

FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Evolución y pronóstico de los pacientes con diagnóstico de asma bronquial sensibilizados a Alternaria tratados con inmunoterapia específica a Alternaria (Alt a 1) frente a un grupo que recibirá placebo

Alumno: Magdalena Bethencourt, María Karina.

Tutor: González Delgado, María Purificación.

Curso: 2021-2022





investigación. Igualmente, debe promover la realización de reconocimientos médicos periódicos entre su personal; cumplir con los procedimientos sobre coordinación de actividades empresariales en el caso de que trabaje en el centro de trabajo de otra empresa o que personal de otra empresa se desplace a las instalaciones de la UMH; y atender a las obligaciones formativas del personal en materia de prevención de riesgos laborales. Le indicamos que tiene a su disposición al Servicio de Prevención de la UMH para asesorarle en esta materia.

La información descriptiva básica del presente trabajo será incorporada al repositorio público de Trabajos fin de Grado y Trabajos Fin de Máster autorizados por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández en el curso académico 2020/2021. También se puede acceder a través de <https://oir.umh.es/tfg-tfm/>



INDICE

I. RESUMEN:	7
II. ABSTRACT	8
III. INTRODUCCIÓN	9
IV. PREGUNTA PIR	11
V. HIPOTESIS	11
VI. OBJETIVOS	11
Principal	11
Específicos	11
VII. METODOLOGÍA	12
I. Diseño del estudio	12
II. Lugar y tiempo de ejecución	12
III. Cálculo del tamaño muestral	12
IV. Sujetos del estudio	12
V. Procedimiento de selección	12
VI. Criterios de inclusión	12
VII. Criterios de exclusión	13
VIII. Tratamiento a recibir	13
IX. Variables	14
X. Recogida de datos clínicos y plan de trabajo	14
XI. Análisis de datos	15
ASPECTOS ÉTICOS:	16
VIII. PLAN DE TRABAJO:	16
Cronograma	17
Experiencia del equipo investigador	17
IX. MARCO ESTRATÉGICO:	17
Unidad y aplicabilidad práctica	17
Capacidad del proyecto de abordar objetivos	18
Medios disponibles para la realización del proyecto	18
PRESUPUESTO:	18
X. ANEXO	18
ANEXO 1. Consentimiento Informado	18
ANEXO 2. Cartilla de recogida de síntomas y medicación	19
ANEXO 3: Pauta de administración y dosis acumuladas de Inmunoterapia con Alt a 1 y placebo.	20
ANEXO 4: Calendario de síntomas	20
ANEXO 5: Pauta de actuación según reacción local o sistémica	20
XI. BIBLIOGRAFÍA	22



I. RESUMEN:

Introducción: Las esporas de *Alternaria alternata* se describen como los agentes más importantes asociados con alergia respiratoria y asma grave. La Inmunoterapia específica con su alérgeno principal Alt a 1 parece ser un tratamiento efectivo, si bien son muy escasos los estudios en la literatura.

Objetivo: Estudiar la evolución y pronóstico de los pacientes con diagnóstico de asma bronquial sensibilizados a *Alternaria* tratados con inmunoterapia específica a *Alternaria* (Alt a 1) frente a un grupo que recibirá placebo.

Material y métodos: Se realizará un ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego en una muestra de 87 pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de asma bronquial y sensibilización a *alternaria* (Alt a 1). Se recogerán los datos clínicos y de consumo de medicación de los enfermos así como la modificación de los parámetros analíticos antes y después del tratamiento. Igualmente se valorarán los cambios en la función pulmonar antes y después del tratamiento a través de la espirometría y se administrará inmunoterapia específica a un grupo activo, frente a otro grupo que recibirá placebo.

Resultados y conclusiones: Los resultados obtenidos en el presente estudio, permitirán conocer si la inmunoterapia específica con Alt a 1 resulta un tratamiento efectivo en pacientes con asma bronquial sensibilizados a este alérgeno y si previene las exacerbaciones de la enfermedad asmática, así como si es capaz de mejorar la función pulmonar.

Palabras clave: Asma, *Alternaria*, Inmunoterapia.

I. ABSTRACT:

Background: *Alternaria alternata* spores are described as the most important agents associated with respiratory allergy and severe asthma. Immunospecific therapy with its main allergen Alt a 1 seems to be an effective treatment, although there are very few studies in the literature.

Objective: To study the evolution and prognosis of patients with diagnosis of bronchial asthma sensitized to *Alternaria* treated with *Alternaria*-specific immunotherapy (Alt a 1) compared to a group that will receive placebo.

Methods: A randomized, double-blind clinical trial will be carried out in a sample of 87 patients over 18 years of age, with a diagnosis of bronchial asthma and sensitivity to *alternaria* (Alt = 1). The clinical and medication consumption data of the patients will be collected, as well as the modification of the analytical parameters before and after the treatment. Changes in lung function before and after treatment will also be evaluated through spirometry and specific immunotherapy will be administered to an active group, compared to another group that will receive placebo.

Results and conclusions: The results obtained in the present study will allow to know if the specific immunotherapy with Alt a 1 is an effective treatment in patients with bronchial asthma sensitized to this allergen and if it prevents the exacerbations of the asthmatic disease, as well as if it is able to improve the function pulmonary

Key words: Asthma, *Alternaria*, Immunotherapy.

II. INTRODUCCIÓN:

El asma bronquial se define como una enfermedad respiratoria obstructiva reversible, caracterizada por inflamación crónica de las vías aéreas (bronquios), que causa episodios recurrentes de sensación de falta de aire (disnea), pitos en el pecho con la respiración (sibilancias), tos y sensación de opresión torácica (1).

Numerosos estudios han relacionado el grado de sensibilización y exposición a alérgenos de origen fúngico con la gravedad del asma en pacientes asmáticos alérgicos a los mismos. Algunos autores proponen la denominación fenotípica de “asma grave con sensibilización a hongos”. Este tipo de asma suele afectar a población joven que pueden sufrir crisis asmáticas graves tras una exposición masiva a esporas de hongos, causa de visitas a urgencias hospitalarias, ingresos en planta, y en algunas ocasiones, en Unidades de Cuidados Intensivos (1,5). Las especies más comunes son *Alternaria* y *Cladosporium*, de forma que la sensibilización a estos aeroalérgenos se considera, por algunos, como un factor de riesgo de asma grave. Tanto *Alternaria* como *Cladosporium* esporula en circunstancias atmosféricas de tiempo seco. Las esporas de *Alternaria* se detectan todo el año, teniendo picos máximos en primavera y verano, la alergia se produce por la secreción de una proteína alérgica por el hongo (Alt a 1). Esto requiere unas condiciones adecuadas de temperatura (20-25°C) y humedad. Sus esporas son ampliamente esparcidas en la atmósfera en días ventosos, de baja humedad relativa, de altas temperaturas y de alto contenido atmosférico de ozono, pudiéndose alcanzar concentraciones peligrosas (4,5).

Otro estudio, realizado por el Dr. Feo Brito en 2018, demostró que *A. alternata* se recolectó durante todo el año, mientras que Alt a 1 se detectó de marzo a diciembre, concluyendo que los pacientes alérgicos a *A. alternata*, específicamente a Alt a 1 puede ser considerada como un importante marcador para predecir el riesgo de síntomas respiratorios (5).

Alternaria Alternata es una de las principales especies asociadas con la enfermedad alérgica.

Alt 1 Es el principal alérgeno producido por el hongo *Alternaria alternata* que provoca respuestas de anticuerpos IgE en aproximadamente el 80 % de los pacientes con alergia a especies de *Alternaria* (3).

El diagnóstico de alergia a *Alternaria* no es fácil de realizar, seguramente porque los extractos comerciales disponibles, para procedimientos diagnósticos, no son muy eficaces, presentando una baja actividad alérgica y gran variabilidad en su composición. Con los hongos, a diferencia de la mayoría de los restantes agentes etiológicos sensibilizantes, no está claro cuál es la fuente original

sensibilizante, si los micelios, las esporas o sus metabolitos, por lo que no está claro cómo se deben producir los extractos con actividad antigénica ni los métodos más adecuados para su estandarización (4).

El objetivo de la inmunoterapia específica con alérgenos, es conseguir la tolerancia inmune a los alérgenos responsables de la enfermedad respiratoria, ya que este tipo de tratamiento, como se ha demostrado en otros estudios es capaz de inducir la proliferación de linfocitos T reguladores, encargados de controlar y disminuir el fenotipo Th2, reequilibrando el conjunto de células y mediadores Th2 y no Th2 (1). Estos tratamientos deben utilizarse sólo en enfermedades en las que se haya demostrado un mecanismo alérgico mediado por inmunoglobulina E (IgE), por lo que, aunque se demuestre una sensibilización mediante pruebas cutáneas y/o IgE sérica específica, hay que cerciorarse que dicha sensibilización se correlacione con la clínica del paciente. Las principales indicaciones son rinoconjuntivitis, asma bronquial y sensibilización a venenos de himenópteros (6). Se ha demostrado que la inmunoterapia específica es eficaz con extractos de pólenes, venenos de himenópteros, ácaros del polvo doméstico, caspa de animales (10).

En la literatura existen pocos estudios de inmunoterapia específica con hongos, aun más si se trata del alérgeno mayoritario Alt a 1 purificado en su forma natural. En algún estudio aislado publicado hasta la fecha su uso en inmunoterapia proporciona una respuesta sintomática adecuada al tratamiento (8). De la misma forma son pocos los estudios sobre la eficacia y seguridad de la inmunoterapia con extractos de hongos, probablemente debido a las dificultades derivadas de la variabilidad antigénica entre las diferentes cepas de los ellos (9).

Según las investigaciones realizadas por la Dra. Tabar, en los últimos años sobre el uso de inmunoterapia específica con Alt a 1, en pacientes asmáticos (2019) la administración de inmunoterapia con extracto de Alt a 1 en pacientes con rinoconjuntivitis alérgica con o sin asma controlada, produjo mejoría de los síntomas y reducción del uso de medicación, en los pacientes en tratamiento con Alt a 1 en comparación con el placebo al año de tratamiento. Se demostró una reactividad cutánea y niveles de IgE reducidos, para el grupo activo frente al grupo placebo, concluyendo que la inmunoterapia con Alt a 1 fue eficaz y segura, tras 1 año de tratamiento (2). Otro estudio, realizado por el Dr. Feo Brito en 2018, demostró que *A. alternata* se recolectó durante todo el año, mientras que Alt a 1 se detectó de marzo a diciembre, concluyendo que los pacientes alérgicos a *A. alternata*, específicamente a Alt a 1 puede ser considerada como un importante marcador para predecir el riesgo de síntomas respiratorios (5).

Los pocos estudios existentes, revelan que al inmunoterapia con Alternaria puede ser un tratamiento eficaz y seguro; Sin embargo llama la atención la escasez de trabajos sobre este tema, por lo que es preciso comprobar la eficacia y seguridad de este tratamiento en enfermos con un asma que puede ser potencialmente fatal en algunas ocasiones. Este proyecto resulta interesante para el ámbito científico y alergológico.

III. PREGUNTA PIR:

P (Paciente): Pacientes con asma bronquial alérgica debido a sensibilización a Alternaria con edades comprendidas entre 18 y 40 años.

I (Intervención): Administración de inmunoterapia específica frente a Alternaria durante 1 año en los pacientes que participan en el estudio.

R (Resultado): Mejoría de los síntomas clínicos, de la función respiratoria y cambio en los parámetros inmunológicos de los pacientes tratados frente a placebo

IV. HIPOTESIS:

El tratamiento con inmunoterapia específica con Alt a 1 mejora los síntomas de asma bronquial y remite los mismos, frente a los pacientes que llevan tratamiento con placebo.

H0: No tratamiento con inmunoterapia específica con Alt a 1.

H1: Tratamiento con inmunoterapia específica con Alt a 1.

V. OBJETIVOS:

Principal: Estudiar la evolución y pronóstico de los pacientes con diagnóstico de asma bronquial sensibilizados a Alternaria tratados con inmunoterapia específica a Alternaria (Alt a 1) frente a un grupo que recibirá placebo.

Específicos:

1. Determinar la severidad del asma por Alternaria en pacientes de nuestra área geográfica.
2. Conocer el perfil de sensibilización molecular a Alternaria en enfermos de nuestra zona, mediante la determinación de Alt a 1 y Alt a 6.
3. Conocer la seguridad de la inmunoterapia a Alternaria.
4. Conocer la variación de parámetros inmunológicos tras la inmunoterapia con Alternaria a través de la determinación de IgG e IgG4 a Alternaria.

5. Analizar la función pulmonar antes y después del tratamiento con Inmunoterapia específica con ALT a 1 y frente al grupo tratado con placebo.
6. Comprobar la adherencia al tratamiento con Inmunoterapia específica.

VI. METODOLOGÍA:

I. Diseño del estudio:

Ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en una muestra de 86 pacientes tratados con inmunoterapia frente a Alternaria frente a un grupo que recibirá placebo.

II. Lugar y tiempo de ejecución:

Pacientes que acudan a la consulta de Alergología del Hospital Comarcal del Noroeste, Caravaca, Murcia. Durante los meses de Enero a Marzo 2023, así como pacientes atendidos previamente en el servicio que cumplan los criterios de inclusión previamente especificados.

III. Cálculo del tamaño muestral:

El tamaño muestral se ha calculado para garantizar la viabilidad del proyecto y poder trasladar resultados a la población estudio. Para ello, aceptando un nivel de confianza del 95% y un error máximo del 5%, la población susceptible resultante es de 86 pacientes (realizado mediante el programa informático EPIDAT versión 4.2 -Programa de libre distribución desarrollado por el Servicio de Epidemiología de la Xunta de Galicia-); Que posteriormente serán divididos en 2 grupos: activo y placebo.

IV. Sujetos del estudio:

Todos los pacientes que acudan a la consulta durante el periodo de estudio, así como pacientes atendidos previamente en la consulta y que cumplan los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

V. Procedimiento de selección:

Estos pacientes serán aleatorizados, formando dos grupos de comparación, en proporción 1:1, entre los pacientes seleccionados, mediante la asignación aleatoria individual de los participantes, formando entonces un grupo tratado con tratamiento activo y grupo control tratado con placebo; La asignación se realizará mediante sobres cerrados, que contendrán 1 número (1 ó 2) según el número seleccionado, serán asignados a un grupo, realizado por enfermería.

VI. Criterios de inclusión:

- ✓ Pacientes entre 18 – 40 años de edad con antecedentes de asma con sin rinitis atribuible a Alternaria de al menos 1 año de evolución de síntomas.
- ✓ Prick test positivo a Alternaria.
- ✓ IgE específica a Alt a 1 (>0,35 kU/L –en los 2 últimos años-).
- ✓ Anuencia de patologías que contraindiquen la administración de inmunoterapia (ver siguiente apartado).
- ✓ No haber recibido anteriormente tratamiento de Inmunoterapia específica frente Alternaria o Alt a 1.
- ✓ Obtención del consentimiento informado por escrito (Anexo 1).

VII. Criterios de exclusión:

- ✓ Pacientes que sobrepasen el rango de edad estipulado.
- ✓ Alguna enfermedad de base que contraindique la inmunoterapia (cardiopatías, enfermedades crónicas, procesos oncológicos, infecciones crónicas, procesos que contraindique la administración de adrenalina, entre otros).
- ✓ Estar sensibilizado a cualquier otro neumolágeno que justifique la clínica actual y/o que haya recibido previamente inmunoterapia específica frente Alternaria o Alt a 1.
- ✓ Las mujeres en edad fértil, deberán tener test de embarazo negativo y comprometerse a tomar anticonceptivos orales (ACO) hasta que finalice el estudio, así como tampoco mujeres lactantes.
- ✓ Pacientes con FEV1 < 70%, asma grave no controlado, exacerbaciones por asma, tratamiento crónico con IECAS, betabloqueantes, antidepresivos tricíclicos, IMAO.
- ✓ Pacientes con trastornos psiquiátricos que incapaciten al enfermo para comprender la naturaleza del ensayo.

VIII. Tratamiento a recibir:

Los pacientes seleccionados, serán divididos en 2 grupos, el grupo activo recibirá tratamiento con inmunoterapia específica (Laboratorio DIATER –contiene 2 viales A y B- la sustancia activa consiste en la proteína purificada Alt a 1, un alérgeno mayor del hongo Alternaria alternata. Cada vial 2 contiene 0,046 microgramos de Alt a 1 liofilizado. Cada vial 3 contiene 0,46 microgramos de Alt a 1 liofilizado. Se presenta con un disolvente de reconstitución para obtener una suspensión de alérgeno adsorbido en hidróxido de aluminio, para administración por vía subcutánea), mientras que el grupo placebo recibirá solución fisiológica.

Ambos grupos deberán acudir al servicio de Alergología, donde se administrarán las primeras dosis y las sucesivas (según pauta adjunta en Anexo 3), primeramente 1 vez a la semana en dosis

crecientes y posteriormente una vez al mes, manteniéndose en dicho servicio durante 30 minutos por si ocurriese alguna reacción alérgica. La vía de administración será subcutánea, administrado por personal entrenado y calificado.

Los pacientes serán llamados telefónicamente 48 horas después de la administración de ambos tratamientos, para conocer la presencia de reacciones adversas de tipo retardado. Si ocurriese alguna reacción adversa leve, se deberá repetir o disminuir dosis (según pauta adjunta en Anexo 5). Si fuese una reacción importante, se suspendería su administración. Las reacciones se graduarán en locales y sistémicas (si es en la zona de la administración o generalizada con varios síntomas), tardías e inmediatas (si ocurren la primera hora de la administración o tras pasar esta).

IX. Variables:

- Edad (en años cumplidos).
- Sexo (hombre, mujer).
- Ocupación.
- Lugar de vivienda (ciudad, campo).
- Asma (leve, moderado, severo).
- FEV1 (si, no).
- Óxido Nítrico Exhalado (FeNo) (si, no).
- Número de crisis asmáticas padecidas a lo largo del periodo.
- Adherencia al tratamiento (si, no), mantiene terapia inhalada (si, no).
- Uso de fármacos SABA (si, no).
- Uso de fármacos LAMA (si, no).
- Uso de corticoides orales (si, no).
- Terapia inhalada (1 vez al día, 2 veces al día, 3 veces al día).
- IgE específica a Alternaria (>0,35 kU/L) (si, no).
- IgE específica a Alt a 1 y Alt a 6 (>0,35 kU/L) (si, no).
- Determinación de niveles IgG e IgG4 específicas a Alternaria antes y después de la inmunoterapia en mcg/L (si, no).

X. Recogida de datos clínicos y plan de trabajo:

Inicialmente se planifica el tema a estudio entre los investigadores. Realizando posteriormente el diseño del mismo que incluye objetivos (principal y específicos), hipótesis, identificación y descripción de los pacientes (diseñando los criterios de inclusión y exclusión), tamaño muestral.

En este tiempo se plantean fechas en las cuales se comenzaran a reclutar a los posibles participantes, los cuales deben de cumplir los criterios de selección. Una vez seleccionados los

pacientes, tendrán que firmar un consentimiento informado, donde se permite a los investigadores consultar los datos, manteniendo siempre el cuidado y anonimato de los mismos (una vez usado el número de historia clínica, este será eliminado, ya que trabajaremos con datos anonimizados). En su historia clínica recogeremos antecedentes de asma, valores analíticos (IgE específica Alt a 1), espirometría (FEV1), Óxido Nítrico Exhalado (FeNo), prueba cutánea con sensibilización a Alternaria, número de crisis asmáticas padecidas a lo largo del periodo, adherencia al tratamiento y si mantiene tratamiento de rescate con antihistamínicos y terapia inhalada, antes y después del tratamiento con inmunoterapia específica.

Al acudir a la consulta de Alergología se les realizará test cutáneos, extracción sanguínea para estudios inmunológicos. A las pacientes mujeres en edad fértil se les realizará un test de embarazo tanto al inicio del estudio como al final.

Se han programado 13 visitas, la primera donde se realizara la recolección de datos: historia clínica, exploración física (constantes vitales, auscultación), aleatorización, prick test, extracción sanguínea (la determinación de IgE específica (sIgE) se realizará mediante ImmunoCAP siguiendo las recomendaciones del fabricante (Thermo Fisher). Los resultados se expresarán como kU/L y se considerarán positivos cuando sean mayores a 0,35 kU/L, determinado entonces la IgE específica a Alternaria, IgE específica a Alt a 1 y Alt a 6, también los niveles IgG e IgG4 específicas a Alternaria -mcg/L-), pruebas de función pulmonar (espirometría -FEV1- y FeNO) y test de embarazo. Una vez obtenidos todos estos datos, los pacientes serán citados a una segunda consulta, donde se procederá a la administración de las primeras dosis semanalmente, en pauta creciente vía subcutánea, manteniéndose en observación durante 30 minutos aproximadamente. Posteriormente las citas serán mensuales, administrando una dosis de mantenimiento, en cada visita durante 12 meses (Anexo 3).

En cada visita se les entregará una cartilla de síntomas y medicación que deberán de rellenar (Anexo 4). Las espirometrias y extracciones analíticas serán realizadas al inicio del estudio, a la mitad (6ta dosis) y al final del primer año de tratamiento; Los efectos adversos serán recogidos todos los meses durante la visita mensual con los investigadores.

Posteriormente, un análisis estadístico apropiado para examinar la distribución de los datos. Se analizarán finalmente todas las limitaciones percibidas a lo largo del estudio.

XI. Análisis de datos:

Para el análisis de datos se utilizará el programa SPSS versión 25.

Se plantea realizar un estudio descriptivo de las variables. Los resultados serán expresados en medidas de tendencia central y parámetros cuantitativos y mediante frecuencia absoluta y porcentaje para aquellas variables cualitativas.

Para el estudio se usarán pruebas tanto paramétricas (para variables cuantitativas entre grupos) y pruebas como Test de Fisher o Chi- cuadrado (para las variables cuantitativas).

Para la distribución de las variables cuantitativas se usará el test de Kolmogoro-Smirnov (normalidad); Por otro lado, si la distribución de las variables no se pudiese asumir la normalidad, usaríamos entonces pruebas para variables no paramétricas (Kruskal-Wallis o U de Mann-Whitney). En el caso de presentar normalidad, se utilizan la media y la desviación estándar; en caso de lo contrario, se representarían con la mediana y los rangos intercuartílicos. Las variables cualitativas, como son el sexo o el diagnóstico, se expresarán con frecuencias y porcentajes.

El análisis de los datos se plantea mediante ensayo por protocolo (PP) y por intención a tratar (ITT) para el objetivo primario.

Se establecerá un nivel de significación estadística de $p < 0,05$.

Limitaciones:

Al trabajar en un Hospital comarcal, no manejamos el mismo volumen de pacientes alérgicos, que un Hospital de primer nivel. Igualmente el coste de la inmunoterapia durante el periodo del tratamiento. Algunos enfermos pueden tener distintos perfiles moleculares, y estar sensibilizados a otros alérgenos moleculares distintos a Alt a 1 que puede que no sean detectados con el estudio inicial. También se debe tener en cuenta los posibles abandonos en el grupo sometido a placebo por falta de eficacia.

Dificultad de encontrar pacientes monosensibilizados, posibilidad de resolución aumentando el periodo de reclutamiento.

ASPECTOS ÉTICOS:

El proyecto deberá ser aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Comarcal del Noroeste, Caravaca, Murcia.

Los pacientes o tutores legales firmarán entonces un documento de consentimiento informado (CI) tras recibir la información oportuna respecto a las características del estudio, sus objetivos y condiciones (ver anexo 1). El documento de CI se firmará previo a la entrada del paciente en el estudio, anteponiéndose siempre su seguridad, de forma que se garantice que recibirá todos los cuidados necesarios, antes de ser incluido en el estudio.

VII. PLAN DE TRABAJO:

Cronograma:

Actividades	2022												2023			
	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril
Realización de protocolo de investigación																
Recogida de datos																
Análisis de datos																
Inicio de tratamiento																
Recogida de datos																
Preparación de manuscrito																

Experiencia del equipo investigador:

La recogida se realizaría por médicos Alergólogos especialistas en el manejo de la inmunoterapia y en tratamiento de las reacciones adversas, si ocurriesen. Se contara además con personal de enfermería con experiencia, tanto en la administración del tratamiento como en el caso de que ocurriese un efecto adverso vs reacción alérgica durante su administración.

VIII. MARCO ESTRATÉGICO:

Unidad y aplicabilidad práctica:

El asma bronquial es una enfermedad con una elevada prevalencia en nuestro medio, por lo que mejorar su manejo en busca del máximo beneficio del paciente y con una gestión eficiente de los recursos es un verdadero reto.

Es imprescindible para nosotros los Alergólogos el sospechar éste alérgeno, diagnosticarlo, y si es posible, ofrecer tratamiento específico con inmunoterapia con el alérgeno mayoritario cuantificado Alt a 1 mol, de estar sensibilizado al mismo. Como se ha recogido en el marco teórico, esta sensibilización está asociada a Asma grave, lo que hace de este estudio una opción para valorar la eficacia al proporcionar un tratamiento específico. Al seleccionar mejor los pacientes, basándonos

en la evidencia y en la experiencia que se tiene, se espera que estos candidatos presenten menores tasas de complicaciones y mayor respuesta al tratamiento.

Capacidad del proyecto de abordar objetivos:

Contamos con los recursos humanos y materiales para realizar este proyecto. Contando con material de oficina, extractos para pricks, reactivos para analíticas y material para pruebas de función pulmonar. De esta manera se pretenden conseguir los objetivos específicos, para llegar al objetivo final.

Medios disponibles para la realización del proyecto:

En el hospital donde será realizado el proyecto contamos con instalaciones, equipos informáticos (ordenadores), así como en el servicio de Alergología con extractos para realizar pruebas cutáneas y material para realizar prueba de función pulmonar. Las analíticas serán derivadas al hospital de referencia Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, donde se encuentra el laboratorio con capacidad para realizar las determinaciones analíticas necesarias para el estudio.

Para realizar el análisis estadístico de los resultados obtenidos se utilizará el programa SPSS.

PRESUPUESTO:

El presupuesto estimado para este estudio se desglosa de la siguiente manera:

DESCRIPCIÓN	PRESUPUESTO
Papel y material de oficina	500 €
Analítica IgE específica	1500 €
Extracto pruebas cutáneas	700
Pruebas funcionales: Espirometría y FeNo	500 €
Inmunoterapia específica a Alt a 1	3000 €
Costes indirectos	1000 €
Gasto total	7200 €

Estos procedimientos se realizan de forma rutinaria en los enfermos atendidos en las consultas de alergia.

IX. ANEXO:

ANEXO 1. Consentimiento Informado:

En este documento se hace constar la finalidad de este estudio, con la intención de obtener su autorización para participar en el mismo. Se debe leer con atención y preguntar todo lo que

considere oportuno antes de firmarlo. Una vez firmado, recibirá una copia del mismo. Este estudio consiste en un protocolo de investigación titulado: EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE ASMA BRONQUIAL SENSIBILIZADOS A ALTERNARIA TRATADOS CON INMUNOTERAPIA ESPECÍFICA A ALTERNARIA (ALT A 1) FRENTE A UN GRUPO TRATADO CON PLACEBO. Dicho estudio será llevado a cabo en el Hospital Comarcal del Noroeste, Caravaca, Murcia. El objetivo principal del mismo consiste en: Estudiar la evolución y pronóstico de los pacientes con diagnóstico de asma bronquial sensibilizados a Alernaria tratados con inmunoterapia específica a Alternaria (Alt a 1) frente a un grupo que recibirá placebo. De aceptar participar en el presente estudio, deberá firmar este documento, denominado Consentimiento informado, por lo que autoriza al investigador principal tener acceso a la historia clínica, en el programa informático (SELENE) que cuentan los hospitales de la región de Murcia. También se someterá a pruebas cutáneas, analíticas de sangre y pruebas de función pulmonar, tras lo cual se comenzará un tratamiento específico o placebo, durante 1 año por lo menos. Se mantendrá el secreto profesional en todo momento alimento de llevar los cuestionarios. La información proporcionada, serán utilizadas por el investigador principal para ejecutar el proyecto y poder sacar resultados y conclusiones. La participación en este estudio de investigación es totalmente voluntaria y de carácter anónimo. La decisión sobre la participación en el mismo es personal y si decide participar es libre de cambiar de opinión y revocar su consentimiento en cualquier momento.

Dña/Don. _____ con DNI

_____ y domicilio en _____

_____, declaro que: 1. He leído y comprendido en su totalidad el presente documento por el que se me informa acerca de las características y objetivo del estudio. 2. Comprendo que la participación es voluntaria. 3. Comprendo que los datos facilitados y los resultados obtenidos serán 18 totalmente anónimos y confidenciales. 4. Comprendo que tengo derecho a revocar mi consentimiento en cualquier momento. 5. Autorizo al investigador principal a acceder en mi Historia Clínica Electrónica. 6. Por la presente, firmo de manera voluntaria el presente documento para confirmar mi participación en el estudio. En _____, a ___de _____del ____.

Firma: _____

ANEXO 2. Cartilla de recogida de síntomas y medicación:

Marcar X si síntomas y si precisó o no tratamiento:

Nº Visita	Dosis	Síntomas			FEV1		Antihistamínico		Broncodilatador	
		N	B	O	>70%	<70%	SI	NO	SI	NO
1										
2										
3										
4										
5										
6										
7										
8										
9										
10										
11										
12										

N: Nasal, B: Bronquial, O: Ocular.

ANEXO 3: Pauta de administración y dosis acumuladas de Inmunoterapia con Alt a 1 y placebo.

Día	Dosis	Frasco	Volumen (ml)	Alt a 1	Placebo
1	1	A	0,1	0.0025	0
	2	A	0,2	0.005	0
8	3	A	0,4	0.01	0

	4	A	0,4	0.01	0
15	5	B	0,1	0.025	0
	6	B	0,2	0.05	0
22	7	B	0,4	0.1	0
	8	B	0,4	0.1	0
37	9	B	0,8	0.2	0
	10	B		0.503	0
Mensual	11	B	0,8	0.2	0
	12	B		0.2	0

ANEXO 4. Calendario de evaluaciones.

Marcar con una X si cumple el criterio, se llenarán las dosis recibidas.

Visita	1	2	3	4	5	6
Calendario (Semanas de la visita)						
Administración de inmunoterapia/Placebo						
Dosis (ml)						
Consentimiento informado						
Historia médica						
Test de embarazo (si procede)						
Criterios de inclusión y exclusión						

Exploración física						
Constantes vitales						
FEV1 > 70%						
Analíticas (IgE específicas + IGg4)						
Entrega del diario al paciente						
Revisión del diario de la paciente						
Medicación concomitante						
Reacciones adversas						

ANEXO 5. Pauta de actuación según reacción local o sistémica:

DOSIS	REACCIÓN	TRATAMIENTO
	No reacción	Continuar tratamiento según pauta
	Reacción local +/- Síntomas nasales +/- tos	Dexclorfeniramina 5mg IV. Salbutamol 2-4 puff. Metildprednisolona 60 -80 mg IV. Repetir dosis +/- Disminuir dosis.
	Reacción sistémica grave Anafilaxia	Adrenalina 0,5mg VIM Dexclorfeniramina 5mg IV Hidrocortisona 100mg IV Parar estudio

VIM: Vía Intramuscular, IV: Vía Intravenosa.

X. BIBLIOGRAFÍA:

1. Juan Fraj Lázaro. Servicio de Alergología. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza, Medicina respiratoria 2015,8 (1): 7-15.
2. Tabar AI, Prieto L, Alba P, Nieto A, Rodríguez M, Torrecillas M, Huertas B, Gómez E, Fernández FJ, Blanca M, Rodríguez D, Palacios R. Double-blind, randomized, placebo-controlled trial of allergen-specific immunotherapy with the major allergen Alt a 1. J Allergy Clin Immunol. 2019 Jul;144(1):216-223.e3.
3. Chruszcz M, Chapman MD, Osinski T, Solberg R, Demas M, Porebski PJ, Majorek KA, Pomés A, Minor W. Alternaria alternata allergen Alt a 1: a unique β -barrel protein dimer found exclusively in fungi. J Allergy Clin Immunol. 2012 Jul;130(1):241-7.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2012.03.047. Epub 2012 Jun 2. PMID: 22664167; PMCID: PMC3391610.
4. D. W. Denning, B. R. O'Driscoll, C. M. Hogaboam, P. Bowyer, R. M. Niven

- European Respiratory Journal 2006 27: 615-626;
5. Liu J, Yin J. Immunotherapy With Recombinant Alt a 1 Suppresses Allergic Asthma and Influences T Follicular Cells and Regulatory B Cells in Mice. *Front Immunol.* 2021 Nov 5;12:747730.
 6. Tabar AI, Lizaso MT, García BE, Gómez B, Echechipía S, Aldunate MT, Madariaga B, Martínez A. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008 Feb;19(1):67-75. doi: 10.1111/j.1399-3038.2007.00589.x. Epub 2007 Jul 25. PMID: 17651380 *Clinical Trial.*
 7. Feo Brito F, Alonso AM, Carnés J, Martín-Martín R, Fernández-Caldas E, Galindo PA, Alfaya T, Amo-Salas M. Correlation between Alt a 1 levels and clinical symptoms in *Alternaria alternata*-monosensitized patients. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2012;22(3):154-9. PMID: 22697004.
 8. Lizaso M.T., García B.E., Gómez B., Zabalegui A., Rodríguez M.J., Tabar A.I. Tratamiento de la alergia a hongos. *Anales Sis San Navarra [Internet].* 2003 [citado 2022 Feb 09] ; 26(Suppl 2): 129-137.
 9. Guitierrez Rodriguez, José Antonio. Diagnóstico molecular de la alergia a pleosporáceas mediada por IgE. Valoración de los alérgenos Alt a 1 y Alt a 6 de *Alternaria Alternata* como marcadores diagnósticos.
 10. Marta F. Gabriel, Idoia Postigo, Cândida T. Tomaz, Jorge Martínez, *Alternaria alternata* allergens: Markers of exposure, phylogeny and risk of fungi-induced respiratory allergy, *Environment International*, Volumes 89–90, 2016, Pages 71-80, ISSN 0160-4120,
 11. Criado Molina A, Guerra Pasadas F, Daza Muñoz JC, Moreno Aguilar C, Almeda Llamas E, Muñoz Gomariz E, Font Ugalde P, Alonso Díaz C, Germán Cárdenas M, Sánchez Guijo P. Inmunoterapia con un extracto oral de *Alternaria* en el asma infantil. Eficacia clínica, seguridad, repercusiones sobre parámetros in vivo e in vitro [Immunotherapy with an oral *Alternaria* extract in childhood asthma. Clinical safety and efficacy and effects on in vivo and in vitro parameters]. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2002 Nov-Dec;30(6):319-30.
 12. Horst M, Hejjaoui A, Horst V, Michel FB, Bousquet J. Double-blind, placebo-controlled rush immunotherapy with a standardized *Alternaria* extract. *J Allergy Clin Immunol.* 1990 Feb;85(2):460-72.
 13. GEMA 5.2. Guía Española para el Manejo del Asma © Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. 2021.