorhinolaryngol.* 2021;59(1):1–157.
2. Valle F, García AI, Yeverino D, Caballero C. Eficacia y seguridad de la inmunoterapia subcutánea para alérgenos inhalables en pacientes con alergia respiratoria. *Rev alerg Méx.* 2019;66(3):301–7.
3. Calle A, Santamaría L, Sánchez J, Cardona R. Estado actual del conocimiento en rinitis alérgica local. *Rev alerg Méx.* 2020;67(1):54–61.
4. Small P, Keith P, Kim H. Allergic rhinitis. *Alerg Asma Clin Immunol.* 2018;14(2):1–11.
5. Cheng L, Chen J, Fu Q, He S. Chinese Society of Allergy Guidelines for Diagnosis and Treatment of Allergic Rhinitis. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2018;10(4):300–53.
6. Wise S, Lin S, Toskala E, Orlandi R, Akdis C, Alt J. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2018;8(2):108–352.
7. Zhang W, Lin C, Sampath V, Nadeau K. Impact of allergen immunotherapy in allergic asthma. *Immunotherapy.* 2018;10(7):579–93.
8. Dorofeeva Y, Shilovskjy I, Tulaeva I, Focke-Tejkl M, Flicker S, Kudlay D. Past, present, and future of allergen immunotherapy vaccines. *Allergy.* 2021;76(1):131–49.
9. Alvaro Lozano M, Akdis C, Akdis M, Alviani C, Angier E, Arasi S. EAACI Allergen Immunotherapy User’s Guide. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31(25):1–101.
10. Cox L, Murphey A, Hankin C. The Cost-Effectiveness of Allergen Immunotherapy Compared with Pharmacotherapy for Treatment of Allergic Rhinitis and Asthma.

- ScienceDirect. 2020;40(1):69–85.
11. Jiang Z, Xiao H, Zhang H, Liu S, Meng J. Comparison of adverse events between cluster and conventional immunotherapy for allergic rhinitis patients with or without asthma: A systematic review and meta-analysis. *ScienceDirect*. 2019;40(6):1–8.
  12. Liu J, Feng X, Wang H, Yu H. Compliance with subcutaneous immunotherapy and factors affecting compliance among patients with allergic rhinitis. *Am J Otolaryngol Neck Med Surg*. 2021;42(5):1–6.
  13. Dhimi S, Nurmatov U, Arasi S, Khan T. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017;72(11):1597–631.
  14. Sultész M, Horváth A, Molnár D, Katona G. Prevalence of allergic rhinitis, related comorbidities and risk factors in schoolchildren. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2020;16(1):1–11.
  15. Liva G, Karatzanis A, Prokopakis E. Review of Rhinitis: Classification, Types, Pathophysiology. *J Clin Med*. 2021;10(14):1–11.
  16. Philco P, Proaño P. Factores de riesgo asociados a rinitis alérgica en niños de 3 a 5 años. *Revi Scielo*. 2019;11(4):135–40.
  17. Mesa M, Martínez A, Tortajada M. Inmunoterapia específica con alérgenos inhalantes en alergia respiratoria. *Asoc Española Pediatría*. 2019;2(1):87–102.
  18. Passali D, Cingi C, Staffa P, Passali F, Muluk N. The International Study of the Allergic Rhinitis Survey: outcomes from 4 geographical regions. *Asia Pac Allergy*. 2018;8(1):1–15.
  19. Bouquet J, Anto J, Bachert C, Baiardini I, Canonica W. Allergic rhinitis. *Nat Rev Dis Prim*. 2020;6(95):1–17.

20. Hoyte F, Nelson H. Recent advances in allergic rhinitis. *F1000Res*. 2018;7(1):1–10.
21. Hossenbaccus L, Linton S, Garvey S, Ellis A. Towards definitive management of allergic rhinitis: best use of new and established therapies. *Alerg Asma Clin Immunol*. 2020;16(39):1–17.
22. Lourenco O, Bosnic S, Costa E, Fonseca J. Managing Allergic Rhinitis in the Pharmacy: An ARIA Guide for Implementation in Practice. *Pharmacy*. 2020;8(2):1–14.
23. Pfarr O, Alvaro A, Cardona V, Hamelmann E. Clinical trials in allergen immunotherapy: current concepts and future needs. *Alergia*. 2018;73(9):1775–83.
24. Battista G, Bernardini R, Peroni D, Arasi S. Clinical practice recommendations for allergen-specific immunotherapy in children: the Italian consensus report. *Ital J Pediatr*. 2017;43(1):1–18.
25. Bao Y, Chen J, Cheng L, Guo Y. Chinese Guideline on allergen immunotherapy for allergic rhinitis. *J Thorac Dis*. 2017;9(11):4607–50.
26. Hyun M. Efficacy and Safety of Subcutaneous Allergen Immunotherapy for Allergic Rhinitis. *Allergy, Asthma Immunol Res*. 2018;10(1):1–3.
27. Blanco C, Bazire R, Argiz L, Hernández J. Sublingual allergen immunotherapy for respiratory allergy: a systematic review. *Drugs Context*. 2018;7(1):1–19.
28. Bozek A, Foks A, Trzaska K, Canonica G. Long-term effects of allergen sublingual immunotherapy. *Postep Dermatol Alergol*. 2020;37(6):943–7.
29. Page M, Mckenzie J, Boussuyt P, Shamseer L. Actualización de la guía para informar revisiones sistemáticas: desarrollo de la declaración PRISMA 2020. *J Clin Epidemiol*. 2021;134(1):103–12.
30. Jutel M, Brüggjenjürgen B, Richter H, Vogelberg C. Real-world evidence of subcutaneous

- allergoid immunotherapy in house dust mite-induced allergic rhinitis and asthma. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2020;75(8):2050–8.
31. Huang Y, Wang C, Cao F, Zhao Y. Comparison of Long-term Efficacy of Subcutaneous Immunotherapy in Pediatric and Adult Patients With Allergic RhinitisNo Title. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2019;11(1):68–78.
  32. Mahler V, Klein C, Sager A, Zimmermann J. House dust mite-specific immunotherapy with two licensed vaccines: Outcome under clinical routine conditions. *Immunity, Inflamm Dis.* 2017;5(2):132–40.
  33. Kim J, Hwang D, Jang M, Rhee C. Clinical effectiveness of house dust mite immunotherapy in mono- versus poly-sensitised patients with allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Rhinology.* 2021;59(4):352–9.
  34. Song Y, Long J, Wang T, Xie J, Wang M. Long-term efficacy of standardised specific subcutaneous immunotherapy in children with persistent allergic rhinitis due to multiple allergens including house dust mites. *Laryngol Otol.* 2018;132(3):230–5.
  35. Masuyama K, Okamoto Y, Okamiya K, Azuma R, Fujinami T. Efficacy and safety of SQ house dust mite sublingual immunotherapy-tablet in Japanese children. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2018;73(12):2352–63.
  36. Tang L, Yang X, Wang P, Ge W, Zhang J, Guo Y. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with *Dermatophagoides farinae* drops in pre-school and school-age children with allergic rhinitis. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2018;46(2):107–11.
  37. Okamoto Y, Fujieda S, Okano M, Hida H, Kakudo S. Efficacy of house dust mite sublingual tablet in the treatment of allergic rhinoconjunctivitis: A randomized trial in a pediatric population. *Inmunol Alerg pediátrica.* 2019;30(1):66–73.

38. Ellis A, Gagnon R, Bernstein D, Nolte H. Randomized controlled trial of ragweed sublingual immunotherapy tablet in the subpopulation of Canadian children and adolescents with allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2021;17(1):1–8.
39. Nolte H, Bernstein D, Nelson H, Ellis A, Kleine-Tebbe J. Efficacy and Safety of Ragweed SLIT-Tablet in Children with Allergic Rhinoconjunctivitis in a Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Allergy Clin Immunol Pr*. 2020;8(7):2322–31.
40. Cui L, Li J, Li Y, Xia Z. Long-Term Efficacy of Sublingual Mite Immunotherapy in Monosensitized and Polysensitized Children with Allergic Rhinitis: A 7-Year Prospective Study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019;180(2):144–9.
41. Zielen S, Devillier P, Heinrich J, Richter H, Wahn U. Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: A retrospective, real-world database analysis. *Allergy*. 2018;73(1):165–77.
42. Pavon G, Larenas D, Eloisa K, Ramirez F. Subcutaneous Allergen-Specific Immunotherapy Is Safe in Pediatric Patients with Allergic Rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2021;182(6):553–61.
43. Yang Y, Ma D, Huang N, Li W, Jiang Q. Safety of house dust mite subcutaneous immunotherapy in preschool children with respiratory allergic diseases. *Ital J Pediatra*. 2021;47(1):1–8.
44. Ferreira C, Rezende I, Guilherme A, Lopes I. Allergen-specific subcutaneous immunotherapy–pain evaluation in pediatric age. *Allergol etimmunopathologia*. 2021;49(1):58–61.
45. Klimek L, Cornelia G, Thum S. SCIT with a high-dose house dust mite allergoid is well tolerated: safety data from pooled clinical trials and more than 10 years of daily practice

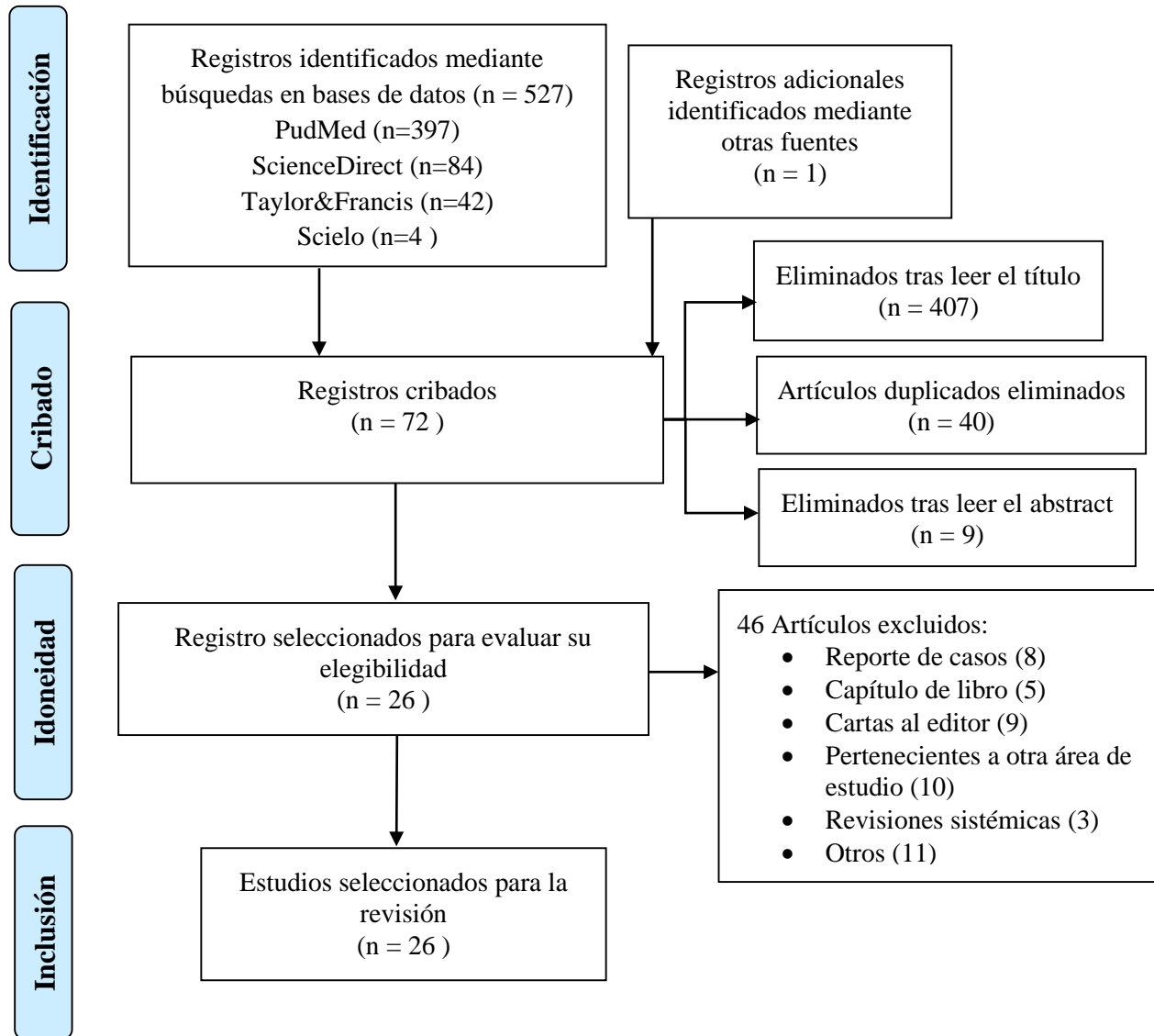
- analyzed in different subgroups. *Allergo J Int.* 2018;27(5):131–9.
46. Cetinkaya P, Kahveci M, Esenboğa S, Karaatmaca B. Systemic and large local reactions during subcutaneous grass pollen immunotherapy in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31(6):643–50.
  47. Liao W, Chen L, Bia J. [Systemic reactions to subcutaneous immunotherapy for bronchial asthma and/or allergic rhinitis in children and their risk factors]. *Chinese J Contemp Pediatr.* 2020;22(11):1204–08.
  48. Kajjume T. Sublingual immunotherapy for pediatric patients with mite allergies. *Med.* 2022;101(4):1–7.
  49. Matsuoka T, Bernstein D, Masuyama K, Nolte H. Pooled efficacy and safety data for house dust mite sublingual immunotherapy tablets in adolescents. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28(7):661–7.
  50. Lin X, Lin H, Wei X, Huang Q. The efficacy and safety of sublingual immunotherapy in children and adult patients with allergic rhinitis. *Allergol Immunopathol.* 2017;45(5):457–62.
  51. Okamoto Y, Fujieda S, Okano M, Yoshida Y. House dust mite sublingual tablet is effective and safe in patients with allergic rhinitis. *Allergy.* 2017;72(3):435–43.
  52. Yang Y, Wang Y, Yang L, Wang J. Factores de riesgo y estrategias en la no adherencia a la inmunoterapia subcutánea: un estudio de vida real. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2018;8(11):1267–73.
  53. Chen H, Gong G, Ding M, Dong X. Dropouts From Sublingual Immunotherapy and the Transition to Subcutaneous Immunotherapy in House Dust Mite-Sensitized Allergic Rhinitis Patients. *Front Allergy.* 2021;2(1):1–9.

54. Liu W, Zeng Q, He C, Chen R. Compliance, efficacy, and safety of subcutaneous and sublingual immunotherapy in children with allergic rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021;32(1):86–91.
55. AYTEKIN E, SOYER Ö, SEKEREL B, SAHINER Ü. Subcutaneous Allergen Immunotherapy in Children: Real Life Compliance and Effect of COVID-19 Pandemic on Compliance. *Int Arch Allergy Immunol.* 2021;182(7):631–6.
56. Tankersley M, Winders T, Aagren M, Brandi H. Subcutaneous immunotherapy takes more than the time in the clinic. *Curr Med Res Opin.* 2021;37(11):1–8.
57. Nelson H. Immunotherapy for house-dust mite allergy. *Allergy Asthma Proc.* 2018;39(4):264–72.
58. Calderón M, Vidal C, Rodríguez P, Just J, Pfaar O. European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI): a real-life clinical assessment. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2017;72(3):462–72.
59. Wahn U, Bachert C, Heinrich J, Richter H. Real-world benefits of allergen immunotherapy for birch pollen-associated allergic rhinitis and asthma. *Allergy.* 2019;74(3):594–604.
60. Drazdauskaitė G, Layhadi J, Shamji M. Mechanisms of Allergen Immunotherapy in Allergic Rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2021;21(1):1–17.
61. Pitsios C, Dietis N. Ways to increase adherence to allergen immunotherapy. *Curr Med Res Opin.* 2019;35(6):1027–31.

## CAPITULO IX

### 9. ANEXOS

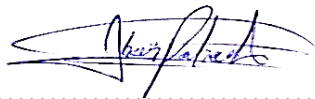
#### 9.1. Diagrama de flujo PRISMA de los estudios incluidos en la revisión bibliográfica.



## AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

**Kevin Paúl Pacheco Anguisaca** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0106584345**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“RINITIS ALÉRGICA: TRATAMIENTO CON INMUNOTERAPIA EN PACIENTES CON EDADES ENTRE 1 A 18 AÑOS”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 20 de julio de 2022



.....  
**Kevin Paúl Pacheco Anguisaca**  
C.I. **0106584345**.