

# PROTOCOLO ASISTENCIAL SOBRE LA SEGURIDAD EN LA ADMINISTRACIÓN DE INMUNOTERAPIA CON ALÉRGENOS

---

TRABAJO DE FINAL DE GRADO

GRADO EN MEDICINA

UNIVERSIDAD JAUME I

Castellón, Mayo 2021

Autora: María Safont Ros

Tutor: Ernesto Enrique Miranda

SECCIÓN DE ALERGIA

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE CASTELLÓN

**AUTORA:**

María Safont Ros. Estudiante de 6º curso del Grado de Medicina en la Universidad Jaume I de Castellón.

**DIRECTOR:**

Ernesto Enrique Miranda. Jefe de Sección de la Sección de Alergia del Hospital General Universitario de Castellón.



## TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG) - MEDICINA

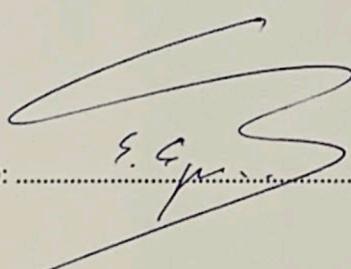
EL/LA PROFESOR/A TUTOR/A hace constar su **AUTORIZACIÓN** para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y **CERTIFICA** que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas)

**TÍTULO del TFG:** PROTOCOLO ASISTENCIAL SOBRE LA SEGURIDAD EN LA ADMINISTRACIÓN DE INMUNOTERAPIA CON ALÉRGENOS

**ALUMNO/A:** María Safont Ros

**DNI:** 53786944 H

**PROFESOR/A TUTOR/A:** Ernesto Enrique Miranda

Fdo (Tutor/a): .....  


**COTUTOR/A INTERNO/A (Sólo en casos en que el/la Tutor/a no sea profesor/a de la Titulación de Medicina):**

Fdo (CoTutor/a interno): .....

## **RESUMEN**

**Introducción:** La inmunoterapia es la única terapia capaz de cambiar el curso natural de las enfermedades alérgicas. Sin embargo, también pueden producirse efectos adversos durante su uso, aunque actualmente faltan evidencia y estudios sobre los algoritmos de gestión de estas terapias, así como sobre la seguridad y la prevención de las reacciones adversas, o el tratamiento de las mismas si se producen.

**Objetivos:** elaboración de un protocolo asistencial sobre seguridad en la ITA y un algoritmo de manejo de las posibles reacciones adversas, aplicables en el Hospital General Universitario de Castellón.

**Proceso de elaboración:** se realizó una búsqueda bibliográfica entre octubre (2020) y febrero (2021), reuniendo información de diversas fuentes, principalmente de PubMed. Se evaluaron los niveles de evidencia de la bibliografía incluida en el protocolo mediante las escalas CEBM y se resumieron en tablas. Se obtuvieron una serie de recomendaciones en las que se basó el presente protocolo.

**Conclusiones:** durante el tratamiento con ITA debe evaluarse su seguridad realizando visitas cada 3-4 meses para asegurarnos de que no se dan reacciones adversas. Cuando se den, usaremos la escala “WAO 2010” , modificada, para clasificarlas y saber cómo tratarlas.

**Palabras clave:** asma alérgica, rinitis alérgica, inmunoterapia con alérgenos, reacciones adversas, seguridad, manejo.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Immunotherapy is the only therapy capable of changing the natural course of allergic diseases. However, adverse effects may also occur during their use, but there is currently a lack of evidence and work on management algorithms for these therapies, as well as on the safety and prevention of adverse effects, or the treatment of adverse effects if they do occur.

**Objectives:** development of a healthcare protocol on safety in AIT and an algorithm for the management of possible adverse reactions, applicable to the Hospital General Universitario of Castellón.

**Elaboration process:** a literature search was conducted between october (2020) and february (2021), gathering information from various sources, mainly PubMed. The levels of evidence of the literature included in the protocol were evaluated using the CEBM scales and summarized in tables. A series of recommendations were obtained on which the present protocol was based.

**Conclusions:** during treatment with AIT, safety should be assessed with visits every 3-4 months to ensure that adverse reactions do not occur. When they do occur, we will use the modified "WAO 2010" scale to classify them and know how to treat them.

**Keywords:** allergic asthma, allergic rhinitis, allergen immunotherapy, adverse reactions, safety, management.

## **EXTENDED SUMMARY**

### **Introduction:**

The development of therapies such as Immunotherapy with allergens has meant a great advance in the treatment of allergic diseases, whose conventional treatments do not manage to control them most of the time, even causing side effects in patients who use them. These diseases are increasingly present in our daily lives, causing a great clinical burden due to their signs and symptoms, in addition to the direct and indirect costs involved and the impact on the quality of life of patients.

In particular, allergic asthma affects 8% of adults and 9% of children, with almost 300 million people affected worldwide, and allergic rhinitis affects 10-40% of the general population, and its prevalence is increasing. It should be noted that 40% of allergic rhinitis have associated asthma and this gives rise to talk of a single airway disease of allergic origin.

For all these reasons, the interest placed in Immunotherapy with allergens, which is considered the only therapy capable of changing the natural course of the disease and providing a prolonged effect over time, which contributes to an improvement in the course of the pathology. However, adverse effects may also occur during their use, but there is currently a lack of evidence and work on management algorithms for these therapies, as well as on the safety and prevention of adverse effects, or the treatment of adverse effects if they do occur.

### **Objectives:**

The main objective of this end-of-degree project is to elaborate an assistance protocol on the safety of Immunotherapy with allergens in asthma and allergic rhinitis, as well as an algorithm for the management of adverse reactions caused by it. Both the protocol and the algorithm are intended for the Immunotherapy Unit of the Allergology Section of the Hospital General Universitario of Castellón, as well as its patients treated with this therapy in the two pathologies mentioned above.

### **Elaboration process:**

In order to complete the aims of this project, a literature search has been conducted between October (2020) and February (2021), gathering information from various sources, mainly PubMed. The inclusion criteria for the evidence found were: reviews, systematic reviews, meta-analysis and clinical practice guidelines, published during the last 6 years, about the therapeutic management with allergen immunotherapy for asthma or allergic rhinitis in human adults, written in English or Spanish. Additionally, some MeSH terms such as "immunotherapy", "allergens" or "monitoring, Immunologic" were used, in addition to other common terms.

After gathering all the relevant evidence, critical reading was carried out using critical appraisal tools such as AGREE II for clinical practice guidelines, PRISMA for systematic reviews and CASPe for articles. In order to provide a clear view on the quality of the evidence selected for the protocol, the evidence scales proposed

by the Centre for Evidence-Based Medicine of Oxford (CEBM) were used. Each article was classified in tables according to its content and level of evidence.

Taking into account all the information obtained, the information of interest to the project was reviewed and used. Subsequently, the protocol was written, as well as the recommendations included in it, based on the information analyzed. This was supervised and approved by the protocol tutor.

### **Conclusions:**

The main conclusions on which the protocol is based are:

- The indication for this treatment is patients with a well-diagnosed IgE-mediated allergic disease, who have a correlation between allergen exposure and clinical onset; and no contraindications to AIT.
- A treatment duration of 3 to 5 years is recommended to maintain long-term clinical improvement.
- Currently there are no biomarkers that allow us to monitor the efficacy of Immunotherapy, but numerous studies are being carried out to achieve this.
- To monitor the safety of the treatment, we will ask the patient about the number of times he/she has needed medical attention due to the treatment, if he/she has needed to go to the Emergency Room for having suffered any adverse reaction, if he/she has needed to take drugs to control side effects and if he/she has had discomfort or any symptom that has caused worry or concern, always making sure that the complications are caused by the Immunotherapy and not by other causes.
- It is recommended that the patient be seen every 6-12 months to assess the efficacy of the treatment and every 3-4 months to assess the safety of the treatment.
- Both the subcutaneous and sublingual routes of immunotherapy can cause local and systemic effects, so it is important to be very clear about the steps to follow in case patients need treatment, especially in the event of anaphylaxis.
- The best scale to classify the adverse reactions of this treatment is the "WAO 2010" scale modified with a series of improvements that make it more reliable and international, avoiding errors.
- There are minimum recommendations to establish criteria for action and guarantee safety in the administration of treatment, and to define a series of highly complex quality standards for Immunotherapy Units, in order to guarantee optimum quality of care, promote research in Immunotherapy and establish a model of continuous improvement in all the Units, which will allow them to be accredited with a seal of excellence. Thus, those Units wishing to obtain accreditation must comply with these criteria.

All of them are further developed in the text. Besides, two graphic algorithms have been elaborated for the Allergen immunotherapy, where all steps of the treatment are captured. These algorithms sort of summarize the whole protocol for the therapeutics management of the AIT and provide a simplified tool for everyday clinical practice, which was the main purpose of the project.

**PRESENTACIÓN OFICIAL AL SERVICIO**

Ernesto Enrique Miranda

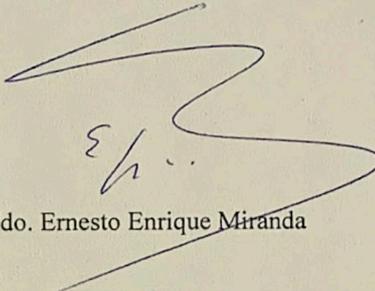
Sección de Alergia

Hospital General Universitario de Castellón

Castellón a 1 de Junio de 2021

CERTIFICO:

Que **María Safont Ros** ha realizado la presentación de su TFG titulado: Protocolo asistencial sobre la seguridad en la administración de inmunoterapia con alérgenos, el día de hoy en la Sesión Clínica de la Sección.



Fdo. Ernesto Enrique Miranda

## ÍNDICE DE CONTENIDOS:

1. INTRODUCCIÓN .....	13
I. ASMA ALÉRGICO .....	15
A. Definición y epidemiología .....	15
B. Clasificación .....	15
C. Diagnóstico .....	16
D. Tratamiento .....	17
E. Control .....	19
II. RINITIS ALÉRGICA .....	20
A. Definición y epidemiología .....	20
B. Clasificación .....	20
C. Diagnóstico .....	21
D. Tratamiento .....	22
E. Control .....	22
III. INMUNOTERAPIA CON ALÉRGENOS .....	23
A. Definición .....	23
B. Mecanismo de acción .....	23
C. Tipos .....	24
D. Indicaciones y duración .....	24
E. Contraindicaciones .....	26
F. Reacciones adversas, seguridad y eficacia .....	26
G. Precio .....	28
2. OBJETIVOS .....	29
I. OBJETIVOS GENERALES .....	29
II. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	29
3. PROCESO DE ELABORACIÓN .....	30
I. PREGUNTAS CLÍNICAS .....	30
II. ANÁLISIS CONCEPTUAL .....	30
III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA .....	31
A. Criterios de inclusión .....	31
B. Criterios de exclusión .....	31
C. Términos utilizados .....	31
D. Fuentes bibliográficas .....	32
IV. MÉTODOS PARA FORMULAR LAS RECOMENDACIONES .....	43
V. PROCESO DE VALIDACIÓN .....	46
VI. INDEPENDENCIA EDITORIAL Y CONFLICTO DE INTERESES .....	46
4. PROTOCOLO ASISTENCIAL .....	47

I.	ALGORITMO DE USO DE LA ITA .....	47
A.	Proceso de prescripción y dispensación .....	47
B.	Posología y forma de administración .....	47
C.	Duración del tratamiento .....	49
D.	Primera visita .....	49
E.	Seguimiento .....	50
F.	Gradación de las reacciones adversas .....	52
G.	Minimizar efectos adversos en SCIT y SLIT .....	55
H.	Manejo de los efectos adversos .....	57
I.	Interrupción del tratamiento .....	60
II.	UNIDADES DE INMUNOTERAPIA .....	60
5.	ANEXOS .....	<b>61</b>
I.	ANEXO 1. EJEMPLOS LECTURA CRÍTICA DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA .....	61
II.	ANEXO 2. ESCALAS DE GRADACIÓN DE LA EVIDENCIA CLÍNICA DEL CENTRE FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE (CEBM) DE OXFORD .....	63
III.	ANEXO 3. CONSENTIMIENTO INFORMADO .....	64
IV.	ANEXO 4. CARTILLA DE SEGUIMIENTO CLÍNICO .....	67
A.	Cartilla de seguimiento Inmunoterapia subcutánea .....	67
B.	Cartilla de seguimiento Inmunoterapia sublingual .....	68
V.	ANEXO 5. TRÍPTICO INFORMATIVO PARA LOS PACIENTES .....	69
VI.	ANEXO 6. RESUMEN DE LAS PRINCIPALES RECOMENDACIONES .....	71
VII.	ANEXO 7. ALGORITMO DE MANEJO DE LA ITA .....	72
VIII.	ANEXO 8. ALGORITMO DE MANEJO DE LA ANAFILAXIA .....	73
IX.	ANEXO 9. PROCESO DE IMPLANTACIÓN DEL PROTOCOLO .....	74
X.	ANEXO 10. PROCESO DE MONITORIZACIÓN Y EVALUACIÓN DEL PROTOCOLO .....	75
XI.	ANEXO 11. PROCESO DE ACTUALIZACIÓN DEL PROTOCOLO .....	76
XII.	ANEXO 12. DEFINICIONES .....	77
XIII.	ANEXO 13. CRITERIOS DE EXCELENCIA EN UNIDADES DE INMUNOTERAPIA .....	80
6.	DECLARACIÓN DE INTERESES DE LOS PARTICIPANTES .....	<b>83</b>
7.	BIBLIOGRAFÍA .....	<b>84</b>

## ABREVIATURAS

<b>AAAAI/ACAAI</b>	American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/ American College of Allergy, Asthma and Immunology
<b>ACT</b>	Asthma Control Test
<b>AGREE II</b>	Appraisal of Guidelines Research and Evaluation
<b>AIT</b>	Allergen immunotherapy
<b>AQLQ</b>	Asthma Quality of Life Questionnaire
<b>AR</b>	Allergic rhinitis / Rinitis alérgica
<b>ARLT</b>	Antagonista de los receptores de los leucotrienos
<b>CASPe</b>	Critical Appraisal Skills Program
<b>CEBM</b>	Centre for Evidence-Based Medicine
<b>CVF</b>	Capacidad vital forzada
<b>EAACI 2006</b>	European Academy of Allergology and Clinical Immunology 2006
<b>FC</b>	Frecuencia Cardíaca
<b>FeNO</b>	Óxido Nítrico Exhalado
<b>FEV1</b>	Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo
<b>GCI</b>	Glucocorticoide Inhalado
<b>GIN</b>	Guidelines International Network
<b>GPC</b>	Guía de Práctica Clínica
<b>HGUCS</b>	Hospital General Universitario de Castellón
<b>HON(select)</b>	Health On the Net Foundation
<b>ICYT</b>	Ciencia y Tecnología
<b>IECA</b>	Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina
<b>Ig</b>	Inmunoglobulina
<b>IM</b>	Intramuscular
<b>IME</b>	Índice Médico Español
<b>ÍNDICES-CSIC</b>	Información y Documentación de la Ciencia en España
<b>ISOC</b>	Ciencias Sociales y Humanas
<b>ITA</b>	Inmunoterapia con alérgenos
<b>IV</b>	Intravascular
<b>LABA</b>	Agonista $\beta$ 2 adrenérgico de acción prolongada

<b>L/h</b>	Litro por hora
<b>L/min</b>	Litro por minuto
<b>MeSH</b>	Medical Subject Headings
<b>µg/Kg</b>	Microgramo por Kilogramo
<b>mg</b>	Miligramo
<b>mg/Kg/día</b>	Miligramo por Kilogramo al día
<b>ml</b>	Mililitro
<b>NCBI</b>	National Center for Biotechnology Information
<b>PC20</b>	Concentración de metacolina que provoca una caída del 20% respecto al VEF1 basal (Provocative Concentration of methacholine causing a 20% fall in FEV1)
<b>PEF</b>	Peak Expiratory Flow (FEM - Flujo Espiratorio Máximo)
<b>ppb</b>	parts per billion (partes por mil millones)
<b>PRISMA</b>	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis
<b>RCAT</b>	Rhinitis Control Assessment Test
<b>RQLQ</b>	Rhinoconjunctivitis and Rhinitis Quality of Life Questionnaire
<b>SABA</b>	Agonista β <sub>2</sub> adrenérgico de acción corta
<b>SatO<sub>2</sub></b>	Saturación de Oxígeno
<b>SCIT</b>	Inmunoterapia subcutánea
<b>SEAIC</b>	Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica
<b>SG</b>	Suero Glucosado
<b>SLIT</b>	Inmunoterapia sublingual
<b>SSF</b>	Suero Fisiológico
<b>TA</b>	Tensión Arterial
<b>UCI</b>	Unidad de Cuidados Intensivos
<b>WAO</b>	World Allergy Organization

## 1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades alérgicas están cada vez más presentes en todo el mundo, convirtiéndose en una carga de salud importante; de hecho, la Organización Mundial de la Salud (OMS) afirmó que en el año 2050 alrededor de la mitad de la población mundial va a sufrir algún tipo de trastorno alérgico. Por ello, tiene gran importancia el desarrollo de terapias innovadoras que contribuyan a la mejoría del curso clínico de este tipo de enfermedades y que colaboren en mejorar el bienestar de los pacientes afectados, ante la falta de respuesta provocada por los tratamientos convencionales (2).

En el presente trabajo se aborda el tratamiento de la **inmunoterapia con alérgenos (ITA)**, aplicada al asma y la rinitis alérgica, con el fin de valorar su seguridad y conocer cómo monitorizar las posibles reacciones adversas surgidas de este tipo de terapias, con el objetivo de poder reconocerlas a tiempo y conseguir tratarlas de forma idónea.

Por un lado, el **asma** alérgico es una enfermedad que engloba la inflamación crónica de las vías respiratorias bajas que provoca obstrucción espiratoria, con ataques recurrentes que consisten en tos, sibilancias y opresión en el pecho (1,3). Se calcula que el asma afecta al 8% de los adultos y al 9% de los niños, con casi 300 millones de personas afectadas en todo el mundo (3). Mientras que la **rinitis** alérgica es un trastorno alérgico de la nariz y los ojos, que da lugar a una irritación e inflamación crónicas, de la mucosa nasal, ojos y de las vías respiratorias altas (2), afectando entre el 10-40% de la población general, además de que su prevalencia se encuentra en aumento (5). Tanto una como la otra, se desarrollan tras la exposición a un alérgeno desencadenando la cascada inflamatoria alérgica que da lugar a los síntomas anteriores y ambas enfermedades pueden ser manifestaciones de una única enfermedad alérgica, de hecho, el 40% de las rinitis alérgicas presentan asma asociada y esto da lugar a hablar de enfermedad de una única vía respiratoria de origen alérgico (3,5,7). Por ello, el tratamiento etiológico es común.

En ambas enfermedades es necesario tener en cuenta, además de la carga clínica que suponen los signos y síntomas que provocan, los costes económicos directos (gasto de los recursos sanitarios utilizados para su tratamiento) y los costes indirectos de la enfermedad (asociados a una importante pérdida de productividad y una disminución del rendimiento académico), así como el impacto en la calidad de vida de los pacientes, que sufren un fuerte deterioro y en los que la prevalencia de comorbilidades es mayor (21,22).

Otro tema importante que debemos abordar son las posibilidades terapéuticas actuales, ya que los tratamientos disponibles son limitados y, generalmente, insuficientes para que los pacientes puedan controlar la enfermedad con ellos (2,6).

En el caso del asma alérgico, se dispone de medidas de educación, de evitación de alérgenos, y de tratamiento sintomático como son los corticoides, los broncodilatadores o los fármacos antileucotrienos (4). En cuanto a la rinitis alérgica, el tratamiento convencional lo constituyen los medicamentos tópicos, útiles

para tratar de forma aislada el órgano afecto como los antihistamínicos, descongestionantes y corticoides intranasales, siendo estos últimos los de elección sobre todo cuando predomina la obstrucción nasal; y los fármacos orales siendo los más útiles y extendidos los antihistamínicos de segunda generación, ya que son más seguros y producen menos efectos secundarios (3).

Sin embargo, la limitada eficacia y los efectos secundarios de estos tratamientos, que la mayoría de pacientes requieren durante largos períodos de tiempo, hacen necesarios otros planteamientos terapéuticos (2). En este sentido, el desarrollo de terapias como la ITA, que fue descrita por primera vez en 1911 (1), representaron un punto de inflexión en el manejo y la evolución de los pacientes que sufren estas patologías. Tanto es así, que la OMS (1997) considera que la ITA es la única terapia capaz de cambiar el curso natural de la enfermedad y proporcionar un efecto prolongado en el tiempo, lo que contribuye a una mejoría en el curso de la patología (1,2,8).

La ITA, consiste en administrar al paciente, de forma progresiva y regular en el tiempo, dosis crecientes de un extracto de alérgeno responsable de la enfermedad, para de esta manera ir consiguiendo la tolerancia al mismo y así poder controlar la respuesta alérgica (1,10).

Esta terapia solo debe utilizarse en aquellos pacientes en los que se haya demostrado un mecanismo alérgico mediado por Inmunoglobulina E (IgE) y exista una correlación con la clínica del paciente (9,10).

Aunque al igual que cualquier otro tratamiento, la ITA no está libre de riesgo y se pueden desarrollar reacciones adversas debidas a su empleo. Pueden desarrollarse reacciones de tipo alérgico (10), debido al uso de las sustancias a las que el paciente se encuentra sensibilizado, para evitarlo se ha de supervisar al paciente antes, durante y después de cada inyección del tratamiento (1,9).

Las reacciones más frecuentes son las de tipo local, como edema leve o picor en el lugar donde se aplica; siendo las reacciones sistémicas más infrecuentes, estimándose que su incidencia es de entre 0'1% y 0'2% por dosis administrada en la forma subcutánea y de 0'056% en la forma sublingual (7,22). Como éstas suelen producirse durante los primeros minutos tras la administración, se recomienda que el paciente se quede siendo observado durante, por lo menos, 30 minutos y que evite la realización de ejercicio físico intenso durante las horas posteriores (1,9,11).

Por todo lo expuesto anteriormente, el objetivo final de este trabajo es elaborar un protocolo asistencial sobre seguridad en la ITA en el asma y la rinitis alérgica, así como un algoritmo de manejo de las reacciones adversas provocadas por ella, que sea práctico, útil y aplicable en el marco de trabajo del Hospital General Universitario de Castellón.

De esta manera, la **población meta** a la que se dirige este protocolo son los pacientes afectados de asma o rinitis alérgica y que estén siendo tratados con ITA pertenecientes al Departamento de Salud de Castellón y que tienen como Hospital de Referencia el Hospital General Universitario de Castellón. Siendo los **usuarios meta** el personal sanitario perteneciente a la Unidad de Inmunoterapia de la Sección de Alergología del Hospital General Universitario de Castellón.

## I. ASMA ALÉRGICO

### A. Definición y epidemiología:

El asma alérgico es un trastorno que se caracteriza por una obstrucción variable del flujo aéreo total o parcialmente reversible y por una hiperreactividad de las vías respiratorias. Esto quiere decir que, debido a una respuesta exagerada ante un alérgeno específico, se producen inflamación y cambios estructurales en las vías que impiden el paso normal de aire por ellas (18,19). En los pacientes con este tipo de asma, se crean anticuerpos IgE contra el alérgeno que desencadena la cascada inflamatoria (20).

Todo ello produce los síntomas característicos del asma, como son la tos, la disnea, las sibilancias espiratorias y la opresión en el pecho, que se dan en ataques recurrentes (23).

Se considera un importante problema de salud pública, que afecta a más de 300 millones de personas en todo el mundo, además de que su prevalencia está en aumento y se estima que para 2025 otros 100 millones de personas podrían acabar desarrollando asma. Por ello, esta patología está llamada a convertirse en una de las enfermedades crónicas más prevalentes en el mundo (6).

### B. Clasificación:

Se suele clasificar de acuerdo a la etiología y/o la severidad (25).

Según la causa desencadenante, tenemos dos tipos principales dentro de asma general, pero en el presente trabajo nos vamos a centrar en el asma alérgico únicamente (24):

- Asma alérgico o también llamado “Asma mediado por IgE”: es el tipo más común de asma y constituye aproximadamente el 80% de los casos de asma persistente. Este tipo de asma implica una relación temporal, que existe entre la exposición a un alérgeno aéreo y la reactividad clínica, la cual produce la reacción de hipersensibilidad tipo I que caracteriza a esta enfermedad. Puede ocurrir a cualquier edad, pero es más común entre los 4 y los 40 años (25).

Y según la severidad y frecuencia de los síntomas del paciente, el asma se puede clasificar en 4 tipos (23):

	INTERMITENTE	PERSISTENTE LEVE	PERSISTENTE MODERADO	PERSISTENTE GRAVE
SÍNTOMAS DIURNOS	≤ 2 DÍAS/SEMANA	> 2 DÍAS/SEMANA	DIARIAMENTE	VARIAS VECES AL DÍA
SÍNTOMAS NOCTURNOS O DESPERTARES	≤ 2 DÍAS/MES	3-4/MES	> 1/SEMANA	DIARIAMENTE
USO DE INHALADORES DE ACCIÓN CORTA (β-AGONISTA)	≤ 2 DÍAS/SEMANA	> 2 DÍAS/SEMANA	DIARIAMENTE	VARIAS VECES AL DÍA
FUNCIÓN PULMONAR	FEV1 > 80%	FEV1 > 80%	FEV1 60-79%	FEV1 < 60%
EXACERBACIONES (REQUIERE CORTICOIDES ORALES)	0-1/AÑO	≥ 2/AÑO	≥ 2/AÑO	≥ 2/AÑO

*Adaptada de Nanda A, Wasan AN. Asthma in Adults. Med Clin North Am. 2020;104(1):95-108. doi:10.1016/j.mcna.2019.08.013*

### C. Diagnóstico (4,23):

El diagnóstico del asma es fundamentalmente **clínico** y se basa en gran medida en la historia clínica, pero la confirmación se establece mediante la exploración funcional que muestra, de manera objetiva, la obstrucción bronquial:

- **Historia clínica detallada** con los síntomas típicos, los posibles desencadenantes, cómo es el curso de la enfermedad, los antecedentes personales y familiares, y si corresponde, si existe respuesta ante la terapia con corticoides.
- **Exploración física completa**, con el fin de poder reconocer síntomas como las sibilancias durante la auscultación pulmonar o la tos típicas del asma, así como la falta de aire y la opresión en el pecho.
- **Pruebas de función pulmonar**, que permiten confirmar el diagnóstico:
  - Espirometría: los resultados típicos del paciente asmático muestran un patrón obstructivo, con disminución del FEV1 y de la relación FEV1/CVF.
  - Test de broncodilatación: la reversibilidad se mide gracias a esta prueba. El aumento del FEV1 basal  $\geq 12\%$  y  $\geq 200$  ml aproximadamente de 10 a 15 minutos después de la administración de un  $\beta$ -agonista de acción corta confirma el diagnóstico, aunque la negatividad de esta prueba no lo descarta.

- Medición del pico de flujo espiratorio máximo (PEF): la variabilidad mayor del 20% del PEF es diagnóstica de asma. Además, nos permite valorar la respuesta al tratamiento.
  
- **Pruebas de atopia:** antecedentes personales relacionados con alergia, además de test cutáneo (prick test), IgE alérgeno-específico o determinación de IgE total.
  
- **Prueba de provocación bronquial:** al ser el asma una patología reversible y episódica, la espirometría puede ser normal en caso de hacerse en el momento en que el paciente está asintomático, por lo que en estos casos se debería realizar una prueba de provocación bronquial que nos permita demostrar la hiperreactividad bronquial, aunque actualmente es una prueba que suele reservarse para ensayos clínicos. Los test que más se emplean son el de la metacolina o el del ejercicio, aunque también se emplea la histamina. La prueba se considera positiva en caso de que se detecte una caída del FEV1 superior al 20% respecto al valor basal, después de haberse administrado el estímulo. La concentración de metacolina que induce esta disminución del FEV1 se denomina dosis provocadora o PC20:
  - Una PC20 <1 mg/ml es una hiperreactividad bronquial moderada a grave.
  - Un valor entre 1 y 4 mg/ml es una hiperreactividad bronquial leve.
  - Un valor entre 4 y 16 mg/ml es una capacidad de respuesta límite.
  - Un valor superior a 16 mg/ml demuestra una hiperreactividad bronquial normal, que básicamente descarta el asma.
  
- **Fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO):** la cuantificación del FeNO se correlaciona con el grado de inflamación traqueobronquial, siendo una prueba menos invasiva que otras que se emplean y pudiéndose hacer en consulta. Su punto de corte se ha establecido en  $\geq 50$  partes por billón (ppb).

Todo esto puede demostrar la hiperreactividad de la vía aérea frente a los distintos estímulos, así como la reversibilidad de la obstrucción de los bronquios y la variabilidad de la misma.

#### D. Tratamiento:

Dentro del tratamiento del asma encontramos tanto estrategias farmacológicas como no farmacológicas, siendo el objetivo principal del tratamiento el control de la enfermedad, eliminando la inflamación asmática, con el mínimo de fármacos y a la menor dosis posible. Siempre se ha de individualizar la estrategia de acción y adaptarla a la situación del paciente y a las características que presente su enfermedad (4).

Dentro del tratamiento **no farmacológica** tenemos (4):

- Educación sobre el asma.
- Ejercicio físico regular.
- Estrategia de acción establecida, escrita y clara.
- Ejercicios respiratorios.
- Evitar a los alérgenos desencadenantes de la patología.
- Dejar de fumar y evitar la exposición pasiva al tabaco.
- Rehabilitación.
- Optimización del peso corporal.

Y dentro del tratamiento **farmacológico** tenemos los siguientes escalones terapéuticos, los cuales iremos usando dependiendo de la situación en la que se encuentre el paciente. Siempre que queramos subir de escalón deberemos evaluar la adherencia al tratamiento y comprobar que la técnica inhalatoria se realiza de manera correcta (24).

BAJAR ←		Escalones terapéuticos					→ SUBIR
		Escalón 1	Escalón 2	Escalón 3	Escalón 4	Escalón 5	Escalón 6
Tratamiento de mantenimiento	De elección		GCI a dosis bajas	GCI a dosis bajas + LABA	GCI a dosis medias + LABA	GCI a dosis altas + LABA	Tratamiento del escalón anterior + biológicos según fenotipos (-ab)
	Otras opciones		ARLT	ARLT	GCI a dosis medias + ARLT	Si mal control, añadir uno o más: -Tiotropio y/o -ARLT y/o -Teofilina y/o -Azitromicina	Si fracaso opciones previas: Termoplastia endobronquial  Si persiste mal control: -GC orales - Triamcinolona IM
	A demanda	SABA o GCI + formoterol o GCI + salbutamol	SABA o GCI + formoterol* o GCI + salbutamol* (*sin tratamiento de mantenimiento)	SABA o GCI + formoterol	SABA o GCI + formoterol	SABA o GCI + formoterol	SABA o GCI + formoterol

Adaptada de Francisco OS. GEMA 5.0 - Guía para el manejo del asma [Internet]. Semg. 2021 [cited 2021 Feb 23]. Available from: <https://www.semg.es/index.php/consensos-guias-y-protocolos/327-gema-5-0-guia-espanola-para-el-manejo-del-asma>

Además de los fármacos de la tabla anterior, también tenemos la posibilidad de emplear la Inmunoterapia con alérgenos, tal y como explicaremos más adelante.

Los objetivos de este tratamiento son eliminar la sintomatología o disminuirla para que no altere la vida cotidiana del paciente, ni su calidad de vida; mantener una función pulmonar lo más cercana a la normalidad posible, prevenir las agudizaciones y en caso de que ocurran acortar su duración, y por último evitar la máximo los efectos secundarios de la medicación empleada (24).

E. Control:

Para saber si se tiene un buen control de la enfermedad se puede emplear una tabla, en la que se clasifica el asma según una serie de ítems, que nos indicará si estamos en el escalón de tratamiento adecuado o si tenemos que hacer alguna modificación al respecto (4):

- **Asma controlada:** mantener el mismo tratamiento. Cuando se consigan 3 meses de buen control sintomático, intentar reducir progresivamente el tratamiento para obtener un buen control, con el mínimo número de fármacos a la menor dosis posible.
- **Asma parcialmente controlada:** valorar mantener el mismo tratamiento o escalar según la tolerancia del paciente.
- **Asma mal controlada:** subir uno o dos escalones el tratamiento hasta conseguir el control.

	CONTROLADA (todos los datos)	PARCIALMENTE CONTROLADA (1 o 2 en una semana)	MAL CONTROLADA
Síntomas diurnos	≤ 2/semana	> 2/semana	Tres o más datos de asma parcialmente controlada en la misma semana
Limitación de la actividad	NO	SÍ	
Síntomas nocturnos o despertar	NO	SÍ	
Necesidad de rescate	≤ 2/semana	> 2/semana	
FEV1	Normal, > 80%	< 80%	
Reagudización	No en el año previo	Sí en el año previo	En la última semana

*Adaptada de Lommatzsch M, Buhl R, Korn S. The Treatment of Mild and Moderate Asthma in Adults. Dtsch Arztebl Int. 2020;117(25):434-444. doi:10.3238/arztebl.2020.0434*

También se pueden emplear una serie de cuestionarios como el “Asthma Control Test” (ACT) o el “Asthma Quality of Life Questionnaire” (AQLQ) que nos permiten conocer cómo es el control y la calidad de vida del paciente de manera fácil y rápida (23).

## II. RINITIS ALÉRGICA

### A. Definición y epidemiología.

La rinitis alérgica es un trastorno alérgico causado por una reacción de hipersensibilidad inmediata, mediada por IgE, de tipo 1 en respuesta a alérgenos ambientales inhalados (1). De esta manera se produce una inflamación crónica de la mucosa nasal y la conjuntiva (2).

Los síntomas característicos de esta enfermedad son prurito nasal, estornudos, rinorrea y congestión nasal, aunque también pueden asociarse a síntomas oculares como picor de ojos u ojos rojos y llorosos, picor de paladar, goteo postnasal y tos (3,5).

La prevalencia del asma alérgico se ha duplicado desde 1970 (3), y sigue aumentando, afectando a entre el 10 y el 40% de la población (5), convirtiéndose en una de las enfermedades crónicas más prevalentes, además de suponer una pérdida de productividad laboral y un deterioro del rendimiento escolar para los pacientes (2).

### B. Clasificación (29):

Antiguamente se clasificaba en tres tipos diferentes, aunque actualmente se emplea una clasificación más actual que mostramos más adelante:

- Estacional: solo ocurren durante una época particular del año. Algunos ejemplos son la producida por el polen, fiebre del heno...
- Perenne: presente durante todo el año y que puede estar producida por parásitos, alimentos, polvo, alergias ocupacionales...
- Mixta: es tipo que se caracteriza por ser una mezcla de dos clases, como podría ser un paciente que presente síntomas compatibles con asma alérgica y con asma no alérgica.

Hoy en día se utiliza la siguiente distribución, que es más similar a la empleada en el asma y que se divide, según la severidad de los síntomas y la duración de los mismos, en 4 tipos:

- Duración:
  - **Intermitente:** duración de los síntomas menor a 6 semanas.

- **Persistente:** los síntomas duran durante todo el año (> 6 semanas).
- Severidad:
  - **Leve:** presenta sueño normal, síntomas que no intervienen en la vida cotidiana y que permiten llevar a cabo la vida diaria con normalidad, así como no interfiere en la escuela/trabajo.
  - **Moderada-Severa:** los síntomas interfieren en la vida diaria impidiendo llevar una vida normal, causando problemas en la escuela o el trabajo, así como dificultan el sueño.

### C. Diagnóstico (30,31):

El diagnóstico de la rinitis alérgica es fundamentalmente **clínico**, y se basa en una buena historia clínica junto a la exploración física. Posteriormente se confirma mediante pruebas complementarias objetivas.

- **Historia clínica:** incluye el tipo de síntomas experimentados, el momento y la duración de los mismos, la frecuencia de los síntomas, cualquier exposición ambiental que los provoque en el hogar, el trabajo o la escuela, y medicamentos que se hayan probado u otras medidas que alivien o los agraven. Además, deben obtenerse antecedentes médicos personales que incluyan otras afecciones como asma o apnea obstructiva del sueño, antecedentes familiares de trastornos atópicos, antecedentes sociales (es decir, mascotas, exposiciones laborales, ambiente del hogar) y medicamentos actuales que se están tomando.
- **Exploración física:** se debe realizar un examen físico que abarque, no solo las vías respiratorias superiores, sino también las vías respiratorias inferiores, los ojos, los oídos y la piel para identificar los hallazgos que puedan sugerir la presencia de una afección alérgica. Los signos físicos que sugieren AR pueden incluir que el paciente realice la respiración por la boca, tenga prurito nasal, carraspeo, edema periorbitario u "ojeras alérgicas". El examen de la nariz, mediante rinoscopia, puede revelar hipertrofia del cornete inferior, mucosa nasal congestionada/edematosa o pálida y rinorrea clara, mientras que el examen de los ojos puede revelar eritema conjuntival y/o quemosis. También se debe incluir la auscultación pulmonar, dada la relación con el asma o la presencia de sibilancias o tos a raíz de la exposición a ciertos desencadenantes.
- **Radiografía:** no se recomienda la realización de radiografías de rutina para el diagnóstico de AR, aunque se puede considerar para descartar otras afecciones.
- **Análisis de sangre:** dónde encontraremos un aumento de IgE total y específica. También se puede encontrar un aumento de eosinófilos en sangre, así como en el exudado nasal.

- **Pruebas cutáneas (prick test) y test de provocación nasal:** los cuáles serán positivos para el alérgeno desencadenante de la reacción, aunque el test de provocación nasal suele ser empleado únicamente en el ámbito de la investigación.

#### D. Tratamiento (29):

El tratamiento se basa principalmente en la evitación del alérgeno desencadenante, y esta medida se debe recomendar a todos los pacientes animándolos a que lo cumplan fuertemente; así como evitar la exposición a agentes irritantes. También se emplean fármacos para el tratamiento sintomático:

- **Antihistamínicos orales:** los antihistamínicos de nueva generación, como la cetirizina, la desloratadina y la fexofenadina, son similares en eficacia a los medicamentos de primera generación y tienen menos efectos secundarios aumentando el perfil de seguridad del tratamiento.
- **Corticoides intranasales:** son la mejor terapia para la AR y se recomiendan como tratamiento de primera línea de pacientes con síntomas persistentes de leves a moderados. Funcionan disminuyendo la respuesta celular inflamatoria, inhibiendo así la liberación de citocinas, reduciendo la producción de moco y disminuyendo la respuesta de leucotrienos y prostaglandinas. Presentan el inicio de acción a los 30 minutos y sus efectos pueden durar hasta varias horas. Además tienen el beneficio de mejorar los síntomas oculares relacionados con la conjuntivitis alérgica, aunque a pesar de su gran eficacia, presentan riesgos para las pacientes, siendo los efectos adversos notificados con mayor frecuencia el dolor de cabeza, la irritación de garganta, la epistaxis, el escozor, el ardor y la sequedad nasal.
- **Antagonista de los receptores de los leucotrienos:** montelukast y zafirlukast, ofrecen solo una ligera mejoría en la congestión nasal.
- **Inmunoterapia:** tratamiento en el que se centra el presente trabajo y que explicaremos a continuación.

#### E. Control:

La evaluación precisa del control de la rinitis es un elemento esencial en la estrategia para simplificar y mejorar el manejo. Para ello existen cuestionarios que los pacientes pueden rellenar y de esta manera nos ayudan a saber si el control es correcto o se necesitan cambios en la estrategia del tratamiento. Ejemplos son el cuestionario “Rhinitis Control Assessment Test” (RCAT) o el “Rhinoconjunctivitis and Rhinitis Quality of Life Questionnaire” (RQLQ) (31,34).

### III. INMUNOTERAPIA CON ALÉRGENOS

#### A. Definición:

La inmunoterapia es el único tratamiento que modifica el curso natural de la enfermedad para pacientes con enfermedades alérgicas mediadas por IgE y proporciona un efecto prolongado en el tiempo (26).

Consiste en administrar al paciente, de forma progresiva y regular en el tiempo, dosis crecientes de un extracto de alérgeno responsable de la enfermedad, para de esta manera ir consiguiendo mejorar la tolerancia clínica al mismo (10), lo que resulta en una reducción de los síntomas y una disminución de la necesidad de farmacoterapia, mejorando finalmente la calidad de vida de los pacientes que padecen enfermedades mediadas por inmunoglobulina IgE (27). Es decir, la ITA proporciona a los pacientes protección contra la cascada inflamatoria que se produce cuando se exponen a un alérgeno (10).

#### B. Mecanismo de acción (10):

Los cambios inmunológicos asociados con la inmunoterapia son complejos, y el mecanismo o los mecanismos precisos responsables de la eficacia clínica de la misma están bajo examen continuo.

La inmunoterapia genera una población de células T reguladoras, linfocitos T CD4+ y CD25+, de forma temprana (ocurre en días o semanas). Las células T reguladoras producen citocinas inhibitorias, como la IL-10, la TGF- $\beta$  o ambas. La IL-10 puede disminuir la producción de IgE antígeno-específica de las células B y aumentar los niveles de IgG4; reducir la liberación de citocinas proinflamatorias de los mastocitos, los eosinófilos y las células T; y provocan tolerancia de las células T, inhibiendo selectivamente la vía coestimuladora de CD28. Como consecuencia, las respuestas linfoproliferativas a los alérgenos se reducen después de la Inmunoterapia.

Así mismo durante la exposición natural a los alérgenos, los eosinófilos y los mastocitos aumentan en número en la mucosa respiratoria y aumentan los niveles de secreciones. Estas infiltraciones celulares se reducen mediante la ITA. Tras el uso de la misma, es evidente un aumento inicial en los niveles de anticuerpos IgE específicos, seguido de una disminución gradual y progresiva de los niveles de IgE hasta el nivel inicial (o por debajo de éste); lo que puede persistir durante varios años.

### C. Tipos:

En el presente trabajo vamos a hablar de los dos principales tipos de ITA:

- Subcutánea (SCIT): consiste en administrar, subcutáneamente, extractos de alérgenos en forma de vacunas acuosas, habitualmente en el tercio medio de la parte posterior del brazo, empezando con dosis muy pequeñas y subiendo progresivamente hasta alcanzar la dosis efectiva o de mantenimiento (9, 10). Induce tolerancia a los aeroalérgenos y es muy eficaz para mitigar los síntomas y prevenir la progresión de la enfermedad. Aunque presenta una probabilidad del 0,1-0,2% por dosis administrada de sufrir algún tipo de reacción sistémica (22).
- Sublingual (SLIT): implica la autoadministración regular y la retención del extracto del alérgeno debajo de la lengua durante 1-2 minutos antes de tragar el extracto (9). Se considera una forma de administración más segura que la SCIT (riesgo de sufrir una reacción sistémica por dosis administrada: 0.056%) (22), además de que tiene un evidente efecto modificador de la enfermedad (10). La primera dosis se administra bajo la supervisión de un médico y las siguientes ya pueden autoadministrarse en casa siguiendo las indicaciones del mismo (11).

Ambas vías presentan ventajas y desventajas, y una eficacia similar, aunque se cree que la SCIT podría ser algo superior. En cuanto a seguridad y efectos adversos, se considera que la SLIT presenta una menor tasa de reacciones, aunque no es muy significativa por lo que esto no nos permite la elección de una terapia sobre la otra, así que la elección dependerá de la conveniencia, la disponibilidad de recursos y las preferencias personales, tanto del paciente como de los profesionales sanitarios (10, 22).

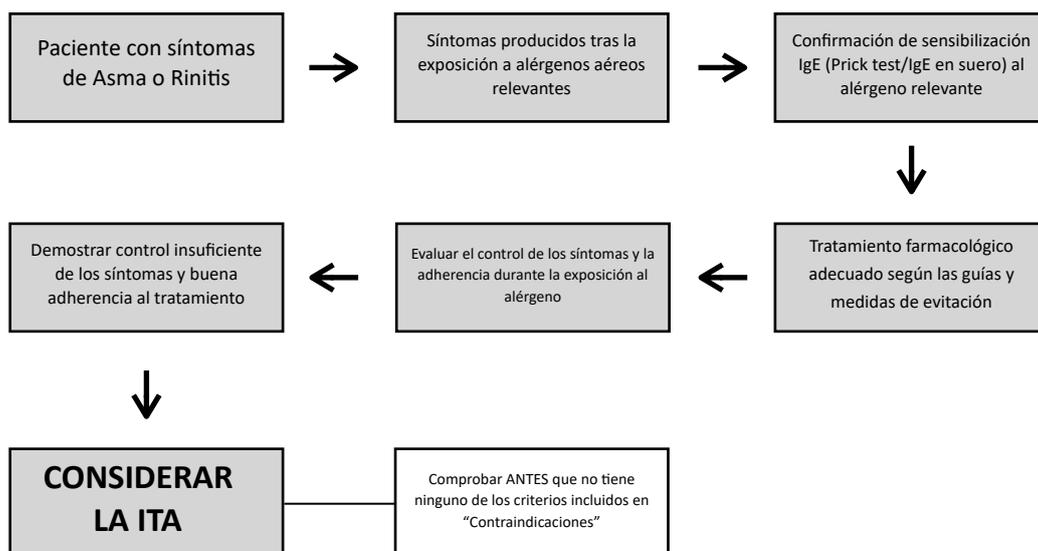
### D. Indicaciones y duración:

Las consideraciones para el inicio de la ITA son (9,10):

- Presencia, demostrada, de una enfermedad mediada por IgE: pruebas cutáneas positivas y la presencia, en suero, de IgE específica para un alérgeno que se sabe que desencadena los síntomas clínicos.
- Demostrar que se trata de una sensibilidad específica y que los síntomas se correlacionan con la exposición al (los) alérgeno (s) seleccionados para la ITA :
  - Exposición al (los) alérgeno (s) confirmada por pruebas de alergia positivas asociadas a la aparición de síntomas. Si fuese necesario, prueba de alérgenos con los alérgenos relevantes, pero es opcional.
- Gravedad y duración de los síntomas:

- Control inadecuado de los síntomas con el uso de la farmacoterapia convencional adecuada y las medidas de evitación de la exposición a los desencadenantes.
- Presencia de efectos adversos debidos al uso de la farmacoterapia convencional.
- Imposibilidad de conseguir medidas de evitación respecto al (los) alérgeno (s) que desencadenan la reacción alérgica.
- Comprobación de que existe una verdadera adherencia al tratamiento, y aún así no se controlan los síntomas.

La duración de la Inmunoterapia con alérgenos en el caso de la ITA subcutánea normalmente es de 3 a 5 años de inyecciones programadas regularmente (fase de mantenimiento) una vez se alcanza la dosis eficaz, mientras que en la ITA sublingual se considera como eficaz cuando se mantiene el tratamiento durante 4-5 años, aunque todavía sigue siendo un tema controvertido (1).



Adaptada de Bousquet J, Pfaar O, Togias A, et al. 2019 ARIA Care pathways for allergen immunotherapy. *Allergy*. 2019;74(11):2087-2102. doi:10.1111/all.13805

#### E. Contraindicaciones (9,10):

Pese a ser un tratamiento muy beneficioso para los pacientes, existen una serie de situaciones en las que no debe emplearse:

- Tener menos de 5 años o ser una persona de muy avanzada edad (se recomienda el uso de AIT en aquellos ancianos que no controlen bien sus síntomas con farmacoterapia; o en el caso de los niños entre 2 a 5 años, valorando la situación de riesgo beneficio) (33).
- Presentar una enfermedad de origen inmunológico, neoplásico o cardiovascular grave.
- Padecer una patología que no permita el uso de adrenalina, ya que es un fármaco indispensable en caso de reacción adversa al tratamiento.
- Asma severa o mal controlada, pues se han registrado el mayor número de muertes en estos pacientes.
- Estar siendo tratado con betabloqueantes, ya que si se diera la anafilaxia dificultaría la recuperación, puesto que pueden potenciar los efectos cardíacos, respiratorios y cutáneos en los órganos diana de las reacciones de hipersensibilidad de tipo 1 y dificultar el tratamiento.
- Estar polisensibilizado frente a alérgenos.
- Estar siendo tratado con Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA).
- Estar embarazada durante el inicio de la terapia, aunque podría continuarse con el tratamiento si el embarazo ocurriese durante el curso del mismo, ya que la ITA no tiene efectos teratogénicos conocidos.
- Desordenes psiquiátricos, problemas laborales/económicos/escolares... Que puedan provocar un incumplimiento del tratamiento y una baja adherencia.
- Pacientes con antecedentes de reacciones muy graves.

#### F. Reacciones adversas, seguridad y eficacia:

La inmunoterapia con alérgenos puede producir reacciones locales o sistémicas. Las reacciones locales más comunes en la administración parenteral subcutánea son el eritema, el prurito y el edema en el lugar de la administración, mientras que en la inmunoterapia sublingual son el prurito orofaríngeo y el edema de la mucosa oral (33).

Las gotas o comprimidos de alérgenos tienen un perfil de seguridad más favorable que las inyecciones y se pueden administrar en casa después de administrar la primera dosis bajo la supervisión de un médico. La gran mayoría de los efectos adversos son locales (prurito en la boca, hinchazón de los labios, náuseas) y desaparecen espontáneamente después de los primeros días de administración, habitualmente sin necesidad de medicación, mientras que las reacciones sistémicas rara vez ocurren (11). El momento en el que más reacciones sistémicas suceden y la mayor cantidad de inyecciones de epinefrina se emplean es el de la primera dosis de este tipo de AIT, por lo que se recomienda que el paciente permanezca bajo vigilancia, al menos 30 minutos (únicamente en esta primera dosis), al igual que se hace en la SCIT (10,33). Hay que tener en cuenta que las reacciones del tracto gastrointestinal inferior en este tipo de inmunoterapia se consideran reacciones locales, a menos que se produzcan con otras manifestaciones sistémicas, en cuyo caso se clasifican como reacciones sistémicas (32).

Mientras que en la SCIT se producen reacciones locales (se encuentran en el lugar de la inyección) postinyección que consisten en enrojecimiento e hinchazón de < 20 mm, que duran < 2 días, que aparecen inmediatamente o varias horas después de la inyección y que pueden ser tratadas con hielo y antihistamínicos. Actualmente no hay datos que indiquen que el desarrollo de grandes reacciones locales predigan reacciones sistémicas posteriores, pero podría ser aconsejable repetir la dosis en las siguientes inyecciones, ya que los pacientes podrían sentirse preocupados por sufrir varias reacciones locales importantes (10).

A veces, pueden producirse estornudos, congestión nasal o urticaria (reacciones sistémicas leves), pero las reacciones graves a las inyecciones son muy raras, aunque si se dan requieren atención médica inmediata. Los síntomas de una reacción anafiláctica pueden incluir hinchazón en la garganta, sibilancias u opresión en el pecho, náuseas y mareos. Las reacciones más graves se desarrollan dentro de los 30 minutos posteriores a las inyecciones y, por lo tanto, se recomienda que los pacientes esperen en la consulta de su médico durante al menos 30 minutos después de la inyección (11). Estas reacciones dependen de los esquemas de inicio del tratamiento, del grado de sensibilización del paciente y de la presencia de factores que puedan aumentar el riesgo de reacciones o el uso de premedicación (33).

La administración de una dosis incorrecta puede provocar reacciones sistémicas graves o mortales; el paciente, el vial, la dilución y el programa de inmunoterapia deben identificarse cuidadosamente antes de la administración de una inyección de alérgenos (11). Aunque debemos añadir que la incidencia de reacciones fatales es muy pequeña: una por cada millón de administraciones parenterales (33).

Los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de estas reacciones sistémicas incluyen el asma no controlado, la presencia de reacciones previas en tratamientos anteriores y un alto grado de reactividad en la prueba cutánea frente al alérgeno. Existen otros factores de riesgo que se han considerado, como la administración de la inmunoterapia en los periodos de mayor presión alérgica, los esquemas de iniciación de la inmunoterapia o el periodo de iniciación o mantenimiento, pero no está tan claro que puedan ser realmente factores predisponentes (33).

#### G. Precio:

Los costes del tratamiento de la ITA pueden compensarse con la reducción de la necesidad de un tratamiento farmacológico sintomático a largo plazo y su efecto modificador de la enfermedad, que puede prevenir el desarrollo de nuevas sensibilidades a alérgenos. Estos resultados combinados pueden traducir la eficacia clínica de la AIT en un beneficio económico significativo (22). Además de que reducen los costes indirectos que se producían por la afectación de estas patologías a la calidad de vida de los pacientes, lo que se traduce en una reducción del absentismo laboral o del colegio, una mejora de la productividad y un aumento de la energía, entre otros (21).

## **2. OBJETIVOS**

Mediante la realización de este trabajo de fin de grado se pretenden conseguir los siguientes objetivos:

### **I.OBJETIVOS GENERALES:**

- Elaborar un protocolo asistencial sobre seguridad de la ITA en el asma y la rinitis alérgica, que pueda ser aplicado en la Unidad de Inmunoterapia de la Sección de Alergología del Hospital General Universitario de Castellón.
- Establecer, basándose en la revisión de la evidencia científica disponible reciente, unos modelos de monitorización óptima y manejo de las reacciones adversas provocadas por la ITA, que permitan el tratamiento de las mismas.

### **II.OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- Conocer qué es la ITA y sus factores de éxito terapéutico.
- Establecer una indicación clara de tratamiento con este tipo de terapia en los pacientes afectados de asma y rinitis alérgica.
- Determinar qué marcadores son los más adecuados para llevar a cabo la monitorización de la respuesta terapéutica de los pacientes tratados con este tratamiento.
- Indicar qué posibles reacciones adversas pueden surgir de este tipo de terapias y cómo tratarlas.
- Conocer los consensos en materia de eficacia y seguridad y las distintas formas de registrar las reacciones adversas.
- Colaborar en la creación de protocolos de calidad para la Unidad de Inmunoterapia de la Sección de Alergología del Hospital General Universitario de Castellón para que la administración de este tratamiento se realice con la mejor garantía de seguridad.
- Conseguir un seguimiento óptimo de los pacientes que son sometidos a estos fármacos.

### 3. PROCESO DE ELABORACIÓN

#### I.PREGUNTAS CLÍNICAS:

Con el fin de llevar a cabo una búsqueda bibliográfica acorde a los objetivos mencionados anteriormente, se plantearon las siguientes preguntas de investigación:

- ¿Existen publicaciones en las que se recojan experiencias en la práctica clínica del tratamiento con Inmunoterapia con alérgenos en pacientes que sufran asma y rinitis alérgica?
- ¿Cuáles son las posibles reacciones adversas provocadas por la ITA?
- ¿Cómo se pueden monitorizar las reacciones adversas producidas por la administración de la inmunoterapia con alérgenos?
- ¿Existen escalas que nos permitan clasificar las reacciones adversas que se produzcan?
- ¿Cómo se pueden tratar las reacciones adversas producidas por la administración de la inmunoterapia con alérgenos?

#### II.ANÁLISIS CONCEPTUAL:

Teniendo en cuenta el objetivo del trabajo, vamos a identificar los conceptos sobre los que deseamos obtener información, identificar las enfermedades y tratamientos de interés y decidir qué aspectos nos interesan de ellos para realizar un búsqueda precisa sobre el tema.

	Paciente o problema de interés	Intervención	Resultado de interés
<b>PREGUNTA</b>	Pacientes (humanos >14 años) con asma o rinitis alérgica	Administración de Inmunoterapia con alérgenos (ITA)	Seguridad y eficacia de esta terapia + clasificación y tratamiento de las reacciones adversas

### III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA:

#### A. Criterios de inclusión:

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica entre octubre de 2020 y febrero de 2021, teniendo en cuenta los siguientes criterios de inclusión comunes a todas las búsquedas realizadas en las distintas fuentes bibliográficas:

- Guías de práctica clínica, revisiones, revisiones sistemáticas y metaanálisis sobre el tratamiento de la Inmunoterapia con alérgenos.
- Que estén dirigidos al tratamiento del asma o la rinitis alérgica.
- Que contemplen los efectos adversos de esta terapia.
- Que estén basados en humanos.
- Que estén dirigidos a adultos (>14 años).
- Que estén validados y sean recientes (preferiblemente publicados en los 3 últimos años, con no más de 6 años de antigüedad).
- Que muestren el empleo de la Inmunoterapia con alérgenos.
- Texto disponible, completo y original, publicado en inglés o español.

#### B. Criterios de exclusión:

Todo documento que incumpliese alguno de los criterios anteriores fue excluido. Prestando especial atención a aquellos que fuesen dirigidos a población en edad pediátrica, se basaran en enfermedades alérgicas distintas a las dos seleccionadas (asma y rinitis alérgica), fuesen un artículo de distinto tipo a los seleccionados o tuvieran una antigüedad superior a los 6 años.

#### C. Términos utilizados:

Adicionalmente, los términos que se emplearon en las búsquedas fueron: "allergen", "allergic asthma", "allergic rhinitis", "side effects", "grading system", "efficacy", "safety".

También se utilizaron algunos términos del tesoro **MeSH**, de Medline, para aumentar la eficacia de la estrategia de búsqueda: “immunotherapy”, “allergens”, “monitoring, Immunologic”.

Para obtener estos términos específicos he utilizado el catálogo de términos médicos “**HONselect**”, un ejemplo del proceso es este término que puede parecer más complejo:

- “monitoring, Immunologic”: se pone en el buscador en español “monitorizar”, seleccionas en la lista de posibilidades “monitorización inmunológica” y lo pasas al inglés “monitoring, Immunologic” y así te da el término que mejor se ajusta a tus necesidades, siendo la definición que aporta “Testing of immune status in the diagnosis and therapy of cancer, immunoproliferative and immunodeficiency disorders, and autoimmune abnormalities”.

Una vez obtenido, lo pones en la página web del “NCBI” que es parte de la Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos, en la sección “MeSH” y ya te da la opción de añadir más términos o “subheadings”, para afianzar la búsqueda, llevándote a PubMed con tu selección.

#### D. Fuentes bibliográficas:

A continuación se muestra el proceso que se ha seguido para realizar las búsquedas en las distintas fuentes bibliográficas, según el modelo de búsqueda propuesto por Rafael Aleixandre-Benavent (12,13):

- Primer paso. **FUENTES DE INFORMACIÓN TERCIARIA:**

Se trata de fuentes que llevan implícita la valoración crítica de la información para analizar su importancia, validez y aplicabilidad.

- **Cochrane Library Plus:** se realizan dos búsquedas por “palabra clave” usando los términos “asma alérgica” y “rinitis alérgica” y no se encuentra nada, por lo que se utilizan los mismos términos pero esta vez por “título” y se encuentran para “asma alérgica” 3 resultados, pero ninguno de ellos cumple los requisitos, pues no tratan del tema que nos interesa y tienen más de 6 años de antigüedad. Posteriormente se hace lo mismo con “rinitis alérgica” y se encuentran 11 resultados, pero 8 de ellos son anteriores a 2015 y los otros 3 no tratan del tema del que queremos información, 1 habla de la rinitis no alérgica y los otros 2 de otro tipo de tratamiento diferente a la ITA. **No se encuentran resultados útiles.**
- **International Guidelines Network:** se intenta buscar mediante el filtro de “Guidelines” pero nos indica que está restringido para miembros de la comunidad GIN, así que procedemos a buscar por “Website” introduciendo los términos “asma alérgica” y “rinitis alérgica” primero y luego los mismos en inglés

“allergic asthma” y “allergic rhinitis”, encontrándose un resultado para “allergic asthma”, pero publicado antes de 2015. **No se encuentran resultados útiles.**

- **Guía Salud** (buscador de guías de práctica clínica): se introducen dos búsquedas avanzadas con los términos “asma alérgica” y “rinitis alérgica” añadiendo como filtro de búsqueda Guías de práctica clínica y nos sale **1 resultado** (el mismo para ambos términos) y **se selecciona:**

- Guía de práctica clínica (GPC): Guía de Actuación en AnafilAXIA 2016.

- Segundo paso. **FUENTES DE INFORMACIÓN SECUNDARIA:**

Este grupo lo constituyen los metabuscadores y las bases de datos bibliográficas.

- **ÍNDICES-CSIC** (base de datos en la que se integran los registros de las antiguas IME, ISOC e ICYT): se realiza una búsqueda con “rinitis alérgica” añadiendo como filtro “de 2015 a la actualidad” y se encuentran 4 resultados pero todos van dirigidos a la práctica farmacológica y no aportan información útil. Luego se realiza otra búsqueda pero con el término “asma alérgica” y el mismo filtro, encontrándose 5 resultados, pero con con la misma característica que antes, van dirigidos a la comunidad farmacéutica. **No se encuentran resultados útiles.**
- **Epistemonikos** (metabuscador de revisiones sistemáticas):

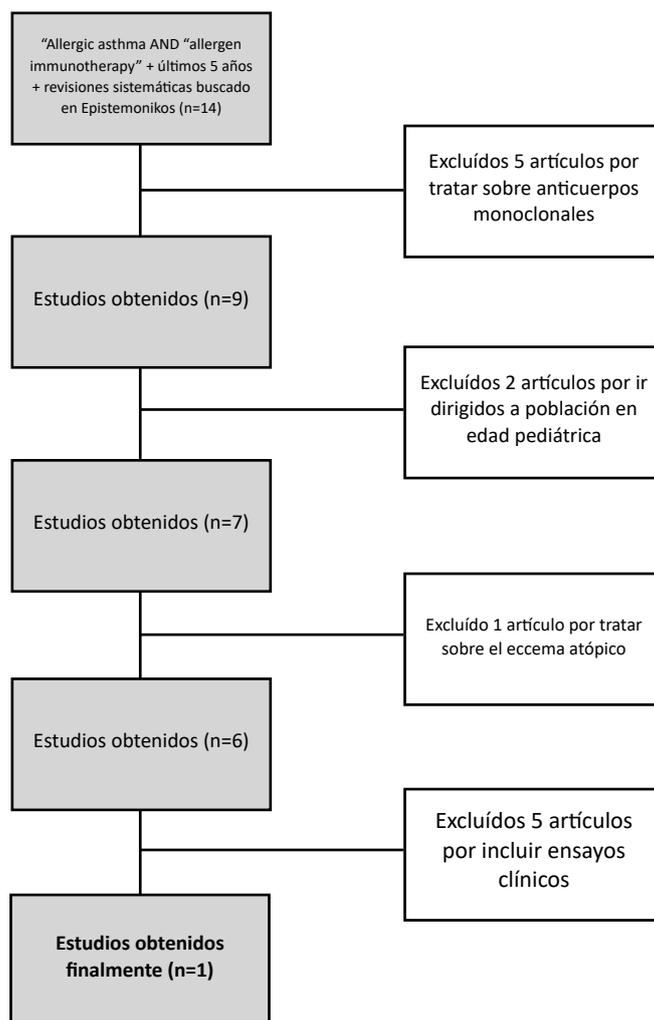
He llevado a cabo una primera búsqueda mediante los términos “allergic asthma and allergen immunotherapy”, aplicando los filtros: últimos 5 años y revisiones sistemáticas. **Selecciono el siguiente resultado:**

- The Cost-Effectiveness of Allergen Immunotherapy Compared with Pharmacotherapy for Treatment of Allergic Rhinitis and Asthma.

Se realiza una segunda búsqueda con los términos “allergic rhinitis and allergen immunotherapy” junto con los filtros: últimos 5 años y revisiones sistemáticas. **No se encuentran resultados.**

Se realiza una tercera búsqueda con los términos “allergic rhinitis and treatment” junto con los filtros: últimos 5 años y revisiones sistemáticas. **No se encuentran resultados.**

Ilustración 1. Diagrama de búsqueda con el término “Allergic asthma” AND “allergen immunotherapy” + últimos 5 años + revisiones sistemáticas en Epistemonikos:



- **Pubmed** (base de datos gratuita):

En esta base de datos empleo los siguientes filtros en todas las búsquedas realizadas: “Practice Guideline”, “Review”, “Systematic Review”, “Meta-Analysis”, “Humans”, “English”, “Spanish”, “Full text”, “Published in the last 5 years”.

Para hacerlo más visual se emplean diagramas de búsqueda en los que se explica qué términos se han empleado y cuáles han sido las razones que han llevado a la exclusión de artículos hasta llegar a los finalmente seleccionados <sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Muchos de los artículos seleccionados eran comunes a varios de los algoritmos de búsqueda empleados, pero solo se han indicado en aquella búsqueda en la que fueron primeramente seleccionados. Ejemplo de ello es que, solo entre el uso de “allergic asthma e immunotherapy” y el uso de “allergic rhinitis”, se repetían 17 de los artículos escogidos.

Ilustración 2. Diagrama de búsqueda con el término "Allergic asthma":

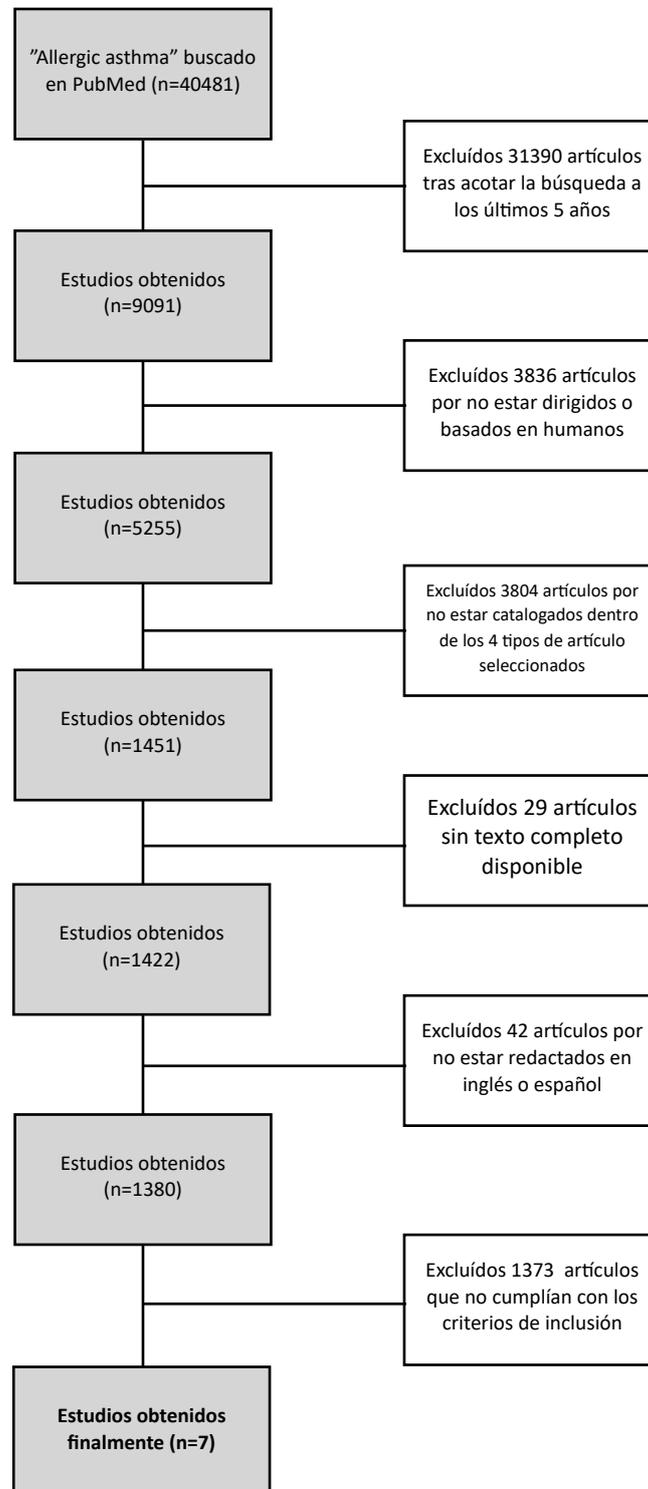


Ilustración 3. Diagrama de búsqueda con los términos “Allergic asthma” e “Immunotherapy”:

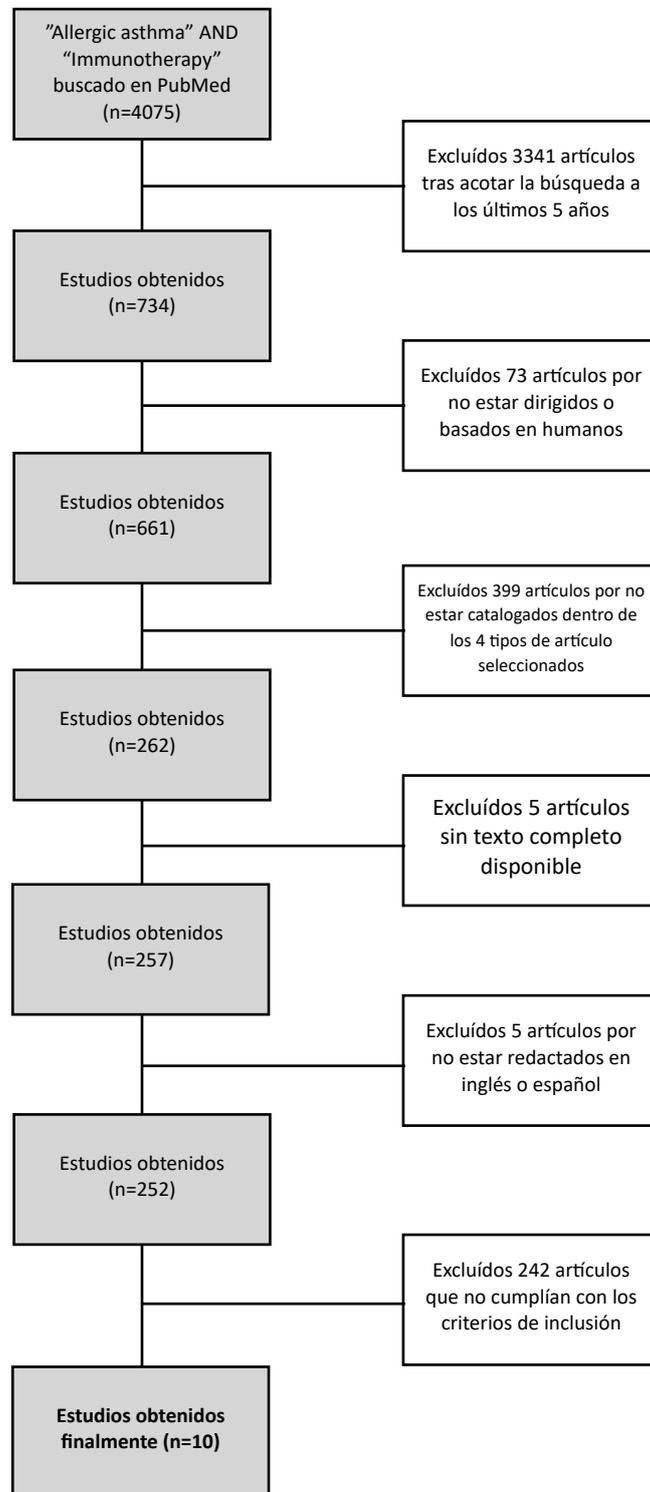


Ilustración 4. Diagrama de búsqueda con el término "Allergic rhinitis":

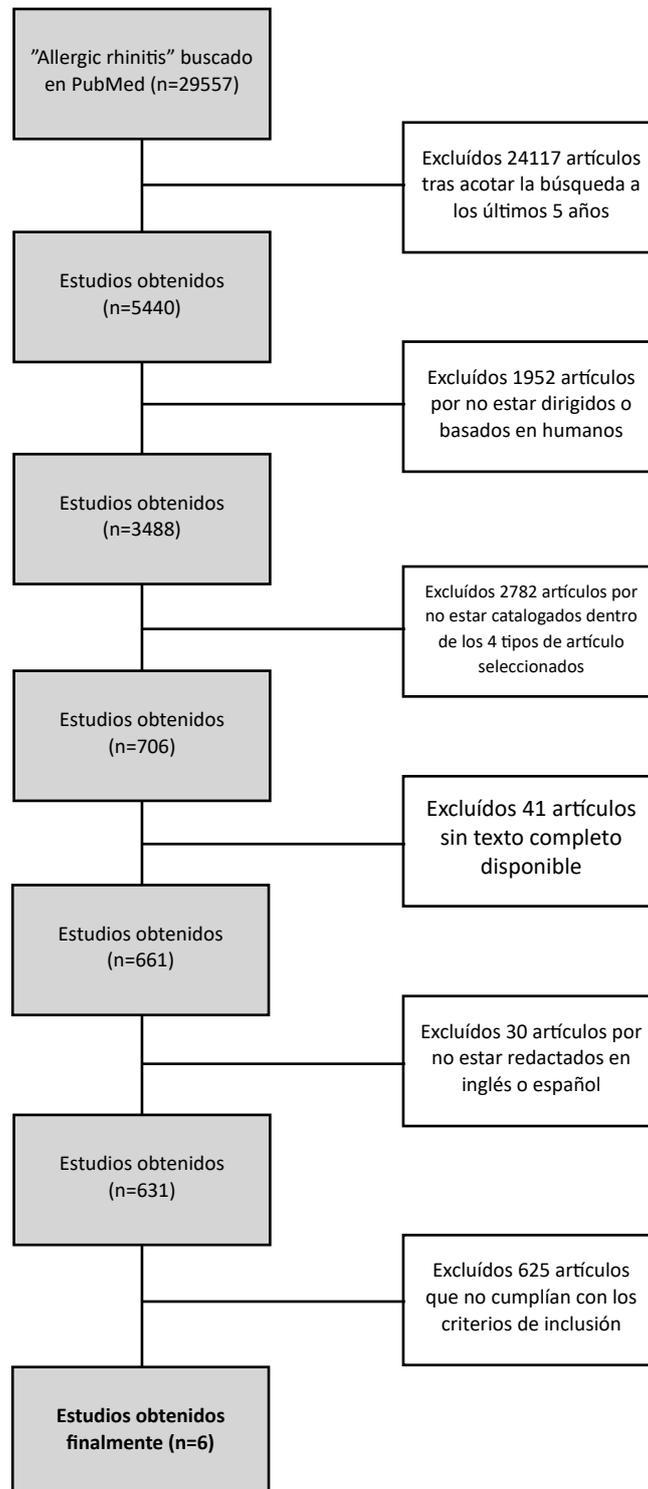


Ilustración 5. Diagrama de búsqueda con los términos “Allergic rhinitis” e “Immunotherapy”:

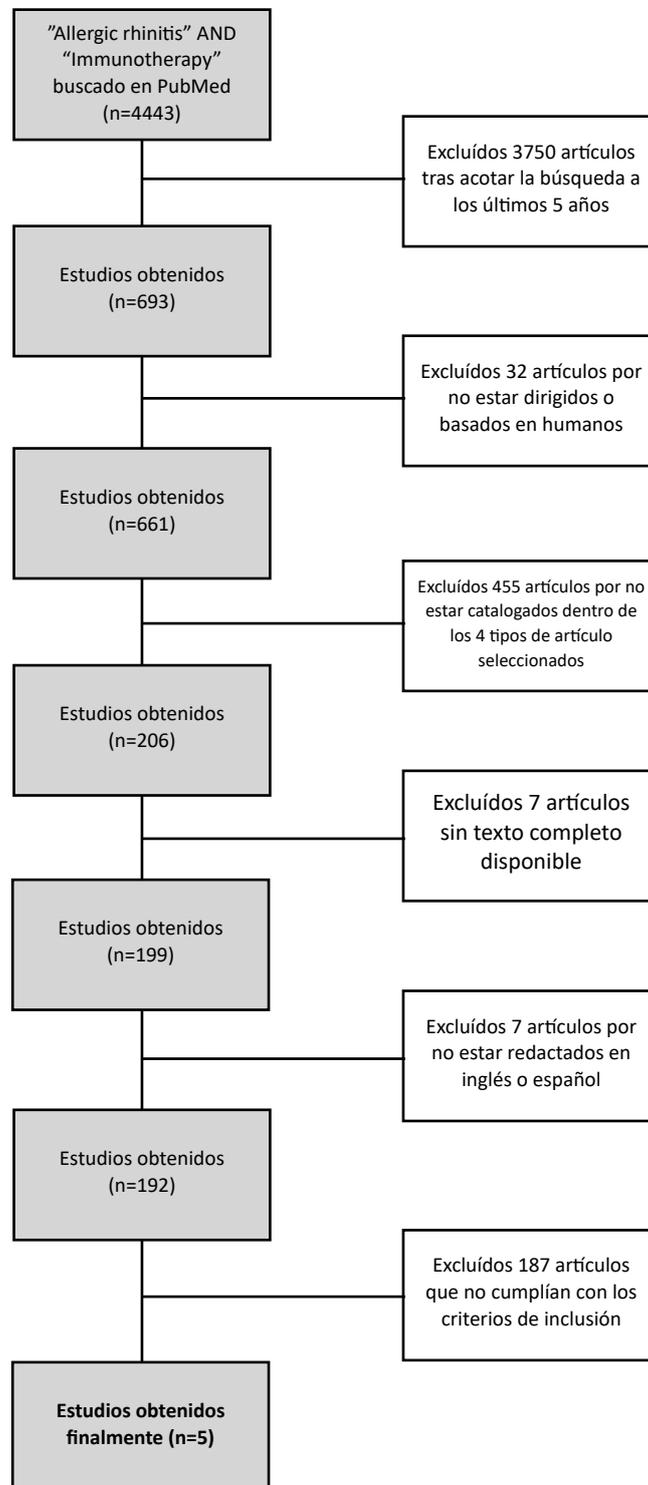


Ilustración 6. Diagrama de búsqueda con los términos "Allergic", "immunotherapy" y "monitoring, Immunologic":

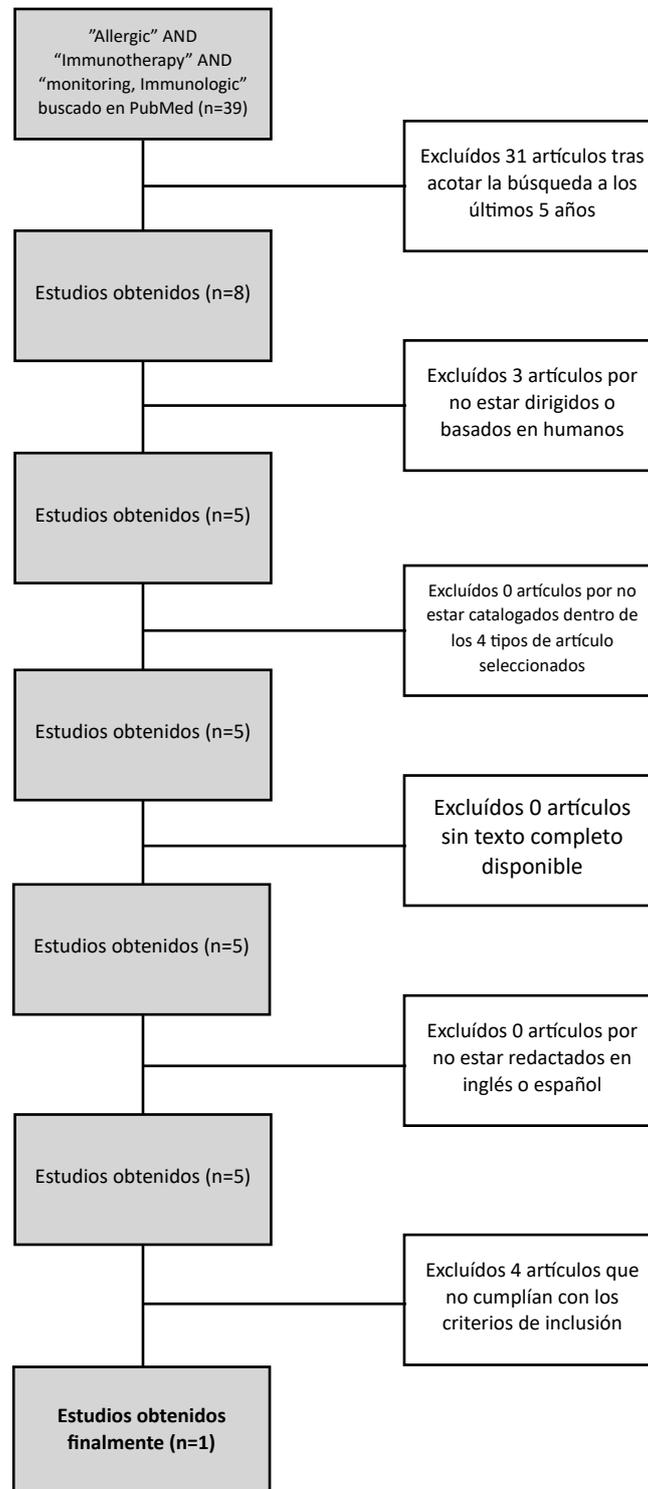


Ilustración 7. Diagrama de búsqueda con los términos "Allergen", "grading system" e "Immunotherapy":

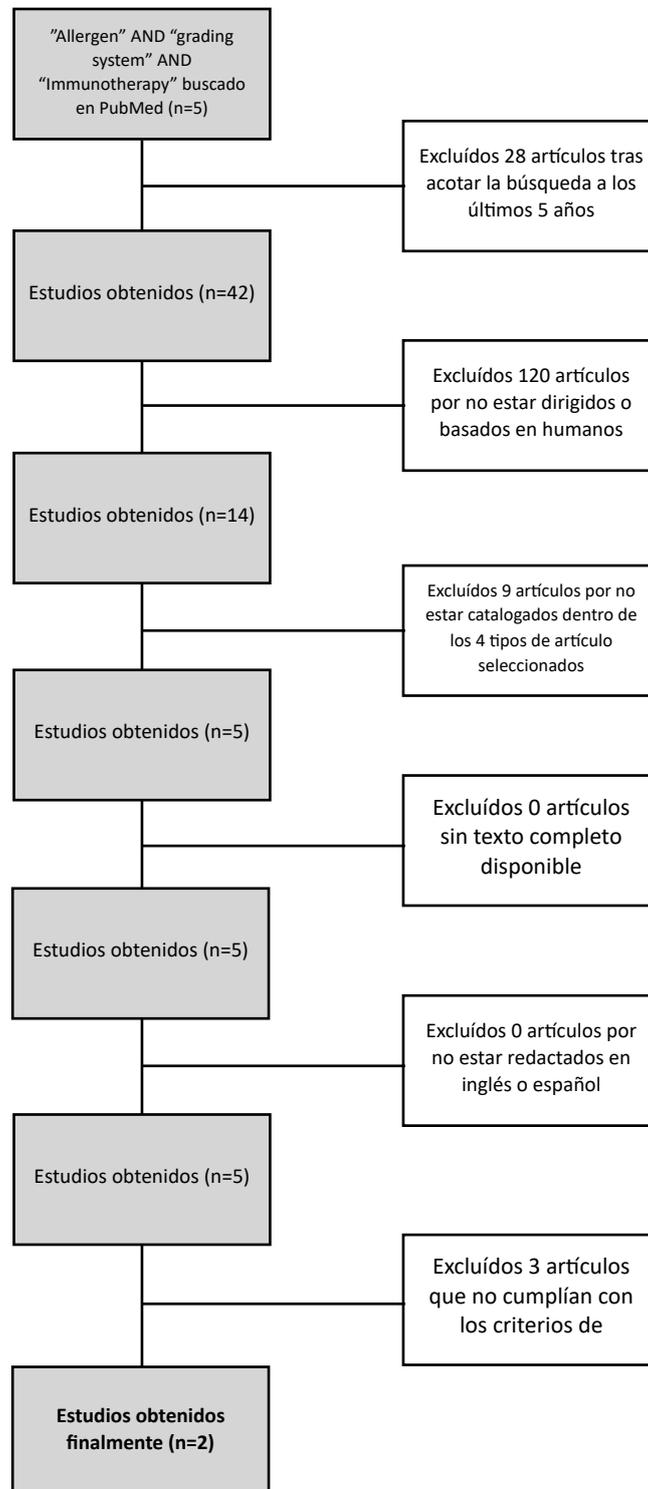
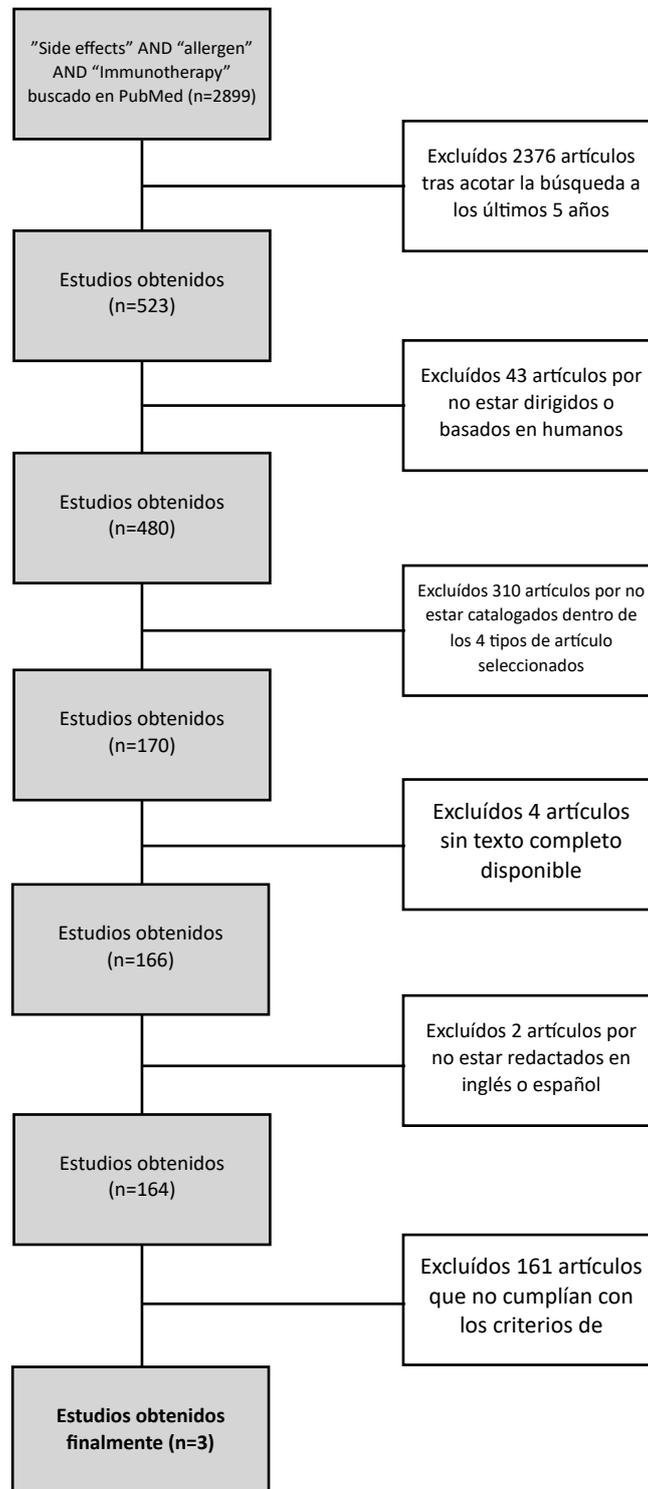


Ilustración 8. Diagrama de búsqueda con los términos "Side effects", "allergen" e "Immunotherapy":



- Tercer paso. **FUENTES DE INFORMACIÓN PRIMARIA:**

Son aquellas fuentes que contienen información original o nueva. Algunos ejemplos son los libros de texto, las revistas científicas o biomédicas y los manuscritos. Para realizar este trabajo se han consultado las siguientes fuentes de información primaria:

- Libros, se han consultado:

- “Manual de Inmunoterapia” de SEAIC (Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica).
- Tratado de Alergología de la SEAIC, 2ª edición.

- Búsqueda en páginas web:

El último tipo de fuente de información empleada han sido las páginas web, de las que se han obtenido recursos relacionados con las escalas de evaluación de las exacerbaciones del asma, las escalas de clasificación clínica del asma o la rinitis o las escalas de tratamiento de ambas enfermedades según el grado de severidad de cada una:

- <http://gemasma.com>

- <https://www.asthma.com/understanding-asthma/severe-asthma/asthma-control-test/>

- Artículos sugeridos por el tutor:

También han sido incluidos artículos que el tutor ha recomendado, algunos de los cuales han sido encontrados también durante la búsqueda previamente explicada, con el propósito de completar la información del presente trabajo:

- Comparison of International Systemic Adverse Reactions Due to Allergen Immunotherapy.
- Quality standards for allergen immunotherapy clinics in Spain. Consensus document.
- EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic Rhinoconjunctivitis.
- Allergen immunotherapy for allergic asthma: A systematic review and meta-analysis.
- International consensus on allergy immunotherapy.

Para seleccionar los artículos que han sido incluidos en la revisión bibliográfica se ha realizado un primer cribado mediante la lectura del título, el abstract, las palabras clave y los objetivos del artículo para compararlos con el resumen del mismo. Posteriormente, se ha realizado una lectura superficial del texto completo de aquellos artículos que han sido considerados de interés y útiles en el primer cribado (14).

Finalmente, con el objetivo de evaluar la calidad de la evidencia seleccionada anteriormente, se realiza una lectura crítica de los artículos a los que se va haciendo referencia durante el protocolo asistencial. Para ello se han empleado los instrumentos PRISMA (para las revisiones sistemáticas), CASPe (para los artículos) y AGREE II (para las guías de práctica clínica). *En el Anexo 1 se muestran dos ejemplos de cómo se han empleado esta clase de instrumentos.*

#### IV.MÉTODOS PARA FORMULAR LAS RECOMENDACIONES:

Para dar respuesta a las interrogantes clínicas que suscita este trabajo y establecer una serie de recomendaciones a partir de las cuales poder elaborar el protocolo asistencial, se ha llevado a cabo una gradación de la evidencia encontrada, utilizando para ello las escalas de gradación de la evidencia científica propuestas por el Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM) de Oxford (14,15,16,17). Estas escalas presentan la ventaja de que tienen en cuenta no sólo las intervenciones terapéuticas y preventivas, sino también aquellas ligadas al diagnóstico, pronóstico, factores de riesgo y evaluación económica. La tabla correspondiente a dichas escalas se adjunta en los Anexos.

Con el propósito de presentar un resumen con las principales recomendaciones, obtenidas tras la revisión bibliográfica, de la forma más clara posible, se ha elaborado una lista con todas ellas. Se adjuntan también en la sección de Anexos.

**Tabla 1. Grados de recomendación (15)**

Grado A		Extremadamente recomendable
Grado B		Recomendación favorable
Grado C		Recomendación favorable pero no concluyente
Grado D		Ni se recomienda ni se desaprueba

A continuación se exponen una serie de tablas en las que se muestra el nivel de evidencia y el grado de recomendación (Tabla 1) que se asocian a cada artículo de la bibliografía, en función del tipo de intervención descrita en ellos.

• ESTUDIOS ECONÓMICOS

Referencia	Nivel de evidencia									
	1a	1b	1c	2a	2b	2c	3a	3b	4	5
Cox LS, Murphey A, Hankin C. The Cost-Effectiveness of Allergen Immunotherapy Compared with Pharmacotherapy for Treatment of Allergic Rhinitis and Asthma [Internet]. Vol. 40, Immunology and Allergy Clinics of North America. W.B. Saunders; 2020; p. 69–85.										
Meltzer EO. Allergic Rhinitis. Burden of Illness, Quality of Life, Comorbidities, and Control [Internet]. Vol. 36, Immunology and Allergy Clinics of North America. W.B. Saunders; 2016. p. 235–48.										
Cox L. Approach to Patients with Allergic Rhinitis: Testing and Treatment [Internet]. Vol. 104, Medical Clinics of North America. W.B. Saunders; 2020; p. 77–94.										
A			B				C		D	
Grado de recomendación										

• ESTUDIOS DE HISTORIA NATURAL Y PRONÓSTICO

Referencia	Nivel de evidencia									
	1a	1b	1c	2a	2b	2c	4	5		
Wang W, Yin J. Is it worthy to take full-course immunotherapy for allergic rhinitis? About efficacy biomarker of allergen immunotherapy [Internet]. Vol. 91, Scandinavian Journal of Immunology. Blackwell Publishing Ltd; 2020.										
van Zelm MC, McKenzie CI, Varese N, Rolland JM, O’Hehir RE. Recent developments and highlights in immune monitoring of allergen immunotherapy [Internet]. Vol. 74, Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. Blackwell Publishing Ltd; 2019; p. 2342–54.										
Licari A, Castagnoli R, Brambilla I, Tosca MA, De Filippo M, Marseglia G, et al. Biomarkers of immunotherapy response in patients with allergic rhinitis [Internet]. Vol. 14, Expert Review of Clinical Immunology. Taylor and Francis Ltd; 2018; p. 657–63.										
A			B				C		D	
Grado de recomendación										

• ESTUDIOS DE DIAGNÓSTICO

Referencia	Nivel de evidencia									
	1a	1b	1c	2a	2b	3a	3b	4	5	
Dykewicz MS, Wallace D V, Amrol DJ, Baroody FM, Bernstein JA, Craig TJ, et al. Rhinitis 2020: A practice parameter update. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2020 Oct 1;146(4):721–67.										
Wise SK, Lin SY, Toskala E, Oriandi RR, Akdis CA, Alt JA, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. Int Forum Allergy Rhinol [Internet]. 2018 ;8(2):108–352.										
A			B				C		D	
Grado de recomendación										

Referencia	Nivel de evidencia									
	1a	1b	1c	2a	2b	2c	3a	3b	4	5
Padem N, Saltoun C. Classification of asthma. <i>Allergy Asthma Proc</i> [Internet]. 2019 Nov 1;40(6):385–8.										
Lommatzsch M, Buhl R, Korn S. The treatment of mild and moderate asthma in adults. <i>Dtsch Arztebl Int</i> [Internet]. 2020 Jun 19;117(25):434–44.										
Passalacqua G, Nowak-Węgrzyn A, Canonica GW. Local Side Effects of Sublingual and Oral Immunotherapy. <i>J Allergy Clin Immunol Pract</i> [Internet]. 2017 Jan; 5(1):13–21.										
Morjaria JB, Caruso M, Emma R, Russo C, Polosa R. Treatment of Allergic Rhinitis as a Strategy for Preventing Asthma [Internet]. Vol. 18, <i>Current Allergy and Asthma Reports</i> . Current Medicine Group LLC 1; 2018.										
Mener DJ, Lin SY. Improvement and prevention of asthma with concomitant treatment of allergic rhinitis and allergen-specific therapy. <i>Int Forum Allergy Rhinol</i> . 2015 Sep 1;5:S45–50.										
Kakli HA, Riley TD. Allergic Rhinitis [Internet]. Vol. 43, <i>Primary Care - Clinics in Office Practice</i> . W.B. Saunders; 2016. p. 465–75.										
Mattos JL, Lee S. Safety considerations in providing allergen immunotherapy in the office [Internet]. Vol. 24, <i>Current Opinion in Otolaryngology and Head and Neck Surgery</i> . Lippincott Williams and Wilkins; 2016; p. 226–30.										
Vidal C, Rodriguez del Rio P, Gude F, Casale T, Cox L, Just J, et al. Comparison of International Systemic Adverse Reactions Due to Allergen Immunotherapy. <i>J Allergy Clin Immunol Pract</i> [Internet]. 2019 Apr; 7(4):1298-1305.e3.										
Chaaban MR, Mansi A, Trippe JW, Wise SK. SCIT Versus SLIT: Which One Do You Recommend, Doc? [Internet]. Vol. 357, <i>American Journal of the Medical Sciences</i> . Elsevier B.V.; 2019; p. 442–7.										
Sánchez-Borges M, Bernstein DI, Calabria C. Subcutaneous Immunotherapy Safety: Incidence per Surveys and Risk Factors. Vol. 40, <i>Immunology and Allergy Clinics of North America</i> . W.B. Saunders; 2020. p. 25–39.										
Kwah JH, Peters AT. Asthma in adults: Principles of treatment. <i>Allergy Asthma Proc</i> [Internet]. 2019 Nov 1;40(6):396–402.										
Lei DK, Saltoun C. Allergen immunotherapy: Definition, indications, and reactions. <i>Allergy Asthma Proc</i> [Internet]. 2019 Nov 1;40(6):369–71										
Nanda A, Wasan AN. Asthma in Adults [Internet]. Vol. 104, <i>Medical Clinics of North America</i> . W.B. Saunders; 2020. p. 95–108.										
Rodolfo J Dennis, Solarte I, Rodrigo G. Asthma in Adults [Internet]. Vol. 104, <i>Medical Clinics of North America</i> . W.B. Saunders; 2020; p. 95–108.										
Globirška A, Boonpiyathad T, Satitsuksanoa P, Kleuskens M, van de Veen W, Sokolowska M, et al. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: Diverse mechanisms of immune tolerance to allergens [Internet]. Vol. 121, <i>Annals of Allergy, Asthma and Immunology</i> . American College of Allergy, Asthma and Immunology; 2018. p. 306–12.										
Pfaar O, Lou H, Zhang Y, Klimek L, Zhang L. Recent developments and highlights in allergen immunotherapy. Vol. 73, <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> . Blackwell Publishing Ltd; 2018. p. 2274–89.										
Bousquet J, Pfaar O, Togias A, Schünemann HJ, Ansotegui I, Papadopoulos NG, et al. 2019 ARIA Care pathways for allergen immunotherapy [Internet]. Vol. 74, <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> . Blackwell Publishing Ltd; 2019; p. 2087–102.										
Pfaar O, Alvaro M, Cardona V, Hamelmann E, Mbsges R, Kleine-Tebbe J. Clinical trials in allergen immunotherapy: current concepts and future needs [Internet]. Vol. 73, <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> . Blackwell Publishing Ltd; 2018; p. 1775–83.										
Oktemer T, Altintoprak N, Muluk NB, Senturk M, Kar M, Bafaqeh SA, et al. Clinical efficacy of immunotherapy in allergic rhinitis [Internet]. Vol. 30, <i>American Journal of Rhinology and Allergy</i> . OceanSide Publications Inc.; 2016; p. 54–7.										
Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, Ansotegui IJ, Durham SR, Gerth van Wijk R, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. <i>Allergy Eur J Allergy Clin Immunol</i> [Internet]. 2018 Apr; 73(4):765–98.										
Dhimi S, Kakourou A, Asamoah F, Agache I, Lau S, Jutel M, et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: A systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 72, <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> . Blackwell Publishing Ltd; 2017; p. 1825–48.										
Cardona V, Luengo O, Labrador-Horrillo M. Immunotherapy in allergic rhinitis and lower airway outcomes [Internet]. Vol. 72, <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> . Blackwell Publishing Ltd; 2017; p. 35–42.										
Hanci D, Şahin E, Muluk NB, Cingi C. Immunotherapy in all aspects [Internet]. Vol. 273, <i>European Archives of Oto-Rhino-Laryngology</i> . Springer Verlag; 2016; p. 1347–55.										
Roxbury CR, Lin SY. Efficacy and Safety of Subcutaneous and Sublingual Immunotherapy for Allergic Rhinoconjunctivitis and Asthma [Internet]. Vol. 50, <i>Otolaryngologic Clinics of North America</i> . W.B. Saunders; 2017; p. 1111–9.										
Cox LS, Sanchez-Borges M, Lockey RF. World Allergy Organization Systemic Allergic Reaction Grading System: Is a Modification Needed? <i>J Allergy Clin Immunol Pract</i> [Internet]. 2017 Jan 1; 5(1):58-62.e5.										
Agache I, Lau S, Akdis CA, Smolinska S, Bonini M, Cavkaytar O, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite-driven allergic asthma. <i>Allergy Eur J Allergy Clin Immunol</i> [Internet]. 2019 May 1; 74(5):855–73.										
Tabar Purroy AI, Núñez Acevedo B, Beitia Mazuecos JM, Fernández Ibáñez E, Garde Garde J, Hernández Fernández de Rojas D, et al. Quality standards for allergen immunotherapy clinics in Spain: Consensus document. <i>J Investig Allergol Clin Immunol</i> [Internet]. 2019; 29(4):272–9.										
Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W, et al. International consensus on allergy immunotherapy [Internet]. Vol. 136, <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> . Mosby Inc.; 2015; p. 556–68.										
SEAIC F. Guía de Práctica Clínica (GPC): Guía de Actuación en Anafilaxia 2016 - GuíaSalud [Internet]. Página Web de la Sociedad SEAIC. 2016										
	A		B				C		D	
Grado de recomendación										

#### V.PROCESO DE VALIDACIÓN:

Se presentará el protocolo asistencial ante el Servicio de Alergología del Hospital General Universitario de Castellón. De esta manera, se realizará una revisión del mismo y se llevarán a cabo las modificaciones que consideren. Los especialistas del servicio serán los encargados de aprobar el protocolo, ya que ellos serán sus usuarios.

#### VI.INDEPENDENCIA EDITORIAL Y CONFLICTO DE INTERESES:

Este trabajo es editorialmente independiente de cualquier entidad financiera y se ha llevado a cabo sin ningún tipo de financiación externa. La autora declara no tener ningún conflicto de intereses, habiendo formulado las recomendaciones de forma imparcial.

## **4. PROTOCOLO**

### **I. ALGORITMO DE USO DE LA ITA:**

#### **A. Proceso de prescripción y dispensación:**

El médico encargado de prescribir la Inmunoterapia con alérgenos, como tratamiento del asma o la rinitis alérgica, es el especialista en Alergología, responsable del paciente, perteneciente al Servicio de Alergia del Hospital General Universitario de Castellón.

La dispensación del fármaco se realiza en la oficina de Farmacia que desee el paciente. Una vez recogida por el paciente, en la farmacia de su elección, el paciente contacta con el equipo de enfermería, de la Unidad de Inmunoterapia de la Sección de Alergia del HGUCS, para la administración de la primera dosis. Posteriormente, el paciente se administrará la ITA en su domicilio, en el caso de la ITA sublingual, o en su centro sanitario de primaria en caso de la ITA parenteral.

El seguimiento de posibles efectos secundarios, surgidos a raíz de la administración de la ITA, será llevado a cabo por la Unidad de Inmunoterapia del Servicio de Alergología del Hospital General Universitario de Castellón, ya que se encuentra especializada en este procedimiento.

Dicha Unidad se encuentra en Hospital General Universitario de Castellón, Sección de Alergia, Consultas Externas, Consulta Nº 24.

#### **B. Posología y forma de administración:**

Se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis de inicio, que depende de cada uno de los productos de Inmunoterapia, de tal manera que no se puede generalizar. Lo que sí es igual para todas es que durante la fase de iniciación se administran dosis progresivamente mayores hasta alcanzar la dosis máxima, la cual viene recomendada por el fabricante y va a estar indicada en el interior de cada caja. Una vez alcanzada la dosis máxima, sugerida en la ficha técnica del producto, ésta será la que se utilice durante la fase de mantenimiento, siempre con la condición de que sea bien tolerada por el paciente. Habitualmente, en el caso de la ITA subcutánea, los volúmenes a administrar oscilan entre 0,5 ml a 1ml (35).

La dosis empleada en la vía sublingual es de 50 a 100 veces la administrada por vía subcutánea (10).

La SCIT se administra, habitualmente, mediante inyección subcutánea en el tercio medio de la parte posterior del brazo (el lugar para la inyección óptimo se sitúa encima del codo a una distancia equivalente al ancho de una mano en la parte posterior del brazo), pudiendo estar el brazo en jarra, hacia atrás o a lo largo del cuerpo y asegurándose de que no se administra intravascularmente, mediante una aspiración cuidadosa

previa a la inyección (33,35). En este tipo de vía existen distintos periodos establecidos para administrar la terapia, para explicarlo dividiremos las dosis según si son de inicio o de mantenimiento (35, 42):

- Inicio:

- Convencionales (3-4 meses): se realizan inyecciones de dosis crecientes hasta que se consigue la dosis óptima de mantenimiento. Se empieza administrándola semanalmente, llegando normalmente a la dosis máxima en 12-15 semanas.
- Rápidas o Rush (1-3 días): se administran varias dosis el primer día, con intervalos de 30 minutos entre ellas, de esta manera alcanzas la dosis de mantenimiento desde el primer momento.
- Agrupadas o Clúster (2-4 semanas): agrupan varias dosis en un mismo día con intervalos de 30 minutos en sesiones semanales, hasta que se alcanza la dosis de mantenimiento.

- Mantenimiento:

- Perenne: la ITA se administra una vez al mes durante todo el año, durante 3-5 años en total.
- Prestacionales: la ITA se administra antes del periodo polínico y se suspenderá antes del inicio del mismo. Se administra una vez al mes, cada 15 días o semanalmente, en general entre 6-7 dosis, durante un periodo de 3 a 5 años.
- Pre-coestacionales: la ITA se administra 4 meses antes de la estación polínica y se mantiene durante dicha estación, suspendiéndola cuando finaliza ésta. Se administra una vez al mes, cada 15 días o semanalmente, en general entre 6-7 dosis, durante 3-5 años.

La dispensación de la SLIT consiste en una solución, que se presenta en un frasco con cuentagotas para su administración, o bien en forma de comprimidos para su aplicación sublingual (33). En esta vía durante la fase de iniciación, el tratamiento es diario, mientras que en la fase de mantenimiento puede ser diaria, a días alternos o 3-5 veces a la semana (10).

En la forma en gotas debe tomarse la dosis correspondiente aplicándola directamente debajo de la lengua, se mantiene durante 2 minutos y posteriormente se traga o escupe, según pauta; siempre a la misma hora (preferiblemente por la mañana), no debe mezclarse con comida y no se debe ingerir líquidos o alimentos al menos en los 15 minutos posteriores (35).

En cambio los comprimidos deberán dejarse debajo de la lengua, disolviéndose durante unos segundos, evitando tragárselos antes de que pase el primer minuto, y posteriormente se deberá esperar 5 minutos hasta tomar algo (35). En los últimos años se ha desarrollado diversos productos de ITA sublingual en la forma de tabletas liofilizadas que escapan a la clasificación de vacunas individualizadas, y por ello han tenido que seguir todos los procesos exigibles a cualquier fármaco biológico. Estas tabletas, en la actualidad, únicamente tienen indicación en los casos de alergia a ácaros y pólenes de gramíneas (45).

En el caso de la ITA subcutánea, siempre debe ser administrada en el centro sanitario por un profesional de enfermería especializado y posteriormente esperar 30 minutos en observación por si apareciese alguna reacción indeseada. En la ITA sublingual, tan solo la primera dosis se administrara como en el caso de la SCIT, el resto de dosis podrán ser tomadas en el domicilio del paciente, y en caso de suceder alguna reacción adversa, acudir de inmediato al centro sanitario. (10,33)

#### C. Duración del tratamiento:

La duración de la Inmunoterapia con alérgenos, independientemente de la vía que se emplee, aún no tiene un periodo concreto establecido, pero se considera como adecuado el rango de entre 3 y 5 años para poder ver efectos duraderos en el tiempo que mejoren la clínica de los pacientes (1, 42). De hecho, con la administración de ITA durante 3-4 años, ya sea subcutánea o sublingual, se observa una reducción de los síntomas a largo plazo, al menos de 2-3 años tras su retirada (33).

#### D. Primera visita:

Durante la primera visita con el paciente se realizará una adecuada anamnesis y exploración física, tal y cómo se explica en el punto 1 de este documento. Además se realizarán las pruebas cutáneas y la determinación de IgE **específica** en suero, también indicadas en el punto 1, ya que se necesitan ambas pruebas positivas para poder demostrar que se trata de una sensibilidad específica y que los síntomas se correlacionan con la exposición al (los) alérgeno (s) seleccionados para el tratamiento.

Una vez se haya asumido que el paciente presenta un buen diagnóstico de asma o rinitis alérgica, pasaremos a comprobar que el paciente no presenta ninguna de las contraindicaciones a dicha terapia, que cumplió el tratamiento anterior correctamente y que es un buen candidato para ser tratado con ITA. Con todo ello, propondremos al paciente el tratamiento basado en la Inmunoterapia con alérgenos y decidiremos qué vía se va a emplear.

En esta primera visita también le pediremos al paciente que rellene los cuestionarios ACT, RCAT, AQLQ y RQLQ (según corresponda) para poder registrar las puntuaciones y saber cuál es el punto de partida del que

se empieza, e ir realizando una buena monitorización de la eficacia del tratamiento en las visitas posteriores, viendo cómo evoluciona el control de los síntomas.

Habrá que explicarle también en qué consiste el tratamiento, cómo va a administrarse y todas las posibles reacciones adversas que pueden ocurrir, pues el paciente deberá firmar el Consentimiento Informado (Anexo 3), sin él no podremos empezar a administrar la ITA. Se le dará la Cartilla de Seguimiento (Anexo 4) y se le indicará cómo ha de rellenarla y que ha de traerla a todas las visitas, pues contribuye a tener un buen seguimiento del proceso. Por último, se le entregará el Tríptico Informativo para los pacientes (Anexo 5), por si en algún momento le surgen dudas, pueda tener información verificada y real del proceso al que va a someterse.

#### E. Seguimiento:

Desgraciadamente, hasta la fecha no existe un candidato genético o serológico disponible para asesorar la **eficacia** de la ITA en un paciente en concreto, pero afortunadamente, existen múltiples estrategias en investigación en la actualidad, aunque aún no se han desarrollado lo suficiente como para poder usarlos en la práctica clínica (40, 41).

Se han estado estudiando 6 posibles biomarcadores, pero que tienen una serie de limitaciones que no permiten utilizarlos actualmente (43):

- IgE: a pesar de ser una técnica barata y accesible, presenta el inconveniente de su escasa correlación clínica con la eficacia del tratamiento.
- IgG subclases: el fracaso en la inducción de IgG en suero puede reflejar un cumplimiento inadecuado del tratamiento, por lo que se considera más como un marcador de adherencia al tratamiento que como eficacia del mismo.
- Capacidad sérica de la inhibición de la IgE: es muy laborioso y necesita material especializado, además de que tampoco ha demostrado una correlación con la eficacia de la inmunoterapia.
- Activación de basófilos: realizado en ensayos in vitro, por lo que es difícil de optimizar y estandarizar.
- Citoquinas y quimiocinas: baja sensibilidad en suero, y son técnicas costosas con alta variabilidad.
- Biomarcadores celulares: es un proceso muy laborioso, además de no haber unas definiciones y evaluación estandarizadas de muchos de los tipos de células.

Por lo que en la práctica clínica podemos usar parámetros clínicos como las escalas de calidad de vida o control de los síntomas existentes, si se ha necesitado medicación de rescate, si ha habido necesidad de acudir a Urgencias por mal control de la enfermedad, el número de exacerbaciones, la reducción de la necesidad de medicación de control y parámetros más objetivos como la medición de la función pulmonar (42).

En cuanto a las escalas, emplearemos las escalas ACT, AQLQ, RCAT y RQLQ, ya que tienen en cuenta parámetros que miden el control de los síntomas o si estos han empeorado y la terapia no está siendo efectiva, además de la calidad de vida de los pacientes (23, 31, 34). Pero sobre todo, por el hecho de que son escalas validadas y estandarizadas, y están aceptadas para uso internacional.

Se propone realizar una visita, máximo, cada **6-12 meses** (35) para valorar la eficacia del tratamiento en el paciente, cuando ya se encuentre en fase de mantenimiento de la SCIT o en el caso de la SLIT.

En las visitas de seguimiento se evaluará y monitorizará la respuesta del paciente mediante una completa anamnesis y exploración física, adecuada a la patología del paciente, se le interrogará por los síntomas que haya podido experimentar y si ha necesitado medicación adicional para controlar los síntomas de la enfermedad. Además en los pacientes con asma se realizarán, periódicamente, espirometrías para conocer la función pulmonar (42).

Mientras que para el seguimiento de la **seguridad** de la terapia utilizaremos unos parámetros distintos. En este caso, interrogaremos al paciente sobre las veces que ha necesitado atención médica a causa del tratamiento, si ha necesitado acudir a Urgencias por haber sufrido alguna reacción adversa, si ha precisado de la toma de fármacos para controlar efectos secundarios y si ha tenido malestar o algún síntoma que le haya producido preocupación o inquietud (42).

Es necesario cerciorarse siempre de que todo lo que nos comente el paciente sea producto de la aplicación de la Inmunoterapia con alérgenos y no por causas distintas al tratamiento. Para ello, podemos solicitarle los informes médicos o leer la historia clínica del mismo para obtener información sobre los episodios sufridos, así como revisar su cartilla de seguimiento y asegurarnos de que está bien cumplimentada.

En ambas vías de administración, durante la aplicación de la primera dosis, al ser realizada en la Unidad de Inmunoterapia de la Sección de Alergia del HGUCS, se revisará que no ocurra nada fuera de la normalidad; mientras que en las siguientes administraciones dependerá de la vía empleada:

- En el caso de la **SCIT**, como el paciente debe administrársela en un centro sanitario y esperar 30 minutos tras su aplicación, la seguridad de la terapia será revisada en cada inyección por parte del personal del centro sanitario que él mismo haya seleccionado, y en caso de que haya alguna reacción será tratada por ellos o remitida al HGUCS y siempre deberán informar de lo sucedido a la Unidad de Inmunoterapia.

- Si se emplea la **SLIT**, el paciente habrá sido formado para saber cómo tomarla y deberá reconocer si algo raro está sucediendo, para así acudir a un centro sanitario y ser atendido.

Además de lo anterior, en ambas vías se programarán visitas cada **12/16 semanas** con la Unidad de Inmunoterapia del HGUCS y con el Alergólogo encargado del paciente, para realizar una revisión del proceso y poder evaluar los parámetros, anteriormente mencionados, por si se necesita realizar alguna modificación en el tratamiento.

También se le indicará a los pacientes que las **Urgencias de la Unidad de Inmunoterapia** están a su servicio todos los días y que si algo les preocupa o les sucede, pueden acudir a ellas para ser atendidos. Debe quedarles claro que tienen esta opción y que es importante que acudan en busca de ayuda si surge algún inconveniente relacionado con la ITA.

#### F. Gradación de las reacciones adversas:

Hoy en día no existe un sistema de clasificación universalmente aceptado para clasificar la gravedad de las reacciones alérgicas sistémicas (SAR), incluida la anafilaxia. Existen diferentes sistemas para poder clasificar las, pero vamos a decantarnos por la escala "WAO 2010" por una serie de razones (38):

- La escala **EAACI2006** tiene una serie de inconvenientes como son:
  - Ausencia de síntomas gastrointestinales.
  - Definición tajante de "inicio temprano" en 15 minutos, lo que podría pasar por alto las reacciones graves que no ocurren de forma tan aguda.
  - Falta de precisión de algunos términos como son "sensación de cuerpo extraño" (grado 0), ya que podría interpretarse como " algo inespecífico está sucediendo "(grado 0) o como "edema laríngeo "(grado 3), de manera que no se podría clasificar con exactitud la reacción y podría llevar a errores que confundan a la persona que no ha valorado la reacción y no sabe cuál fue la interpretación del médico encargado.
  - Considera como válido cualquier grado de intensidad de ciertos síntomas para el escalón 1, siendo algo inexacto, pues síntomas como la opresión en el pecho o la disnea serán por motivos más o menos graves según la intensidad que tengan, cosa que podría llevar a una clasificación errónea.
  - No presenta correlación entre el tiempo de aparición y el inicio de la reacción, a pesar de ser la única escala que lo considera un criterio para cambiar el grado de una reacción.

- La gravedad de las reacciones se decide según la opinión del médico, por lo que no siempre van a representar necesariamente su gravedad real, pues es una decisión subjetiva del momento.
  - No existe un grado en el que se tenga en cuenta la muerte del paciente, el último grado de esta clasificación es el 4, el cual habla de “Hipotensión o pérdida de conciencia”, pero no va más allá de estos síntomas, por lo que no se aplica la posibilidad de que el paciente pueda llegar a morir, a pesar de ser algo que puede pasar, aunque es raro, si se diera una reacción adversa grave.
- La escala **AAAAI/ ACAAI** es menos precisa, con unos parámetros menos definidos y claros y tiene una menor correlación entre los datos y las reacciones, ya que en 3 de los 6 grados presenta el término “no aplicable”.
    - Condensa toda la clasificación en tan solo 3 escalones, por lo que junta en un mismo grado reacciones muy diversas y que no deberían ser consideradas de la misma gravedad.
    - Se aplica una forma de clasificación subjetiva, puesto que hay síntomas que aparecen en más de un grado y solo se diferencia según el médico los considere de intensidad moderada o severa, algo que no puede realizarse de forma objetiva y que va a depender mucho de la interpretación de cada uno, pudiendo llevar a confusiones.
    - En su primer escalón no hace alusión a ningún tipo de síntoma gastrointestinal, cosa que es un error, ya que son síntomas muy típicos.
    - Clasifica en su primer escalón reacciones como el edema laríngeo, siendo este un síntoma de gravedad que en el resto de escalas forman parte de los grados 3-4, por lo que no existe correlación con el resto de clasificaciones, siendo ésta una equivocación.
    - Las reacciones no las divide por órganos, con lo que puede llevar a confusión.
    - En su último escalón junta reacciones de extremos muy diferentes como las sibilancias o una pérdida de conciencia, además de que indica que es indiferente el grado de severidad de las mismas, con lo que pone reacciones que pueden darse por motivos livianos y podría llevar a una clasificación errónea.
    - No incluye en ningún escalón la muerte, siendo una reacción posible, aunque rara, por lo que debería aparecer en el último escalón.

- **WAO 2010** es la más exhaustiva y exclusiva, además de tener la mejor correlación con el uso de la epinefrina. Tiene los datos más confiables tanto para la investigación como para la comparación de datos clínicos. En este protocolo utilizaremos la escala de gradación “WAO 2010” con una serie de modificaciones que se llevaron a cabo para que fuera una escala más internacional y no hubieran errores a la hora de clasificar las reacciones, haciéndola aún más precisa (39):

- Grado 0: las modificaciones realizadas no afectan a este escalón, que se mantiene igual y no se emplea en ninguna de las dos escalas.
- Grado 1: se mantienen los mismos síntomas que en la escala original, pero las modificaciones llevan a clasificar las reacciones por órganos específicos, lo que aporta objetividad y que sea más universal. Esta modificación se lleva a cabo en todos los escalones de la clasificación, con el fin de evitar los máximos errores posibles.
- Grado 2: en lugar de emplear las mismas reacciones que en el grado 1 pero con intensidad mayor que en el escalón anterior, cosa poco objetiva, prefiere optar por definir este escalón como síntomas o signos del grado 1, pero que se den en dos órganos o más, de esta manera la clasificación estará más extendida y será más fácil que distintas personas clasifiquen de igual manera la misma reacción.
- Grado 3: el término asma ha sido reemplazado por broncoespasmo que puede resolverse después de aplicar tratamiento. Agrupa las reacciones en 3 órganos: gastrointestinal, vía aérea inferior y calambres uterinos.
- Grado 4: se eliminan las reacciones hipotensión y pérdida de conciencia, las cuales se incluirán en el siguiente escalón, pues tienen mayor gravedad. Se reemplaza el término asma por broncoespasmo severo (p. Ej., No responde o empeora a pesar del tratamiento, a diferencia de en el escalón anterior). Y se clasifican las reacciones en dos órganos, la vía aérea inferior y la vía aérea superior.
- Grado 5: además de la muerte, se incluyen otras reacciones adversas que son consideradas fatales, como un fallo respiratorio, un colapso cardiocirculatorio/hipotensión o una pérdida de conciencia (excluyendo la causa vasovagal), las cuales podrían llevar al fallecimiento del paciente.
- Además, los grados 4 y 5 ya son considerados como Anafilaxia, cosa que en la clasificación original no se indicaba.
- Entrelaza los grados entre sí, ya que en los grados superiores se incluyen y tienen en cuenta los síntomas de los anteriores escalones.

<b>GRADO 1</b>	Síntoma (s) / signo (s) de 1 de los siguientes sistema de órganos:
	Cutáneo: Urticaria y / o eritema-calor y / o prurito, distintos de los localizados en el lugar de la inyección y/o Hormigueo o picazón en los labios o Angioedema (no laríngeo)
	Respiratorio superior: Síntomas nasales (p. Ej., Estornudos, rinorrea, prurito nasal y/o congestión nasal) y/o Aclararse la garganta (picor de garganta) y/o Tos no relacionada con broncoespasmo
	Conjuntiva: Eritema, prurito o lagrimeo
	Otro: Náuseas, Sabor metálico
<b>GRADO 2</b>	Síntoma (s) / signo (s) de 2 o más órganos mencionados en el grado 1
<b>GRADO 3</b>	Vía respiratoria inferior: Broncoespasmo leve, p. Ej., Tos, sibilancias, dificultad para respirar que responde al tratamiento y/o
	Calambres abdominales gastrointestinales y/o vómitos / diarrea
	Otros: calambres uterinos Se incluiría cualquier síntoma (s) / signo (s) del grado 1
<b>GRADO 4 ANAFILAXIA</b>	Vía respiratoria inferior: Broncoespasmo severo, por ejemplo, no responde o empeora a pesar del tratamiento y/o
	Vía aérea superior: Edema laríngeo con estridor Se incluiría cualquier síntoma (s) / signo (s) de los grados 1 o 3
<b>GRADO 5 ANAFILAXIA</b>	Vía respiratoria inferior o superior: Insuficiencia respiratoria y/o
	Colapso cardiovascular / hipotensión y/o pérdida del conocimiento (excluido vasovagal) Se incluiría cualquier síntoma (s) / signo (s) de los grados 1, 3 o 4

Tomada de Cox LS, Sanchez-Borges M, Lockey RF. World Allergy Organization Systemic Allergic Reaction Grading System: Is a Modification Needed?. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(1):58-62.e5. doi:10.1016/j.jaip.2016.11.009

#### G. Minimizar efectos adversos en SCIT y SLIT:

Para conseguir minimizar la posibilidad de que se produzca alguna reacción adversa no deseada, podemos seguir las siguientes pautas en la administración del tratamiento (35, 36, 37, 42):

- SCIT:

- 1) La administración de la inyección debe de ser realizada por profesionales expertos en el proceso y en un lugar preparado para ello.
- 2) Comprobar que el extracto es el que corresponde (revisar el nombre del enfermo y la fecha de elaboración). Vincular el paciente correcto (2 identificadores, incluido el nombre y la fecha de nacimiento), con los viales correctos.
- 3) Preguntar cómo le sentó la dosis anterior y hace cuánto tiempo que se le administró. Confirmarlo con la cartilla de seguimiento que ha de traer el paciente cumplimentada.

- 4) Revisar los registros de inyecciones para asegurarse de que se administre la dosis correcta. Si existe alguna duda, se debe remitir al paciente al Servicio de Alergología para reajustar la dosis. El personal sanitario debe de estar muy atento a los detalles y tener distracciones mínimas para evitar errores.
- 5) Revisar que el extracto está en buen estado (aspecto del líquido, fecha de caducidad, existencia de restos, color, etc.).
- 6) Valorar la situación clínica actual del paciente para estar seguros de que se le puede poner el tratamiento y no presenta ninguna contraindicación en el momento (presencia de infecciones respiratorias, fiebre, cambios recientes en la medicación...).
- 7) Cumplimentar la cartilla de seguimiento con todos los datos de la administración realizada para poder comprobarla en las siguientes visitas.
- 8) Hacer que el paciente espere en observación durante 30 minutos post-inyección.
- 9) No retrasar la inyección de adrenalina si es necesaria.

- SLIT:

- 1) Administrar la primera dosis en el centro de sanitario, bajo supervisión y con un periodo de observación no inferior a 30 minutos.
- 2) Instruir cuidadosamente a los pacientes sobre el uso de la SLIT para evitar una sobredosis accidental y para manejar adecuadamente los efectos secundarios.
- 3) Formar a los pacientes para que sepan cumplimentar la cartilla de seguimiento con todos los datos de la administración realizada para poder comprobarla en las siguientes visitas.

#### H. Manejo de los efectos adversos (32, 33, 35, 37, 46):

Según la vía que se emplee habrá unos posibles efectos u otros:

- Vía sublingual: pueden producirse reacciones locales, gastrointestinales o sistémicas.
  - En caso de desarrollar una reacción **local**, si desaparece en menos de 3 días, se continuará con el tratamiento. Pero si no desaparece se tratará con antihistamínicos hasta que desaparezca, en caso de no desaparecer, cambiaremos la frecuencia de administración, usando dosis más espaciadas. Si tampoco desaparece, se reducirá la dosis y si aún así persiste la reacción, se interrumpirá el tratamiento.
  - Como ya se ha comentado, las reacciones del tracto **gastrointestinal** inferior se consideran reacciones locales, a menos que se produzcan con otras manifestaciones sistémicas, en cuyo caso se clasifican como reacciones sistémicas. En este tipo de reacciones, se opta por administrar la ITA debajo de la lengua, mantenerla durante 2 minutos y posteriormente escupirla. Si no desaparece la reacción, habrá que seguir los mismos pasos que en las reacciones locales.
  - Si aparecen reacciones **sistémicas**, actuaremos dependiendo del grado de severidad de las mismas; si son de grado I o II, se tratarán igual que las reacciones locales, pero si son de grado III, IV o V, deberemos suspender el tratamiento y buscar una solución alternativa para tratar la condición del paciente.
  
- Vía subcutánea: podemos tener reacciones locales o sistémicas.
  - Dentro de las reacciones **locales** puede producirse enrojecimiento, prurito e hinchazón local en el lugar de la inyección, que se consideran normales. Hablaremos de reacción local como tal, cuando aparezca induración también, no obstante, si ésta tiene un diámetro mayor de menos de 5 cm no precisará tratamiento y se continuará con la misma pauta. En el caso de que el diámetro mayor sea de más de 5 cm, pasaremos a usar las siguientes medidas:
    - (1) Aplicar frío local.
    - (2) Tomar antihistamínicos orales, puede ser el mismo que se toma para su enfermedad alérgica. Para evitar que se produzcan reacciones locales repetidas, que puedan causar preocupación en el paciente, y se ponga en riesgo la adherencia, es conveniente administrar antihistamínicos antes de cada dosis y dos días después de ella, hasta comprobar que existe una buena tolerancia por parte del paciente.

- (3) Administrar corticoides orales, se puede pautar un ciclo corto de tres días si la reacción es muy intensa.
  - (4) Remitir a la unidad de alergia, para ajustar la dosis de la ITA y continuar con el tratamiento.
  - (5) No se deben de utilizar cremas ni pomadas en la zona.
  - (6) Con el objetivo de seguir empleando la misma dosis de ITA, se puede optar por dividir la dosis en ambos brazos.
  - (7) En el caso de que sigan apareciendo induraciones durante más de un mes en el lugar de la inyección, se remitirá al paciente a la Unidad de alergia y se considerará la posibilidad de interrupción de la ITA.
  - (8) A pesar de todo ello, hay que tener muy claro que **las Reacciones Locales NO predisponen a Reacciones Sistémicas.**
- Si se producen reacciones **sistémicas**, estas deben de ser tratadas de inmediato, ya que pueden comprometer la salud del paciente y tener consecuencias graves en él. Que una reacción sistémica acabe con la muerte del paciente, algo muy poco común, suele ocurrir a causa de un retraso en la administración de epinefrina, complicaciones respiratorias graves o complicaciones cardiovasculares, por lo que se tienen que tener muy claros los pasos a seguir si sucediera una anafilaxis:
- (1) Administración de **adrenalina** (en dilución 1: 1000) en dosis de 0,3 a 0,5 ml en adultos, puede repetirse cada 5 minutos para reacciones graves que no responden a la dosis inicial y debe administrarse por vía intramuscular (IM), ya que los niveles plasmáticos alcanzan niveles más altos de forma más rápida.
  - (2) Simultáneamente con la administración de adrenalina IM, hay que controlar los **signos vitales** (FC, TA, SatO<sub>2</sub>, diuresis), coger **accesos venosos** de calibre grueso y administrar **oxígeno** a flujo de 4 a 8 l/min , además de colocar al paciente en **decúbito supino** con las extremidades inferiores elevadas para ayudar a aumentar el flujo sanguíneo al corazón y al cerebro (a menos que los vómitos lo impidan, entonces se colocará en decúbito lateral), pero si presenta dificultad respiratoria, se empleará la posición semisentada (con el cabecero elevado).
  - (3) Iniciar **sueroterapia**, rápida infusión de 1-2L/h de suero fisiológico (SSF).

- (4) Los tratamientos de apoyo de segunda línea incluyen:
- (a) Administración de **antihistamínicos H1 y H2** para aliviar los síntomas cutáneos (picazón, urticaria, enrojecimiento) y gastrointestinales.
  - (b) Administración de **β-agonistas** inhalados para aliviar los broncoespasmo.
  - (c) El **glucagón** puede ser administrado a pacientes que toman β-bloqueantes para superar la resistencia a la adrenalina (1-2 mg IV/IM en bolo a administrar en 5 minutos; 20-30 µg/kg, máximo 1 mg). Esto es debido a que los pacientes que utilizan β-bloqueantes puede que no respondan completamente a la adrenalina, en ese caso administraremos glucagón por vía intravenosa, ya que tiene efectos ionotrópicos, cronotrópicos y vasoactivos independientes de los receptores beta y provocan la liberación de catecolamina endógena.
  - (d) Los esteroides son de utilidad en el tratamiento de los síntomas tardíos, **Hidrocortisona** (200-1000 mg) o dosis equivalentes de **Metilprednisolona** (2mg/kg/día). Se administrarán por vía intravenosa en casos graves.
  - (e) Si el paciente presenta hipotensión refractaria, hay que administrar **Dopamina** (2 ampollas, 200mg, en 100ml de SG 5%) o **Noradrenalina** (2 ampollas, 10mg, en 100ml de SG 5%, comenzar con dosis de 5ml/h e ir subiendo de 5 en 5 según respuesta).
  - (f) Si existe bradicardia prolongada, se administrará **Atropina** (0,5-1 mg en bolo, hasta 3 mg).
- (5) En caso de no mejoría hay que valorar la remisión del paciente a la **UCI**.
- (6) Después de una reacción sistémica, siempre hay que remitir al paciente a **Alergología**.

## I. Interrupción del tratamiento (35):

Se deberá proceder a la interrupción en la administración de la ITA si ocurre alguno de los siguientes sucesos:

- Infección de vías altas con fiebre, ya que hay que esperar 24 horas sin fiebre.
- Si el paciente está tomando antibiótico, sólo se le podrá vacunar si el proceso infeccioso se ha resuelto.
- Si el paciente ha sufrido una crisis asmática, deberá de esperar 24 horas a estar sin broncodilatadores.
- Existencia de afección cutánea severa o presencia de enfermedades graves intercurrentes.
- Que el proceso alérgico se haya agravado y se encuentre inestable.
- Si surgen nódulos de manera persistente, interrumpir el tratamiento y remitir a la Unidad de Alergia.
- Numerosas reacciones adversas debidas a la ITA.

## II. UNIDADES DE INMUNOTERAPIA (45):

El éxito de la ITA se asocia a diversos factores como la correcta selección del candidato, la mejor selección del extracto y una correcta administración y seguimiento del paciente. Para conseguir los objetivos terapéuticos es imprescindible que la inmunoterapia se administre de forma controlada y monitorizada por personal experto en su manejo. Las Unidades de Inmunoterapia pretenden cumplir estos requisitos necesarios para un tratamiento prolongado de administración en centros sanitarios o, en el caso de la inmunoterapia sublingual, en el domicilio del paciente. Por lo que deben de estar equipadas y organizadas para garantizar la seguridad del paciente con el fin de prevenir riesgos y tratar adecuadamente las reacciones adversas que puedan surgir.

El objetivo que se tiene es definir unas recomendaciones mínimas que permitan establecer criterios de actuación y garantizar la seguridad en la administración del tratamiento, y definir una serie de estándares de calidad de alta complejidad para las Unidades de Inmunoterapia, para garantizar una calidad asistencial óptima, promover la investigación en inmunoterapia y establecer un modelo de mejora continua en todas las Unidades, lo que permita acreditarlas con un sello de excelencia. De manera, que aquellas Unidades que deseen obtener la acreditación deberán cumplir con los criterios expuestos en el Anexo 13.

## 5. ANEXOS

### ANEXO1. EJEMPLOS LECTURA CRÍTICA DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA

Lectura crítica de Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis mediante el instrumento **PRISMA**

Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000100. doi:10.1371/journal.pmed.1000100

Dhami S, Kakourou A, Asamoah F, et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: A systematic review and meta-analysis. <i>Allergy.</i> 2017;72:1825– 1848			
SECCIÓN / TEMA		ÍTEM	PRESENTE EN PÁGINA
<b>TÍTULO</b>		1	1825
<b>RESUMEN ESTRUCTURADO</b>		2	1826
<b>INTRODUCCIÓN</b>	Justificación y Objetivos	3 / 4	1826, 1827 / 1827
<b>MÉTODOS</b>	Protocolo y registro	5	1828
	Criterios de elegibilidad	6	1827
	Fuentes de información	7	1827
	Búsqueda	8	1827
	Sección de los estudios	9	1827
	Proceso recopilación datos	10	1827
	Lista de datos	11	NO
	Riesgo de sesgo de los estudios individuales	12	1827
	Medidas de resumen	13	NO
	Síntesis de resultados	14	1827
	Riesgo sesgo entre los estudios	15	1827
	Análisis adicionales	16	1827
<b>RESULTADOS</b>	Selección de estudios	17	1828
	Características estudios	18	1829 - 1836
	Riesgo de sesgo de los estudios	19	1826, 1836, 1838, 1840
	Resultados estudios individuales	20	1836 - 1842
	Síntesis de resultados	21	1836, 1837, 1838
	Riesgo sesgo entre los estudios	22	1826, 1836, 1838, 1840
	Análisis adicionales	23	1842, 1843
<b>DISCUSIÓN</b>	Resumen de la evidencia	24	1843, 1844
	Limitaciones	25	1843
	Conclusiones	26	1844
<b>FINANCIACIÓN</b>		27	1844

Lectura crítica de Guías de Práctica Clínica mediante el instrumento **AGREE II**

Brouwers, Melissa. Browman, GP. Burgers, J. INSTRUMENTO AGREE II. Instrumento para la evaluación de Guías de práctica clínica. (2009). Available from: <http://www.guiasalud.es>.

Agache J, Lau S, Akdis CA, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite-driven allergic asthma. <i>Allergy</i> . 2019;74:855-873.																						
DOMINIO 1 Alcance y objetivo			DOMINIO 2 Participación de los implicados			DOMINIO 3 Rigor de la elaboración					DOMINIO 4 Claridad de Presentación		DOMINIO 5 Aplicabilidad		DOMINIO 6 Independencia Editorial							
IT1	IT2	IT3	IT4	IT5	IT6	IT7	IT8	IT9	IT10	IT11	IT12	IT13	IT14	IT15	IT16	IT17	IT18	IT19	IT20	IT21	IT22	IT23
7	6	6	5	3	6	7	6	5	7	7	7	6	7	7	6	7	6	3	5	2	7	7
89 %			61 %			92 %					89 %		94 %		72 %							
Puntuación Estandarizada																						
<b>EVALUACIÓN GLOBAL DE LA GUÍA</b>		<b>6, SÍ LA RECOMENDARÍA</b>																				

## ANEXO 2. ESCALAS CEBM

Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Tratamiento, prevención, etiología y daño	Pronóstico e historia natural	Diagnóstico	Estudios económicos
<b>A</b>	<b>1a</b>	RS con homogeneidad de EC controlados con asignación aleatoria	RS de estudios de cohortes, con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables, en la misma dirección y validados en diferentes poblaciones	RS de estudios diagnósticos de nivel 1 (alta calidad), con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección y en diferentes centros clínicos	RS con homogeneidad de estudios económicos de nivel 1
	<b>1b</b>	EC individual con intervalo de confianza estrecho	Estudios de cohortes individuales con un seguimiento mayor al 80% de la cohorte y validados en una sola población	Estudios de cohortes que validen la calidad de una prueba específica, con estándar de referencia adecuado (independientes de la prueba) o a partir de algoritmos de estimación del pronóstico o de categorización del diagnóstico o probado en un centro clínico	Análisis basado en costes o alternativas clínicamente sensibles; RS de la evidencia; e incluyendo análisis de la sensibilidad
	<b>1c</b>	Eficiencia demostrada por la práctica clínica.  Considera cuando algunos pacientes mueren antes de ser evaluados	Resultados a partir de la efectividad y no de su eficacia demostrada a través de un estudio de cohortes. Series de casos todos o ninguno	Pruebas diagnósticas con especificidad tan alta que un resultado positivo confirma el diagnóstico y con sensibilidad tan alta que un resultado negativo descarta el diagnóstico	Análisis absoluto en términos de mayor valor o peor valor
<b>B</b>	<b>2a</b>	RS de estudios de cohortes, con homogeneidad	RS de estudios de cohorte retrospectiva o de grupos controles no tratados de un EC, con homogeneidad	RS de estudios diagnósticos de nivel 2 (mediana calidad) con homogeneidad	RS (con homogeneidad) de estudios económicos con nivel mayor a 2
	<b>2b</b>	Estudio de cohortes individual con seguimiento inferior al 80% (incluye EC de baja calidad)	Estudio de cohorte retrospectiva o seguimiento de controles no tratados en un EC, o GPC no validadas	Estudios exploratorios que, a través de una regresión logística, determinan factores significativos, y validados con estándar de referencia adecuado (independientes de pruebas)	Análisis basados en costes o alternativas clínicamente sensibles; limitado a revisión de la evidencia; e incluyendo un análisis de sensibilidad
	<b>2c</b>	Estudios ecológicos o de resultados en salud	Investigación de resultados en salud		Auditorías o estudios de resultados en salud
	<b>3a</b>	RS de estudios de casos y controles, con homogeneidad		RS con homogeneidad de estudios 3b y de mejor calidad	RS con homogeneidad de estudios 3b y mejores
	<b>3b</b>	Estudios de casos y controles individuales		Comparación enmascarada y objetiva del espectro de un cohorte de pacientes que podría normalmente ser examinado trastorno, pero el estándar de referencia no se aplica a todos los pacientes del estudio. Estudios no consecutivos o sin la aplicación de un estándar de referencia	Estudio no consecutivo de cohorte, o análisis muy limitado de la población basado en pocas alternativas o costes, estimaciones de datos de mala calidad, pero incluyendo análisis de la sensibilidad que incorporan variaciones clínicamente sensibles
<b>C</b>	<b>4</b>	Series de casos, estudios de cohortes, y de casos y controles de baja calidad	Series de casos y estudios de cohortes de pronóstico de poca calidad	Estudios de casos y controles, con escasos o sin estándares de referencia independientes	Estudios sin análisis de sensibilidad
<b>D</b>	<b>5</b>	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en trabajo de investigación juicioso ni en "principios fundamentales"	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en trabajo de investigación juicioso ni en "principios fundamentales"	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en trabajo de investigación juicioso ni en "principios fundamentales"	Opinión de expertos sin evaluación crítica o basada en teoría económica o en "principios fundamentales"

*Adaptada de Mella Sousa M, Zamora Navas P, Mella Laborde M, Ballester Alfaro JJ, Uceda Carrascosa P. Niveles de Evidencia Clínica y Grados de Recomendación; Levels of scientific evidence and degrees of recommendation. Vol. 29, Rev. S. And. Traum. y Ort. 2012.*

### ANEXO 3. CONSENTIMIENTO INFORMADO

Nombre del paciente/representante .....

Diagnóstico del paciente .....

Cumple criterios de Inmunoterapia con Alérgenos    Sí \_\_\_\_\_    NO \_\_\_\_\_

Fecha de Nacimiento .....    Nº SIP .....

La inmunoterapia es, actualmente, la única terapia de la que dispone el alergólogo para tratar de forma específica e individual un proceso alérgico. Esta terapia consiste en la administración de dosis progresivamente crecientes del material alérgico al que el paciente está sensibilizado, con el fin de ir normalizando la respuesta del organismo creando tolerancia al mismo.

Este tratamiento debe administrarse a largo plazo, con el objetivo de lograr la máxima eficacia clínica. No existe una duración exacta establecida, pero suele emplear durante un periodo medio de tres a cinco años. Por tanto, no debe abandonarse por no encontrar mejoría en un periodo de tiempo corto, los resultados no son inmediatos. En el caso de que se le prescriba tratamiento con Inmunoterapia por vía subcutánea, ésta no debe administrarse, en ningún caso, en el domicilio del paciente, debiendo acudir siempre a un centro sanitario especializado para recibirla, ya que en caso de que sucediera alguna reacción adversa, debe de tener capacidad para poder tratarlas. Al administrarse la sustancia a la que es alérgico es posible que se produzcan reacciones que pueden variar en su localización (locales o sistémicas: respiratorias, oculares, cutáneas), intensidad y momento de aparición (pueden aparecer a los pocos minutos de la inyección u horas más tarde tras su administración). La reacción más frecuente es hinchazón local, que es pasajera, no tiene ningún riesgo, y no suele necesitar tratamiento. Las reacciones potencialmente más graves, son poco frecuentes y se suelen producir a los pocos minutos de la administración de la vacuna, por lo que es obligatorio permanecer en observación 30 minutos tras cada dosis para valorar posibles efectos adversos.

Si recibe tratamiento con Inmunoterapia sublingual, sí que se administrará en el domicilio por el bajo riesgo de reacciones adversas graves, interrumpiendo su administración y consultando a su especialista si presenta algún síntoma diferente de los indicados por él. Aunque la primera dosis siempre será administrada en un centro sanitario por un médico especialista y se deberá esperar en observación durante 30 minutos para comprobar que el tratamiento no produce reacciones adversas y puede ser administrada en el domicilio del paciente en las siguientes ocasiones sin riesgos.

**DECLARO:**

Que he sido debidamente informado/a por el/la:

Dr./Dra.....

Nº de colegiado..... sobre la naturaleza y riesgos de la Inmunoterapia con alérgenos.

Estoy satisfecho/a con la información recibida, se me ha permitido formular todas las preguntas que he creído convenientes y han sido aclaradas todas mis dudas, teniendo claro en qué consiste el tratamiento.

En consecuencia, presto voluntariamente mi consentimiento y **AUTORIZO** la administración del tratamiento de Inmunoterapia con alérgenos (vacuna) que me ha sido prescrita, pudiendo, no obstante, revocarlo en cualquier momento. Y, para que así conste, firmo el presente documento, después de haberlo leído, en

....., a..... de ..... de 20.....

Firma del paciente o representante o familiar

Firma del médico

DNI .....

DNI .....

## DENEGACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA ADMINISTRACIÓN DE INMUNOTERAPIA

Nombre del paciente/representante. ....

Nº SIP ..... Fecha de Nacimiento .....

### DECLARO:

Que he sido debidamente informado/a por el/la:

Dr./Dra..... Nº de colegiado .....

Pero **NO AUTORIZO** la administración del tratamiento de Inmunoterapia con alérgenos (vacuna) que me ha sido recomendada, asumiendo la responsabilidad si mi enfermedad empeora a pesar de ello.

....., a..... de ..... de 20.....

Firma del paciente o representante o familiar

Firma del médico

DNI .....

DNI .....



*Adaptado de Asociación de Alergología e Inmunología de la Región de Murcia. Manejo Práctico De La Inmunoterapia Específica. Miralles López JC, Negro Álvarez JM, editors. Murcia: LABORATORIOS STALLERGENES; 2012. 60 p.*

## ANEXO 4. CARTILLA DE SEGUIMIENTO CLÍNICO

### A. Cartilla de seguimiento Inmunoterapia subcutánea:

<b>Registro de las reacciones adversas a la Inmunoterapia</b>	REACCIÓN ADVERSA INMEDIATA	REACCIÓN ADVERSA TARDÍA	INCIDENCIAS

<b>Registro de la Administración</b>	VÍAS	DOSIS (ml)	FECHA (dd/mm/aa)	BRAZO (der/izq)

<b>REGISTRO DEL PACIENTE</b>
PACIENTE:
DIAGNÓSTICO:
VACUNA:
COMPOSICIÓN:
LABORATORIO:
DOSIS DE MANTENIMIENTO RECOMENDADA:
ALERGÓLOGO PRESCRIPTOR:
HOSPITAL/CENTRO MÉDICO:
TELÉFONO DE CONTACTO:



## ¿QUÉ ES?

Es la única terapia que modifica el curso natural de la enfermedad para pacientes con enfermedades alérgicas y que permite mantener el efecto durante un tiempo prolongado.

Es capaz de mejorar o eliminar los síntomas causados por la exposición a los alérgenos responsables de los síntomas del paciente.

Consiste en administrar, mediante una inyección subcutánea o mediante gotas / tabletas por vía oral, dosis crecientes de esa sustancia, a la que llamamos "alérgeno", hasta que el organismo del paciente se acostumbre a él y no le produzca los síntomas alérgicos.



 Hospital General  
Universitari de Castelló



 Hospital General  
Universitari de Castelló

Hospital General Universitario de Castellón

**Avinguda de Benicàssim, 128, 12004**  
Castellón de la Plana

Unidad de Inmunoterapia (Sección Alergia)

Consultas Externas, Consulta nº 24

Cita previa: 964 725 002

## TRÍPTICO INFORMATIVO SOBRE LA INMUNOTERAPIA CON ALÉRGENOS PARA PACIENTES



**UNIDAD DE  
INMUNOTERAPIA**

**SECCIÓN DE ALERGIA**

 Hospital General  
Universitari de Castelló

## ¿CÓMO ACTUAR ANTE UNA REACCIÓN ADVERSA?

### Reacción local:

Aplice frío local, tome antihistamínicos y **NO** aplique pomadas ni cremas en la zona.

### Las Reacciones Locales NO predisponen a Reacciones Sistémicas.

### Reacción sistémica:

Acuda a su centro sanitario para ser atendido.

Si algo le preocupa, acuda a su centro sanitario

Las reacciones adversas tienen una incidencia muy baja en este tipo de terapia (0'1% y 0'2% por dosis administrada en la forma subcutánea y de 0'056% en la forma sublingual), pero en el caso de que sucediera algún efecto indeseado tras una dosis del tratamiento, su médico le habrá indicado los pasos a seguir y qué debe tomar para poder eliminarlos. En caso de necesitarlo, acuda al centro sanitario de su elección, y posteriormente coméntelo con su especialista.

**RECUERDE, LA UNIDAD DE INMUNOTERAPIA DEL HGUCS TIENE ABIERTAS LAS URGENCIAS TODOS LOS DÍAS, NO DUDE EN ACUDIR SI CREE QUE ALGO NO VA BIEN.**

## ¿CÓMO FUNCIONA?

El especialista revisará su historia clínica y le realizará una exploración física según su patología. Una vez se haya asegurado de que tiene un correcto diagnóstico, pasará a comprobar que no presenta ninguna de las contraindicaciones a dicha terapia, así como que ha cumplido correctamente el tratamiento previo. Después de ello, decidirán la vía que se empleará e iniciará el tratamiento, así como pautarán visitas de seguimiento y resolverá sus posibles dudas.

### VÍA SUBCUTÁNEA:

En esta vía, deberá administrarse la primera dosis en la Unidad de Inmunoterapia del HGUCS, esperando posteriormente 30 minutos en observación. El resto de dosis pueden ser administradas en el centro sanitario de su elección, pero siempre deberá esperar media hora tras cada inyección, de esta manera se pueden valorar los posibles efectos secundarios inmediatos.



Induración en el lugar de la inyección.



Prurito o enrojecimiento.

### VÍA ORAL:

Esta vía permite la toma de las distintas dosis en el domicilio del paciente, ya que se tratan de gotas o tabletas; pero al igual que en la vía subcutánea, la primera dosis deberá de ser administrada por el personal sanitario en la Unidad de Inmunoterapia del HGUCS, esperando posteriormente 30 minutos en observación. En el caso de que sufra algún efecto secundario, deberá acudir a su centro sanitario y ser valorado por personal sanitario.



Síntomas gastrointestinales tras la dosis.



Prurito oral tras la toma de la Inmunoterapia.

### DURACIÓN DEL TRATAMIENTO:

Se considera como adecuado el rango de entre **3 y 5 años** para poder ver efectos duraderos en el tiempo que mejoren la clínica de los pacientes, por ello, no notará mejoría inmediatamente, por lo que es muy importante que no deje de tomar el tratamiento y cumpla todas las pautas establecidas por su médico.



Paciente con rinitis.



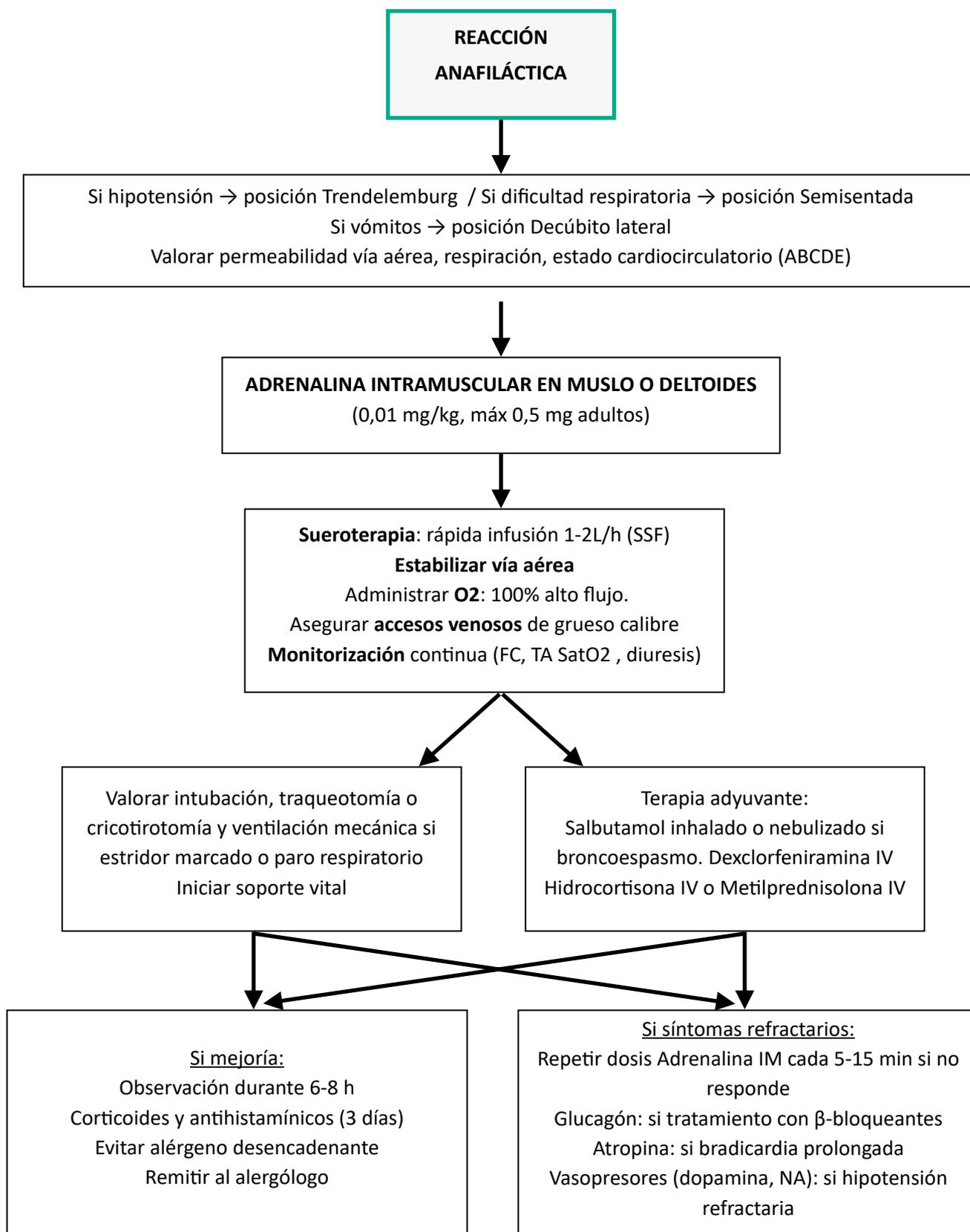
Paciente con asma.

## ANEXO 6. PRINCIPALES RECOMENDACIONES

<b>Objetivos clínicos</b>	Establecer una indicación clara de tratamiento con este tipo de terapia en los pacientes afectos de asma y rinitis alérgica
<b>Recomendaciones y grado de recomendación</b>	La indicación son los pacientes bien diagnosticados de una enfermedad alérgica mediada por IgE, que presentan correlación entre la exposición al alérgeno y la aparición de clínica; y no presentan contraindicaciones a la ITA (9,10) <b>Grado A</b>
<b>Objetivos clínicos</b>	Determinar qué marcadores son los más adecuados para llevar a cabo la monitorización de la respuesta terapéutica de los pacientes tratados con este tratamiento
<b>Recomendaciones y grado de recomendación</b>	Actualmente no se dispone de evidencia al respecto
<b>Objetivos clínicos</b>	Indicar qué posibles reacciones adversas pueden surgir de este tipo de terapias
<b>Recomendaciones y grado de recomendación</b>	Tanto en la SCIT como en la SLIT se pueden dar reacciones adversas locales y sistémicas (10, 32, 33) <b>Grado A</b>
<b>Objetivos clínicos</b>	Conocer cómo tratar las reacciones adversas surgidas de esta terapia
<b>Recomendaciones y grado de recomendación</b>	Diferenciando si se trata de una reacción local o una sistémica existen una serie de pautas a seguir para tratar las reacciones adversas (32, 33, 35, 37) <b>Grado A</b>
<b>Objetivos clínicos</b>	Conocer cómo clasificar las reacciones adversas
<b>Recomendaciones y grado de recomendación</b>	Mediante la escala "WAO 2010" modificada con las mejoras que la hacen más precisa y objetiva (38, 39) <b>Propuesta por autora</b>
<b>Objetivos clínicos</b>	Conseguir un seguimiento óptimo de los pacientes que son sometidos a estos fármacos
<b>Recomendaciones y grado de recomendación</b>	Se debe citar al paciente cada 6-12 meses para valorar la eficacia del tratamiento y cada 3-4 meses para valorar la seguridad del mismo (42) <b>Propuesta por autora</b>
<b>Objetivos clínicos</b>	Saber la duración óptima de este tratamiento
<b>Recomendaciones y grado de recomendación</b>	Se recomienda una duración del tratamiento de entre 3 y 5 años, aunque hay algunas dudas al respecto (1, 33, 42) <b>Grado B</b>
<b>Objetivos clínicos</b>	Conocer los consensos en materia de eficacia y seguridad de las Unidades de Inmunoterapia
<b>Recomendaciones y grado de recomendación</b>	Existen unas recomendaciones mínimas que permitan establecer criterios de actuación y garantizar la seguridad en la administración del tratamiento, y se definen una serie de estándares de calidad de alta complejidad para las Unidades de Inmunoterapia que permitan acreditarlas con un sello de excelencia (45) <b>Grado A</b>



## ANEXO 8. ALGORITMO DE MANEJO DE LA ANAFILAXIA



Adaptado de SEAIC F. Guía de Práctica Clínica (GPC): Guía de Actuación en Anafilaxia 2016 - GuíaSalud [Internet]. Página Web de la Sociedad SEAIC. 2016 [cited 2021 Feb 19]. 68 p. Available from: <https://portal.guiasalud.es/gpc/actuacion-anafilaxia/>

## **ANEXO 9. PROCESO DE IMPLANTACIÓN DEL PROTOCOLO**

Se aplicará el protocolo del tratamiento con Inmunoterapia con alérgenos (ITA) para el asma y la rinitis alérgica en el Hospital General Universitario de Castellón.

Tras haber sido presentado ante el servicio de Alergología, el protocolo se implantaría una vez sea aprobado por el Comité de Calidad del Hospital, y será utilizado en la Unidad de Inmunoterapia de la Sección de Alergia. Será necesaria la coordinación de los especialistas del Servicio de Alergología, así como del personal de enfermería de la Unidad de Inmunoterapia del mismo servicio. Por lo que se tratará detalladamente el contenido del presente protocolo con el personal sanitario del servicio involucrado para coordinar de la mejor manera posible las actuaciones del proceso.

Tanto el protocolo como el algoritmo de manejo de la ITA y las reacciones adversas producidas por ella, serán puestos a disposición de los profesionales sanitarios pertenecientes a dicho servicio del Hospital General Universitario de Castellón.

## **ANEXO 10. PROCESO DE MONITORIZACIÓN Y EVALUACIÓN DEL PROTOCOLO**

Con el fin de monitorizar y evaluar la aplicación práctica clínica diaria del protocolo sobre la seguridad de la Inmunoterapia con alérgenos para el asma y la rinitis alérgica, se registrarán las siguientes variables en una base de datos tipo Excel o similar, en cada visita de seguimiento de los pacientes que están siendo tratados con la ITA:

- Efectos secundarios surgidos después de cada dosis administrada, para ello es recomendable que traigan la cartilla de seguimiento (Anexo 4) cumplimentada y actualizada.
- Necesidad de medicación para controlar los efectos secundarios.
- Número de visitas a Urgencias a raíz de la administración de la ITA.
- Preocupaciones o inseguridades a cerca de las reacciones producidas por el tratamiento.

Con todo esto, se podrá obtener la situación real y objetiva de cada paciente para ofrecerles el mejor tratamiento posible y realizar los cambios que sean oportunos en cada momento, consiguiendo la máxima adherencia al tratamiento y la máxima confianza en el proceso.

## ANEXO 11. PROCESO DE ACTUALIZACIÓN DEL PROTOCOLO

Este protocolo deberá actualizarse con una periodicidad anual o bianual, dado que se trata del único tratamiento capaz de modificar la evolución natural de la enfermedad alérgica y existen escasas publicaciones y consensos sobre la seguridad de la ITA, además de no se conocen aún con precisión los mecanismos inmunológicos subyacentes en la inducción de la tolerancia alérgica, lo que permitiría conocer los biomarcadores necesarios para predecir y monitorizar la respuesta al tratamiento, además de introducir nuevas posibilidades terapéuticas. Por ello se prevé que vayan surgiendo nuevas recomendaciones para optimizar y estandarizar cada vez más dicha terapia.

Con el objetivo de analizar las nuevas publicaciones y la conveniencia de su integración en el protocolo, es recomendable la creación de un equipo de trabajo que se encargue de:

- Evaluar el funcionamiento y los resultados de la aplicación del protocolo.
- Realizar revisiones bibliográficas periódicas de la evidencia actualizada del tema.
- Revisar el nivel de evidencia de las nuevas publicaciones.
- Considerar y decidir de forma consensuada las modificaciones necesarias, basándose en la evidencia actualizada, ya que en caso de que aparezca nueva bibliografía que influya en el protocolo existente, de manera significativa, se actualizará aunque no haya pasado la periodicidad establecida como óptima.

## ANEXO 12. DEFINICIONES

- **AAAIA:** organización cuyos miembros son médicos profesionales que se dedican al avance del conocimiento y la práctica de la alergia, el asma y la inmunología para una atención óptima del paciente. Cuenta con casi 6.800 alergólogos/inmunólogos y profesionales afines de todo el mundo con formación avanzada y experiencia en alergia, asma y otras enfermedades inmunológicas.
- **ACAAAI:** asociación profesional estadounidense de más de 6.000 alergólogos-inmunólogos y profesionales de la salud, que trabajan juntos hacia los objetivos comunes de atención al paciente, educación, defensa e investigación.
- **ACT:** herramienta que proporciona una puntuación numérica para determinar si los síntomas de asma están bien controlados. Consta de 5 ítems, con recordatorio de 4 semanas, que evalúan la frecuencia de la falta de aire y los síntomas generales del asma, el uso de medicamentos de rescate, el efecto del asma en el funcionamiento diario y la autoevaluación general del control del asma. Los ítems tienen una escala de 5 puntos (para los síntomas y las actividades: 1 = todo el tiempo a 5 = nada; para la valoración del control del asma: 1 = no controlado en absoluto a 5 = completamente controlado), yendo los resultados desde 5 (mal control del asma) a 25 (control total del asma), considerándose > 19 como asma bien controlada.
- **Adherencia al tratamiento:** cumplimiento del tratamiento, tomando la medicación conforme la dosificación prescrita y el tiempo indicado por el profesional.
- **Alérgeno:** sustancia con capacidad para provocar una reacción de tipo alérgico.
- **Anafilaxia:** reacción de hipersensibilidad sistémica grave, potencialmente mortal, que se caracteriza por problemas respiratorios, circulatorios u obstructivos de la vía aérea; de aparición rápida que ponen en peligro la vida y, por lo general, aunque no siempre, conllevan cambios asociados en la piel y las mucosas, Se produce después de la exposición a un alérgeno.
- **Anticuerpo:** proteína que forma parte del sistema inmune y se encuentra en la sangre. Su labor es la de reconocer y neutralizar sustancias extrañas para el organismo.
- **AQLQ:** es un Cuestionario de Calidad de Vida en Pacientes con Asma, que consta de 32 ítems divididos en Síntomas (12); Limitación de actividad (11); Función emocional (5); Estímulo ambiental (4), cada uno de los cuáles se puntúa hasta 7 puntos (7 = no tiene ningún impedimento / 1 = tiene un impedimento grave), siendo las más altas las que indican una mejor calidad de vida.
- **Basófilo:** célula que pertenece al sistema inmunitario, formada en la médula ósea, con pequeñas partículas que contienen enzimas que se liberan durante las reacciones alérgicas y el asma, y facilitan la puesta en marcha del proceso inflamatorio.

- **Biomarcador:** característica que se mide y evalúa, objetivamente, como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patogénicos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica.
- **Citoquina:** proteína, de pequeño tamaño, encargada de controlar el crecimiento y la actividad de otras células del sistema inmunitario y de las células sanguíneas. Se encarga de enviar una señal al sistema inmunitario para que cumpla con su función, una vez es liberada.
- **EAACI:** organización sin ánimo de lucro que agrupa a médicos, investigadores y profesionales de la salud en el campo de la alergia y la inmunología clínica. Fundada en 1956 y formada por más de 50 sociedades nacionales de alergia.
- **Hiperreactividad bronquial:** respuesta exagerada de la mucosa bronquial y culpable de que se produzca un broncoespasmo (obstrucción de la vía aérea).
- **Hipersensibilidad tipo I:** reacción alérgica, mediada por IgE, provocada por reexposición a un tipo específico de antígeno conocido como alérgeno.
- **Induración:** reacción local inmediata tras la inyección de la terapia que consiste en una zona hinchada, elevada y endurecida, donde se ha puesto la vacuna.
- **Metacolina:** agente broncoconstrictor, cuyo principal uso clínico es el diagnóstico de la hiperactividad bronquial característica de los pacientes que presentan asma.
- **Polinsensibilización:** situación de sensibilización (el organismo ha creado IgE contra un alérgeno específico) a dos o más alérgenos a la vez.
- **Prick Test:** pruebas que se realizan en la piel del paciente con el objetivo de identificar sustancias que puedan causarle una reacción alérgica.
- **RCAT:** cuestionario que tiene 6 preguntas sobre síntomas de alergia nasal y de otro tipo que no están relacionados con un resfriado o la gripe y el control de estos síntomas. Para cada pregunta, se les pide a los pacientes que elijan una calificación que describa su condición durante la última semana, desde un rango de 5, que es lo mejor que podría estar la persona, a 1, que es lo peor que podría estar. La puntuación total máxima es 30 y el mínimo un 6. Las puntuaciones de 21 o menos indican rinitis no controlada; una puntuación de 17 o menos sugiere un control deficiente y la derivación a un especialista puede ser apropiada. Finalmente, un cambio de 3 o más puntos de una evaluación RCAT previa indica un cambio clínicamente significativo, ya sea una mejora relevante o un empeoramiento relevante.
- **Reacción local:** respuesta inflamatoria limitada al sitio de contacto.

- **Rinoscopia:** exploración que consiste en un examen del interior de la nariz con un rinoscopio.
- **RQLQ:** cuestionario que mide la calidad de vida de los pacientes con rinitis y consta de 28 ítems (Limitación de actividades (3 "específicas del paciente"), problemas de sueño (3 ítems), síntomas nasales (4 ítems), síntomas oculares (4 ítems), síntomas no nasales/oculares (7 ítems), problemas prácticos (3 ítems) y función emocional (4 ítems)), que pueden puntuarse del 0 (ninguna discapacidad) al 6 (grave). Las puntuaciones más altas reflejan una menor calidad de vida del paciente.
- **Quimiocina:** familia de citocinas cuya función es estimular el movimiento de ciertos tipos de glóbulos blancos y atraerlos a las áreas de inflamación para ayudar al cuerpo a combatir infecciones, afecciones inflamatorias y otras enfermedades.
- **Tableta liofilizada:** forma farmacéutica sólida que tiene como objetivo facilitar la administración de un medicamento, en este caso la Inmunoterapia alérgica, mediante la disolución instantánea del mismo en la cavidad bucal, con la posterior deglución del contenido por vía oral.
- **Tolerancia inmunológica:** disminución relativa en la capacidad de respuesta específica de un antígeno que puede ir acompañada de desviación inmunitaria, anergia de células T y/o apoptosis de células T.
- **Unidad de Inmunoterapia:** es un espacio físico y personal específicamente formado, que se dedica a la administración de las dosis de las vacunas de alergia y el correcto seguimiento de las pautas de vacunación.
- **WAO:** organización internacional, fundada en 1951, cuyos miembros son 103 sociedades regionales y nacionales de alergología e inmunología clínica de todo el mundo.

**ANEXO 13. CRITERIOS DE EXCELENCIA EN UNIDADES DE INMUNOTERAPIA**

Criterios mínimos:

CRITERIOS MÍNIMOS (MC)	MC1	MC2	MC3	MC4	MC5
<b>RECURSOS HUMANOS</b>	1 alergólogo o enfermero con acceso al alergólogo	1 alergólogo o enfermero disponible después de cada administración para aclarar dudas	1 enfermero en caso de no contar con un alergólogo	-	-
<b>ESPACIO FÍSICO</b>	Consulta para poder examinar y evaluar al paciente	Zona para la observación de los pacientes 30 minutos post-tratamiento	Zona de espera para los pacientes (con asientos)	-	-
<b>RECURSOS TÉCNICOS ESPECÍFICOS</b>	Mesa para el médico, lugar donde poder guardar la medicación, nevera si es necesaria, camilla para el paciente	Medicación oral, parenteral e inhalada; y todo lo necesario para administrarla	Dispositivos para monitorizar las constantes vitales	Teléfono o vía de comunicación para poder avisar a Emergencias	-
<b>PROCEDIMIENTOS OPERATIVOS</b>	Protocolo para la administración de la ITA	Protocolo de actuación ante reacciones adversas	Seguimiento del proceso	Coordinación con Atención Primaria	Historial del paciente con informe clínico y registro de las administraciones con incidencias
<b>CUIDADOS</b>	Canal de comunicación (posiblemente a través de informes) que permite la coordinación entre AP y el Servicio	Registro y notificación de reacciones adversas (al menos en el caso de las graves) a las autoridades de farmacovigilancia	-	-	-

Crterios avanzados:

CRITERIOS AVANZADOS (AC)	AC1	AC2	AC3	AC4	AC5	AC6
<b>RECURSOS HUMANOS</b>	1 alergólogo con dedicación no exclusiva a la Unidad de Inmunoterapia	Personal de enfermería capacitado en la administración de extractos	-	-	-	-
<b>ESPACIO FÍSICO</b>	Zona destinada a la preparación de la dosis por el personal de enfermería y al almacenamiento de la ITA	Zona para administrar la ITA a varios pacientes a la vez	Zona para aplicar procedimientos de emergencias en caso de darse una reacción adversa	-	-	-
<b>RECURSOS TÉCNICOS ESPECÍFICOS</b>	Base de datos informatizada de los pacientes que sea accesible para todos los miembros de la Unidad	-	-	-	-	-
<b>SERVICIOS</b>	Capacidad para administrar ITA subcutánea	Capacidad para iniciar ITA sublingual	Proveer formación y explicación a los pacientes con ITA sublingual	Capacidad para administrar cualquier tipo de ITA	-	-
<b>PROCEDIMIENTOS OPERATIVOS</b>	Proveer información oral y escrita de la ITA	Plan de actuación ante reacciones adversas	Seguimiento del proceso	Registro con todas las reacciones adversas	Protocolo de actuación ante Anafilaxia	Adaptar los criterios a los niños si se tratan
<b>CUIDADOS</b>	Clasificación de las reacciones adversas	Documento acordado con Atención Primaria para la administración de ITA	Línea de comunicación para resolución de incidencias	Registro de las incidencias en la historia clínica del paciente	-	-
<b>FORMACIÓN E INVESTIGACIÓN</b>	Organizar sesiones clínicas	Curso básico de RCP/ 2 años en enfermería	Curso básico de RCP/ 2 años el equipo médico	Curso avanzado de RCP/ 5 años el equipo médico		

Crterios especializados:

CRITERIOS ESPECIALIZADOS (SC)	SC1	SC2	SC3	SC4	SC5
<b>RECURSOS HUMANOS</b>	Al menos 2 alergólogos con dedicación no exclusiva a la Unidad de Inmunoterapia	-	-	-	-
<b>ESPACIO FÍSICO</b>	Zona de observación cercana a la zona de administración de uso exclusivo	Zona de cuidados de emergencia con todos los materiales necesarios	-	-	-
<b>RECURSOS TÉCNICOS ESPECÍFICOS</b>	Equipo de monitorización de constantes vitales	Carro de resucitación completo	Posibilidad de utilizar datos de la historia clínica de los pacientes a través de un ordenador	-	-
<b>SERVICIOS</b>	Posibilidad de usar extractos experimentales	Posibilidad de administrar ITA a pacientes de alto riesgo	-	-	-
<b>PROCEDIMIENTOS OPERATIVOS</b>	Seguimiento de la eficacia y la seguridad con parámetros objetivos	Existencia de un plan de actuación que incluya monitorización	Existencia de una lista con las variables específicas que permiten tratar a pacientes de alto riesgo	Posibilidad de utilizar una base de datos con todas las dosis administradas	Existencia de un cuestionario de satisfacción para los pacientes
<b>CUIDADOS</b>	Cuidados a pacientes de alto riesgo	Existencia de un documento con toda la información de la ITA	Respuesta a incidentes relacionados con ITA en un plazo de 48 a 72 horas.	Capacidad para atender a pacientes que no tienen cita previa en la Unidad	-
<b>FORMACIÓN E INVESTIGACIÓN</b>	Formación continuada de todo el personal	Formar parte de una asociación de ITA o participación en un proyecto relacionado en los últimos cinco años	-	-	-
<b>OTROS</b>	Sistemas de auditoría interna para evaluar el registro de reacciones adversas	Miembros vinculados a sociedades científicas	Implementación de un plan de mejora continua	-	-

Adaptadas de Tabar AI, Núñez Acevedo B, Beitia Mazuecos JM, et al. Quality Standards for Allergen Immunotherapy Clinics in Spain: Consensus Document. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2019;29(4):272-279. doi:10.18176/jiaci.0318

## **6. DECLARACIÓN DE INTERESES DE LOS PARTICIPANTES**

Este trabajo es editorialmente independiente de cualquier entidad financiera y se ha llevado a cabo sin ningún tipo de financiación externa. La autora declara no tener ningún conflicto de intereses, habiendo formulado las recomendaciones de forma imparcial.

## **7. BIBLIOGRAFÍA**

1. Roxbury CR, Lin SY. Efficacy and Safety of Subcutaneous and Sublingual Immunotherapy for Allergic Rhinoconjunctivitis and Asthma. *Otolaryngol Clin North Am.* 2017;50(6):1111-1119. doi:10.1016/j.otc.2017.08.011
2. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy.* 2018;73(4):765-798. doi:10.1111/all.13317
3. Mener DJ, Lin SY. Improvement and prevention of asthma with concomitant treatment of allergic rhinitis and allergen-specific therapy. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015;5 Suppl 1:S45-S50. doi:10.1002/alr.21569
4. Lommatzsch M, Buhl R, Korn S. The Treatment of Mild and Moderate Asthma in Adults. *Dtsch Arztebl Int.* 2020;117(25):434-444. doi:10.3238/arztebl.2020.0434
5. Morjaria JB, Caruso M, Emma R, Russo C, Polosa R. Treatment of Allergic Rhinitis as a Strategy for Preventing Asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2018;18(4):23. Published 2018 Mar 24. doi:10.1007/s11882-018-0781-y
6. Dhami S, Kakourou A, Asamoah F, et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: A systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2017;72(12):1825-1848. doi:10.1111/all.13208
7. Cardona V, Luengo O, Labrador-Horrillo M. Immunotherapy in allergic rhinitis and lower airway outcomes. *Allergy.* 2017;72(1):35-42. doi:10.1111/all.12989
8. Pfaar O, Alvaro M, Cardona V, Hamelmann E, Mösges R, Kleine-Tebbe J. Clinical trials in allergen immunotherapy: current concepts and future needs. *Allergy.* 2018;73(9):1775-1783. doi:10.1111/all.13429
9. Hanci D, Şahin E, Muluk NB, Cingi C. Immunotherapy in all aspects. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016;273(6):1347-1355. doi:10.1007/s00405-015-3553-5
10. Lei DK, Saltoun C. Allergen immunotherapy: definition, indications, and reactions. *Allergy Asthma Proc.* 2019;40(6):369-371. doi:10.2500/aap.2019.40.4249
11. Bousquet J, Pfaar O, Togias A, et al. 2019 ARIA Care pathways for allergen immunotherapy. *Allergy.* 2019;74(11):2087-2102. doi:10.1111/all.13805
12. Aleixandre-Benavent R. Fuentes de información en ciencias de la salud en Internet. [Internet]. Vol. XII, tremedica.org. 2011 [cited 2021 Feb 22]. Available from: [www.embase.com/](http://www.embase.com/)

13. González De Dios J, González Muñoz M, Alonso-Arroyo A, Aleixandre-Benavent R. FUNDAMENTOS PARA LA REALIZACIÓN DE LA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA EN INVESTIGACIÓN SOCIOSANITARIA [Internet]. *Enferm Cardiol*. 2013 [cited 2021 Feb 22]. Available from: [https://www.enfermeriaencardiologia.com/wp-content/uploads/60\\_01.pdf](https://www.enfermeriaencardiologia.com/wp-content/uploads/60_01.pdf)
14. Marzo Castillejo M, ; Viana Zulaica C. Calidad de la evidencia y grado de recomendación [Internet]. *Guías Clínicas*. 2007 [cited 2021 Feb 22]. p. 7 Supl 1: 6. Available from: <https://studylib.es/doc/4624088/calidad-de-la-evidencia-y-grado-de-recomendación>
15. Primo J. Niveles de evidencia y grados de recomendación (I/II) [Internet]. Vols. 2(2):39-42, *Enfermedad Inflamatoria Intestinal al día*. 2003 [cited 2021 Feb 23]. Available from: [www.cebm.net/levels\\_of\\_evidence.asp](http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp)
16. CEBM U of O. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence (March 2009) — Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM), University of Oxford [Internet]. CEBM. 2009 [cited 2021 Feb 22]. p. 1. Available from: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>
17. Mella Sousa M, Zamora Navas P, Mella Laborde M, Ballester Alfaro JJ, Uceda Carrascosa P. Niveles de Evidencia Clínica y Grados de Recomendación; Levels of scientific evidence and degrees of recommendation [Internet]. Vol. 29(1/2):59-72, *Rev. S. And. Traum. y Ort*. 2012 [cited 2021 Feb 22]. Available from: <https://www.portalsato.es/documentos/revista/Revista12-1/Rev.2012-1-07.pdf>
18. Dennis RJ, Solarte I, Rodrigo G. Asthma in adults. [Internet]. Vol. 2011, *Clinical evidence*. BMJ Clin Evid; 2011 [cited 2021 Apr 13]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21749735/>
19. Agache I, Lau S, Akdis CA, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite-driven allergic asthma. *Allergy*. 2019;74(5):855-873. doi:10.1111/all.13749
20. Oktemer T, Altıntoprak N, Muluk NB, et al. Clinical efficacy of immunotherapy in allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2016;30(5):4-7. doi:10.2500/ajra.2016.30.4368
21. Cox LS, Murphey A, Hankin C. The Cost-Effectiveness of Allergen Immunotherapy Compared with Pharmacotherapy for Treatment of Allergic Rhinitis and Asthma. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2020;40(1):69-85. doi:10.1016/j.jiac.2019.09.003
22. Cox L. Approach to Patients with Allergic Rhinitis: Testing and Treatment. *Med Clin North Am*. 2020;104(1):77-94. doi:10.1016/j.mcna.2019.09.001

23. Nanda A, Wasan AN. Asthma in Adults. *Med Clin North Am.* 2020;104(1):95-108. doi:10.1016/j.mcna.2019.08.013
24. Kwah JH, Peters AT. Asthma in adults: Principles of treatment. *Allergy Asthma Proc.* 2019;40(6):396-402. doi:10.2500/aap.2019.40.4256
25. Padem N, Saltoun C. Classification of asthma. *Allergy Asthma Proc.* 2019;40(6):385-388. doi:10.2500/aap.2019.40.4253
26. Pfaar O, Lou H, Zhang Y, Klimek L, Zhang L. Recent developments and highlights in allergen immunotherapy. *Allergy.* 2018;73(12):2274-2289. doi:10.1111/all.13652
27. Głobińska A, Boonpiyathad T, Satitsuksanoa P, et al. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: Diverse mechanisms of immune tolerance to allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;121(3):306-312. doi:10.1016/j.anai.2018.06.026
28. Francisco OS. GEMA 5.0 - Guía para el manejo del asma [Internet]. *Semg.* 2021 [cited 2021 Feb 23]. Available from: <https://www.semg.es/index.php/consensos-guias-y-protocolos/327-gema-5-0-guia-espanola-para-el-manejo-del-asma>
29. Kakli HA, Riley TD. Allergic Rhinitis. *Prim Care.* 2016;43(3):465-475. doi:10.1016/j.pop.2016.04.009
30. Wise SK, Lin SY, Toskala E, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2018;8(2):108-352. doi:10.1002/alr.22073
31. Dykewicz MS, Wallace DV, Amrol DJ, et al. Rhinitis 2020: A practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(4):721-767. doi:10.1016/j.jaci.2020.07.007
32. Passalacqua G, Nowak-Węgrzyn A, Canonica GW. Local Side Effects of Sublingual and Oral Immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(1):13-21. doi:10.1016/j.jaip.2016.06.020
33. Dávila González IJ, Jáuregui Presa I, Olaguibel Rivera JM, Zubeldia JM, editores. *Tratado de Alergología de la SEAIC. 2ª edición.* Madrid: Ergon; 2015. 1756 p.
34. Meltzer EO. Allergic Rhinitis: Burden of Illness, Quality of Life, Comorbidities, and Control. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2016;36(2):235-248. doi:10.1016/j.iac.2015.12.002
35. Vidorreta Martínez de Salinas MJ, Gimeno Fleta P. Manual de Inmunoterapia [Internet]. Valencia: SEAIC; 2016. [cited 2021 Feb 23]. 76 p. Available from: <https://www.seaic.org/profesionales/blogs/enfermeria-en-alergia/manual-de-inmunoterapia.html>

36. Sánchez-Borges M, Bernstein DI, Calabria C. Subcutaneous Immunotherapy Safety: Incidence per Surveys and Risk Factors. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2020;40(1):25-39. doi:10.1016/j.iac.2019.09.001
37. Mattos JL, Lee S. Safety considerations in providing allergen immunotherapy in the office. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;24(3):226-230. doi:10.1097/MOO.0000000000000257
38. Vidal C, Rodríguez Del Río P, Gude F, et al. Comparison of International Systemic Adverse Reactions Due to Allergen Immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(4):1298-1305.e3. doi:10.1016/j.jaip.2018.12.006
39. Cox LS, Sanchez-Borges M, Lockey RF. World Allergy Organization Systemic Allergic Reaction Grading System: Is a Modification Needed?. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(1):58-62.e5. doi:10.1016/j.jaip.2016.11.009
40. Licari A, Castagnoli R, Brambilla I, et al. Biomarkers of immunotherapy response in patients with allergic rhinitis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018;14(8):657-663. doi:10.1080/1744666X.2018.1504679
41. Wang W, Yin J. Is it worthy to take full-course immunotherapy for allergic rhinitis? About efficacy biomarker of allergen immunotherapy. *Scand J Immunol.* 2020;91(1):e12817. doi:10.1111/sji.12817
42. Jutel M, Agache I, Bonini S, et al. International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(3):556-568. doi:10.1016/j.jaci.2015.04.047
43. van Zelm MC, McKenzie CI, Varese N, Rolland JM, O'Hehir RE. Recent developments and highlights in immune monitoring of allergen immunotherapy. *Allergy.* 2019;74(12):2342-2354. doi:10.1111/all.14078
44. Tabar AI, Núñez Acevedo B, Beitia Mazuecos JM, et al. Quality Standards for Allergen Immunotherapy Clinics in Spain: Consensus Document. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2019;29(4):272-279. doi:10.18176/jiaci.0318.
45. Chaaban MR, Mansi A, Tripple JW, Wise SK. SCIT Versus SLIT: Which One Do You Recommend, Doc?. *Am J Med Sci.* 2019;357(5):442-447. doi:10.1016/j.amjms.2019.02.004
46. SEAIC F. Guía de Práctica Clínica (GPC): Guía de Actuación en Anafilaxia 2016 - GuíaSalud [Internet]. Página Web de la Sociedad SEAIC. 2016 [cited 2021 Feb 19]. 68 p. Available from: <https://portal.guiasalud.es/gpc/actuacion-anafilaxia/>