

Factores involucrados en la adherencia a la inmunoterapia sublingual y subcutánea en pacientes del Servicio de Alergología de una institución de salud en Medellín-Colombia

Factors involved in adherence to sublingual and subcutaneous immunotherapy in patients from the Allergy Service at a health institution in Medellín-Colombia

Ana Milena Acevedo-Vásquez¹, Rosa Farfán-Plata²,
Ruth Ramírez-Giraldo³, Ricardo Cardona-Villa⁴

Resumen. Introducción. Las enfermedades alérgicas en el mundo han aumentado en el último siglo, requiriendo a su vez nuevos tratamientos que permitan mejorar la calidad de vida de los pacientes; como respuesta, la inmunoterapia ha surgido como una opción terapéutica. El objetivo de este estudio fue identificar aspectos de la adherencia a la inmunoterapia sublingual (ITSL) y subcutánea (ITSC), y los motivos de abandono. **Materiales y métodos.** Estudio descriptivo retrospectivo de pacientes con enfermedades alérgicas (rinitis, asma o dermatitis atópica) que iniciaron inmunoterapia, por vía subcutánea o sublingual, en el Servicio de Alergología de una institución de salud de la ciudad de Medellín, Colombia. Para el análisis estadístico se utilizaron distribuciones absolutas, relativas, medidas de resumen y la prueba Chi cuadrado de independencia. **Resultados.** Se incluyeron 144 pacientes (ITSC=84,7%; ITSL=15,3%). El 38,9% de los pacientes fueron considerados adherentes; no se hallaron diferencias significativas en la adherencia según la vía de administración ($p=0,833$). La razón más importante para la selección de la vía de la inmunoterapia en ambos grupos fue la recomendación médica. De los pacientes no adherentes, el 95,5% ($n=84$) abandonaron el tratamiento. Las características sociodemográficas de los dos grupos de inmunoterapia fueron relativamente similares, sin diferencias significativas. Se encontró una diferencia significativa entre el servicio prestado por la institución en salud y el abandono al tratamiento, siendo mayor para el grupo tra-

¹ Médica, Especialista en Alergología Clínica. Directora Médica, Centro Especializado de Alergias. Medellín, Colombia.

² Médica, Especialista en Alergología Clínica. Integrante helPharma. Medellín, Colombia.

³ Médica, Especialista en Alergología Clínica y Pediatría. Profesora de la Especialidad Alergología Clínica. Investigadora del Grupo de Alergología Clínica y Experimental (GACE), Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

⁴ Médico, Especialista en Alergología Clínica, MSc en Inmunología. Coordinador Especialidad Alergología Clínica. Director, Grupo de Alergología Clínica y Experimental (GACE), Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. E-mail: gacesiger@gmail.com.

Conflicto de interés: los autores declaran que no tienen conflicto de interés.

Medicina & Laboratorio 2020;24:307-316. <https://doi.org/10.36384/01232576.338>

Recibido el 8 de noviembre de 2019; aceptado el 25 de abril de 2020. Editora Médica Colombiana S. A., 2020[®].

tado con ITSL (38,5%; $p=0,007$). **Conclusión.** La principal causa de abandono de la terapia fue la no autorización del tratamiento por parte de las Entidades Promotoras de Salud (53,6%).

Palabras clave: adherencia al tratamiento, inmunoterapia, sublingual, abandono del tratamiento.

Abstract. Introduction. Allergic diseases in the world have increased in the last century, requiring novel treatments to improve the quality of life of patients. As a result, immunotherapy has emerged as a therapeutic option. The aim of this study was to identify aspects of adherence to sublingual (SLIT) and subcutaneous (SCIT) immunotherapy and reasons for non-adherence. **Materials and methods.** We present a retrospective study of patients with allergic diseases (rhinitis, asthma or atopic dermatitis) who initiated SCIT or SLIT at the allergology clinic in a health institution in Medellín, Colombia. Absolute and relative distributions, descriptive statistics and Chi square test were used for statistical analysis. **Results.** A total of 144 patients were selected (SCIT=84.7%; SLIT=15.3%). From the total of patients, 38.9% were considered adherent; no significant differences were found in adherence according to the route of administration ($p=0.833$). The most important reason for selecting the type of immunotherapy was medical recommendation. Of the non-adherent patients, 95.5% ($n=84$) discontinued the treatment. Sociodemographic characteristics of the two immunotherapy groups were relatively similar, with no significant differences. A significant difference was found between the service provided by the health institution and discontinuation of treatment, being greater for the group treated with SLIT (38.5%; $p=0.007$). **Conclusion.** The main cause of discontinuation of immunotherapy was the lack of approval for funding by the Health Promoting Agencies (53.6%).

Keywords: therapy adherence, immunotherapy, sublingual, discontinuation of therapy.

Introducción

Las enfermedades alérgicas vienen aumentando en el mundo a partir de las últimas décadas del siglo XX, debido al incremento de fuentes de combustión industrial y automotriz que contaminan la atmósfera [1]. Enfermedades como el asma, la rinitis alérgica y la dermatitis atópica son frecuentes en la infancia, lo que constituye una gran carga económica tanto para las familias como para el sistema de salud; sumado al malestar y pérdida de calidad de vida que originan a los individuos afectados [2-6].

La inmunoterapia (IT) antígeno-específica se usa comúnmente como par-

te del tratamiento de enfermedades alérgicas, incluyendo asma alérgica, rinoconjuntivitis alérgica y reacciones sistémicas al veneno de himenópteros. Consiste en la administración de dosis progresivas de extractos de los alérgenos involucrados en la afección [7], con una duración de la terapia entre 3 a 5 años [8], y actualmente este es el único tratamiento etiológico para la alergia respiratoria capaz de modificar la historia natural de la enfermedad [9]. La IT específica se ha utilizado por diferentes vías, siendo la subcutánea la más empleada desde el inicio de su aplicación. También se ha intentado aplicar en mucosas, vía oral, nasal, bronquial, sublingual, pero de estas

solo la vía sublingual ha demostrado ser segura y eficaz [7-10].

La no adherencia es un problema importante en la mayoría de los tratamientos para las enfermedades crónicas. Específicamente, en la inmunoterapia sublingual (ITSL) se ha demostrado que entre el 55% y el 82% de los pacientes con enfermedades alérgicas no cumplen con las recomendaciones del curso del tratamiento [11], en tanto que la adherencia a la inmunoterapia subcutánea (ITSC) puede variar entre un 13% y un 88% [12].

El abandono y el incumplimiento del tratamiento son causas que impactan negativamente la eficiencia y la adherencia del tratamiento en el paciente; en un estudio realizado en Alemania se encontró que el 45% de los pacientes con ITSC continuaban el tratamiento en el segundo año, pero para el tercer año de terapia solo lo continuaban el 24% de los pacientes [8]. Otro estudio europeo evaluó el cumplimiento y la persistencia en pacientes con inmunoterapia subcutánea y sublingual, y se encontró que el 82% de los pacientes no cumplieron con un tiempo mínimo de 3 años de tratamiento [13]. Un estudio en Estados Unidos mostró que el 45% de los pacientes con ITSC y el 41% de los pacientes con ITSL abandonaron el tratamiento [14], en tanto que otro estudio en el mismo país reportó que solo el 35% de los pacientes permaneció adherente al tratamiento de inmunoterapia subcutánea para la alergia a la picadura de hormiga de fuego, en el primer año de terapia [15].

Estudios realizados en diferentes poblaciones han encontrado que las principales razones reportadas para el incumplimiento de la IT, tanto sublingual como subcutánea, son el número de aplicaciones, los efectos adversos, la

poca eficacia del tratamiento, el miedo y las molestias de la IT, las limitaciones logísticas, y el alto costo que representa este tipo de terapia [12-15].

En Colombia, la IT no está cubierta por el Plan Obligatorio de Salud, pero existen recursos administrativos que permiten justificar su uso, para que finalmente sea financiado; pero su proceso burocrático impide la oportunidad en la atención de los pacientes, lo cual repercute en el cumplimiento o abandono de la terapia. El presente estudio tiene como objetivo identificar aspectos de la adherencia a la inmunoterapia sublingual y subcutánea en pacientes con enfermedad alérgica, atendidos en una institución de servicios de salud de Medellín, Colombia.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo de tipo retrospectivo. La población universo estaba representada por los pacientes con enfermedad alérgica manifestada como rinitis alérgica, asma alérgica y/o conjuntivitis alérgica o vernal, que consultan o han consultado al Servicio de Alergología de la IPS Universitaria de la Universidad de Antioquia. Los pacientes acuden desde la ciudad de Medellín y su área metropolitana, municipios cercanos y Urabá antioqueño.

Para el análisis se incluyeron los pacientes diagnosticados con algunas de las enfermedades anteriormente descritas, y que por indicación de su médico tratante se encontraban recibiendo inmunoterapia por vía sublingual o subcutánea. Se excluyeron los pacientes que hubieran iniciado tratamiento en los 6 meses previos al inicio del estudio, y los pacientes que no tuvieran mínimo 1 año de tratamiento consecutivo.

Los participantes fueron seguidos al menos durante 12 meses, tiempo durante el cual se revisaron las historias clínicas, y al final del seguimiento fueron contactados telefónicamente para evaluar la adherencia al tratamiento. A los pacientes que dieron su consentimiento informado de forma verbal por medio de contacto telefónico con su médico tratante, se les indagó sobre aspectos relacionados con la adherencia al tratamiento.

La inmunoterapia subcutánea consistió en la aplicación de extractos alérgicos pertinentes para cada paciente, cada mes, de forma inyectada subcutánea en el Servicio de Alergología, con observación durante 30 a 60 minutos luego de la aplicación. Por su parte, la inmunoterapia sublingual consistió en la administración de dichos extractos alérgicos pertinentes para cada paciente, cada día, de forma sublingual y en el hogar del paciente, con revisiones mensuales en el Servicio de Alergología.

Esta cohorte hizo parte de un estudio que incluyó 225 pacientes que iniciaron inmunoterapia en un periodo de dos años; de estos, 194 pacientes iniciaron tratamiento con ITSC, y 31 con ITSL. Como no se pudo obtener información de 81 pacientes (ITSC=72 e ITSL=9) en cuanto a los aspectos de adherencia o de los motivos de abandono de la IT, el presente estudio contó con la participación de 122 pacientes del grupo con ITSC, y 22 pacientes del grupo con ITSL.

Plan de análisis

De acuerdo con lo descrito por Passalacqua y colaboradores [16], el término de adherencia implica un acuerdo entre el paciente y el médico tratante acerca del plan terapéutico; con base

en lo anterior, la no adherencia fue medida por medio de dos aspectos circunstanciales. El primero, por el abandono del tratamiento, definido como la no continuidad del tratamiento, sin retorno, durante el periodo de seguimiento, y, el segundo aspecto, por el incumplimiento de la dosis, definido en el caso de la ITSL como la falta de concordancia entre el número de frascos utilizados y el número de frascos proyectados debido al incumplimiento de la dosis, como olvido de la administración de las gotas por más de dos días por parte del paciente. En el caso de la ITSC, el incumplimiento se definió como la presentación de dos o más reinicios en el periodo de seguimiento, y por la inasistencia a las aplicaciones.

Análisis estadístico

Para el análisis descriptivo se utilizaron frecuencias absolutas, relativas y medidas de resumen como la media aritmética, la desviación estándar, mediana y el rango intercuartílico (RI). Para la relación entre el tipo de inmunoterapia y los aspectos sociodemográficos y clínicos, se aplicó la prueba chi cuadrado de independencia de la razón de verosimilitud o la prueba exacta de Fisher (con el método Mid-p exacto). Se estableció el criterio de normalidad de las variables cuantitativas por la prueba de Shapiro Wilk, y con base en esta, se aplicó la prueba U de Mann-Whitney para la diferencia de los grupos independientes de la IT y de la evaluación de la adherencia. Un valor $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

Resultados

El presente estudio incluyó 144 pacientes; el 51,6% de los pacientes fueron hombres con una mediana de edad de

11 años (RI=6), en tanto que la mediana de la edad de las mujeres fue de 13 años (RI=12). Se hallaron diferencias significativas entre la edad y el sexo ($p=0,002$). El promedio de tiempo de tratamiento con IT de los pacientes fue de 18 ± 6 meses.

La adherencia general a la inmunoterapia en los pacientes fue del 38,9%. De acuerdo con el tipo de inmunoterapia, se halló que en los pacientes con ITSC, el 38,5% fueron considerados adherentes, y en los pacientes con ITSL la adherencia fue del 40,9%. No se hallaron diferencias significativas entre la adherencia y el tipo de IT. Las características sociodemográficas de los dos grupos

de inmunoterapia fueron relativamente similares, sin diferencias significativas ($p>0,05$). Los diagnósticos principales en ambos grupos fueron asma y rinitis (**tabla 1**).

Con relación al motivo para elegir la vía de la inmunoterapia, la recomendación médica fue la razón más importante tanto en ITSC (43,4%) como en ITSL (77,3%). En el grupo de ITSL, el siguiente motivo de elección fue el temor a la punción (22,7%), y en el grupo de ITSC fue el desconocimiento de que existiera otro tipo de IT (29,5%).

Respecto al grupo de pacientes adherentes, el 88,9% ($n=8$) de los pertene-

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de los pacientes en los dos tipos de inmunoterapia

	ITSC (n=122)	ITSL (n=22)	Valor p
Evaluación de la adherencia			
Adherente	47 (38,5%)	9 (40,9%)	0,833
No adherente	75 (61,5%)	13 (59,1%)	
Sexo			
Hombre	63 (51,6%)	11 (50,0%)	0,887
Mujer	59 (48,4%)	11 (50,0%)	
Edad de inicio de la IT*	12 (8)	10 (12)	0,375
Zona de residencia			
Urbana	110 (90,2%)	18 (81,8%)	0,270
Rural	12 (9,8%)	4 (18,2%)	
Estrato socioeconómico			
Bajo	57 (46,7%)	9 (40,9%)	0,615
Medio	65 (53,3%)	13 (59,1%)	
Diagnóstico principal			
Asma	68 (55,7%)	12 (54,5%)	0,917
Rinitis alérgica	50 (41,0%)	9 (40,9%)	0,995
Dermatitis atópica	3 (2,5%)	0 (0,0%)	0,999
Alergia a himenópteros	1 (0,8%)	1 (4,5%)	0,283
Múltiples enfermedades alérgicas	96 (78,7%)	14 (63,6%)	0,126

*Los valores se representan en mediana (rango intercuartil). IT: inmunoterapia; ITSL: inmunoterapia sublingual; ITSC: inmunoterapia subcutánea.

cientes al grupo con ITSL continuaron con esta alternativa de tratamiento, mientras que el 11,1% (n=1) de los pacientes cambiaron la ruta de la IT. En el grupo con ITSC, el 76,6% (n=36) de los pacientes continuaron con la misma ruta de tratamiento.

Frente a la evaluación de la adherencia de los pacientes, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en aspectos sociodemográficos como el sexo, la edad, la zona de residencia y el estrato socioeconómico, y no se hallaron diferencias significativas de la adherencia en los aspectos clínicos, como el diagnóstico principal y la presencia de múltiples enfermedades alérgicas (**tabla 2**).

De los 88 pacientes no adherentes, 84 abandonaron el tratamiento. Uno de los motivos más frecuentes de abandono del tratamiento es el relacionado con el sistema de salud, debido a la demora en los trámites administrativos asociados con las autorizaciones del tratamiento por parte de las Entidades Promotoras de Salud (EPS), tanto en la ITSC (57,7%) como en la ITSL (30,8%). Se encontró una diferencia significativa entre el servicio prestado por la institución en salud y el abandono al tratamiento, siendo mayor para el grupo tratado con ITSL (38,5%; $p=0,007$). Hubo también factores de abandono asociados al paciente y al tratamiento, como se describe en la **tabla 3**.

Tabla 2. Características sociodemográficas y clínicas con relación a la adherencia

	Adherente (n=56)	No adherente (n=88)	Valor <i>p</i>
Sexo			
Hombre	29 (51,8%)	45 (51,1%)	0,939
Mujer	27 (48,2%)	43 (48,9%)	
Edad de inicio de la IT*	12 (7)	11 (8)	0,273
Zona de residencia			
Urbana	50 (89,3%)	78 (88,6%)	0,904
Rural	6 (10,7%)	10 (11,4%)	
Estrato socioeconómico			
Bajo	24 (42,9%)	42 (47,7%)	0,567
Medio	32 (57,1%)	46 (52,3%)	
Diagnóstico principal			
Asma	32 (57,1%)	48 (54,5%)	0,760
Rinitis alérgica	22 (39,3%)	37 (42,0%)	0,743
Dermatitis atópica	1 (1,8%)	2 (2,3%)	0,999
Alergia a himenópteros	1 (1,8%)	1 (1,1%)	0,999
Múltiples enfermedades alérgicas	40 (71,4%)	70 (76,5%)	0,264

*Los valores se representan en mediana (rango intercuartil). IT: inmunoterapia.

Tabla 3. Motivo de abandono por tipo de inmunoterapia

Motivo de abandono	ITSC (n=71)	ITSL (n=13)	Valor p
Relacionado con la EPS	41 (57,7%)	4 (30,8%)	0,085
Relacionado con la IPS Universitaria	5 (7,0%)	5 (38,5%)	0,007
Reacción adversa sistémica	12 (16,9%)	0 (0,0%)	0,113
Problemas financieros	7 (9,9%)	0 (0,0%)	0,294
Falla terapéutica	4 (5,6%)	0 (0,0%)	0,504
No control de la enfermedad de base	1 (1,4%)	2 (15,4%)	0,845
Mejoría clínica	1 (1,4%)	2 (15,4%)	0,845

ITSL: inmunoterapia sublingual; ITSC: inmunoterapia subcutánea.

Discusión

El beneficio que puede presentar un paciente en la mejoría y en la recuperación de una enfermedad, depende en gran medida de la responsabilidad que pueda tener frente al cumplimiento y la constancia con el régimen prescrito [17]. El incumplimiento del tratamiento y la falta de adherencia repercuten principalmente en patologías crónicas que necesitan tratamiento de largo plazo, como es el caso de las enfermedades alérgicas que involucran tanto la responsabilidad del paciente, como el acompañamiento del médico en su plan terapéutico [16,18].

En el presente estudio se encontró que la adherencia a la IT, sin distinción de la vía de aplicación, fue de un 38,9%; respecto a la vía de administración de la IT no se hallaron diferencias significativas en la adherencia a la terapia (ITSC=38,5% e ITSL=40,9%). Passalacqua y colaboradores afirman que en la rutina diaria de un servicio de alergología, la adherencia óptima a la IT, tanto para la ITSL como para la ITSC, es difícil de cumplir [16]; sin embargo, porcentajes altos de adherencia son posibles en estudios experimentales de ensayos clínicos controlados [19].

De igual manera, Passalacqua [16] reconoce que algunas intervenciones como la educación, el seguimiento estricto y el contacto habitual con el paciente podrían mejorar la adherencia.

El estudio de Kiel y colaboradores [13] mostró resultados bajos de cumplimiento, donde el 23% de los pacientes con ITSC y el 7% de los pacientes con ITSL cumplieron con una duración mínima de tratamiento, confirmando que en la vida real en el tratamiento y en la persistencia de los pacientes frente a la inmunoterapia subcutánea y sublingual con alérgenos, es difícil obtener indicadores altos. Autores como Pitsios y colaboradores [20] han sugerido algunos consejos para aumentar la adherencia a la IT, como una mejor educación del paciente al inicio del tratamiento, proporcionando información acerca de las expectativas de eficacia a través del tiempo de la IT, los efectos secundarios, el costo y el compromiso asumido por el paciente; de igual manera, compartir con los pacientes la decisión sobre qué tipo de inmunoterapia seleccionar, especialmente los que seguirán ITSL, ya que continuarán con el tratamiento en casa. Finalmente, el médico especialista debe demostrar un interés sincero en las inquietudes

sobre el tratamiento que surgen de parte del paciente.

El estudio de Manzotti y colaboradores [21] demuestra cómo los abandonos del tratamiento aumentan con los años e impiden altas tasas de adherencia, donde después de tres años de tratamiento, el abandono en los pacientes con ITSC puede llegar al 26,7% y en los pacientes con ITSL al 46%. La no adherencia a la inmunoterapia se presenta como una de las principales causas del incumplimiento de los pacientes. El estudio de Hsu y colaboradores [14] mostró que el 45% de los pacientes con ITSC y el 41% de los pacientes con ITSL abandonaron el tratamiento, con razones de retiro diferentes en los dos grupos de inmunoterapia.

En el estudio realizado por Lemberg y colaboradores [22] se encontró una proporción general de abandono del 34,8%, en el cual los pacientes con ITSL (39%) mostraron una proporción de abandono mayor comparada con el grupo con ITSC (32,4%), sin diferencias significativas entre los grupos de IT, donde los principales motivos de abandono estaban relacionados con el paciente, y no por la falta de comunicación o información. Otro estudio realizado en el año 2012 [14] tenía como objetivo determinar las razones de abandono de la IT, donde los pacientes con ITSC manifestaron inconvenientes personales como su principal motivo de abandono, mientras que el motivo de abandono de los pacientes ITSL fue la duda de la eficacia de este tratamiento.

Otros estudios retrospectivos que evaluaron la IT durante un periodo de terapia de aproximadamente 3 años, mostraron proporciones de abandono en los pacientes con ITSL entre el 41% y el 93%, y en los pacientes con ITSC

entre el 40% y el 77% [13,14,23]. En el presente estudio, nuestros resultados reportaron una proporción de abandono general del tratamiento del 58,3%, con un motivo en común...*“la demora en los trámites administrativos relacionados con las autorizaciones del tratamiento”*, en especial los relacionados con la institución en salud, donde se encontró un abandono del tratamiento de la ITSL en el 38,5% de los pacientes. Es posible que las causas que originaron este abandono puedan ser similares a las reportadas por el estudio de Lombardi y colaboradores [24], en el cual aproximadamente el 75% de los pacientes sometidos a ITSL no renovaban sus recetas, lo que se atribuyó a la dificultad de los pacientes para comunicarse con sus médicos tratantes para obtener nuevas recetas o para abordar preguntas sobre los efectos adversos del tratamiento.

El estudio de Leader y colaboradores [25] demostró valores superiores de cumplimiento de adherencia tanto para ITSC (84%) como para ITSL (66%), en comparación con los resultados del presente estudio; posiblemente estas diferencias obedecen a la definición de cumplimiento que utilizó el estudio de Leader en su indicador de escala de medición. Esta situación hace difícil comparar los resultados al no tenerse estandarizado un indicador de cumplimiento de adherencia. Otro aspecto importante en la adherencia es la continuidad en el tratamiento por parte de los pacientes con apoyo y comunicación continua con el especialista; una revisión sistemática de la literatura del año 2014 [11] mostró que entre el 55% y el 82% de los pacientes interrumpieron la ITSL debido a que no cumplieron con el tiempo estipulado y recomendado por el especialista. Frente a la duración de la IT, esta debe administrarse durante al menos 3 años para observar

un mejor efecto en el paciente [26]; sin embargo, es frecuente la reducción en la adherencia al tratamiento con el tiempo, como lo demuestra el estudio de Jutel y colaboradores [27], donde la adherencia de los pacientes que recibieron IT fue del 63,8% al final del segundo año, y del 38,6% al final del tercer año.

Comparar la adherencia en la inmunoterapia, tanto la ITSL como la ITSC, puede presentar diversos resultados debido a la metodología empleada en los diferentes estudios, como la fuente de datos, los extractos de alérgenos, las poblaciones de estudio, y principalmente el sistema de atención en salud de cada país. Los estudios de IT en la vida real demuestran que la adherencia se ve afectada por las amplias variaciones que presentan los pacientes en las interrupciones del tratamiento; este es uno de los problemas más críticos en el cumplimiento y éxito de la IT [28]. Lo que comparten algunos estudios [16, 22] es la manera de mejorar el indicador de adherencia al tratamiento, por medio de herramientas de comunicación más efectivas, educación continua por parte del especialista al paciente, la incorporación de visitas de seguimiento estandarizadas y el empleo de herramientas informáticas móviles o de web.

En conclusión, en nuestro estudio con la IT en condiciones de vida real, se presentó una adecuada adherencia al tratamiento, no se presentaron diferencias significativas al compararse la ruta sublingual y subcutánea con algunos aspectos sociodemográficos y clínicos de los pacientes; sin embargo, cuando se evalúa la causa del abandono por tipo de IT, estas pueden ser diferentes en sus proporciones dependiendo del tipo de IT, en especial las relacionadas con los trá-

mites administrativos de la institución o de la aseguradora en salud.

Referencias

1. **Peterson B, Saxon A.** Global increases in allergic respiratory disease: the possible role of diesel exhaust particles. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;77:263-270. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)63318-2](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)63318-2).
2. **Barnes PJ, Jonsson B, Klim JB.** The costs of asthma. *Eur Respir J* 1996;9:636-642. <https://doi.org/10.1183/09031936.96.09040636>.
3. **Maziak W, Behrens T, Brasky TM, Duhme H, Rzehak P, Weiland SK, et al.** Are asthma and allergies in children and adolescents increasing? Results from ISAAC phase I and phase III surveys in Munster, Germany. *Allergy* 2003;58:572-579. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2003.00161.x>.
4. **Meltzer EO, Blaiss MS, Derebery MJ, Mahr TA, Gordon BR, Sheth KK, et al.** Burden of allergic rhinitis: results from the pediatric allergies in America survey. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:S43-70. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.05.013>.
5. **Weidinger S, Novak N.** Atopic dermatitis. *Lancet* 2016;387:1109-1122. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00149-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00149-X).
6. **Jang HJ, Hwang S, Ahn Y, Lim DH, Sohn M, Kim JH.** Family quality of life among families of children with atopic dermatitis. *Asia Pac Allergy* 2016;6:213-219. <https://doi.org/10.5415/apallergy.2016.6.4.213>.
7. **Tortajada-Girbés M, Mesa Del Castillo M, Larramona H, Lucas JM, Álvaro M, Tabar AI, et al.** Evidence in immunotherapy for paediatric respiratory allergy: Advances and recommendations. *Allergol Immunopathol* 2016;44(Suppl1):1-32. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2016.09.001>.
8. **Claes C, Mittendorf T, Graf von der Schulenburg JM.** [Persistence and frequency of prescriptions of subcutaneous allergen-specific immunotherapy (SCIT) prescribed within the German statutory health insurance]. *Med Klin (Munich)* 2009;104:536-542. <https://doi.org/10.1007/s00063-009-1113-8>.

9. **Bahceciler NN, Galip N.** Comparing subcutaneous and sublingual immunotherapy: what do we know? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:640-647. <https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e328358d5f2>.
10. **Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM.** Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD001186. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001186.pub2>.
11. **Bender BG, Oppenheimer J.** The special challenge of nonadherence with sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:152-155. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2014.01.003>.
12. **Reisacher WR, Visaya JM.** Patient adherence to allergy immunotherapy. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;21:256-262. <https://doi.org/10.1097/MOO.0b013e32835f8048>.
13. **Kiel MA, Roder E, Gerth van Wijk R, Al MJ, Hop WC, Rutten-van Molken MP.** Real-life compliance and persistence among users of subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:353-360. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.03.013>.
14. **Hsu NM, Reisacher WR.** A comparison of attrition rates in patients undergoing sublingual immunotherapy vs subcutaneous immunotherapy. *Int Forum Allergy Rhinol* 2012;2:280-284. <https://doi.org/10.1002/alr.21037>.
15. **Stokes SC, Quinn JM, Sacha JJ, White KM.** Adherence to imported fire ant subcutaneous immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;110:165-167. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2012.11.010>.
16. **Passalacqua G, Baiardini I, Senna G, Canonica GW.** Adherence to pharmacological treatment and specific immunotherapy in allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2013;43:22-28. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2012.04052.x>.
17. **Bousquet J, Demoly P.** Compliance and convenience to immunotherapy. *Arb Paul Ehrlich Inst Bundesinstitut Impfstoffe Biomed Arzneimittel Langen Hess* 2009;96:289-295.
18. **Koberlein J, Kothe AC, Schaffert C.** Determinants of patient compliance in allergic rhinoconjunctivitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011;11:192-199. <https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e3283466fcb>.
19. **Antico A.** Long-term adherence to sublingual therapy: literature review and suggestions for management strategies based on patients' needs and preferences. *Clin Exp Allergy* 2014;44:1314-1326. <https://doi.org/10.1111/cea.12362>.
20. **Pitsios C, Dietis N.** Ways to increase adherence to allergen immunotherapy. *Curr Med Res Opin* 2019;35:1027-1031. <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1552044>.
21. **Manzotti G, Riario-Sforza GG, Dimatteo M, Scolari C, Makri E, Incorvaia C.** Comparing the compliance to a short schedule of subcutaneous immunotherapy and to sublingual immunotherapy during three years of treatment. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2016;48:224-227.
22. **Lemberg ML, Berk T, Shah-Hosseini K, Kasche EM, Mosges R.** Sublingual versus subcutaneous immunotherapy: patient adherence at a large German allergy center. *Patient Prefer Adherence* 2017;11:63-70. <https://doi.org/10.2147/PPA.S122948>.
23. **Sieber J, De Geest S, Shah-Hosseini K, Mosges R.** Medication persistence with long-term, specific grass pollen immunotherapy measured by prescription renewal rates. *Curr Med Res Opin* 2011;27:855-861. <https://doi.org/10.1185/03007995.2011.559538>.
24. **Lombardi C.** What is the factor that improves adherence to allergen-specific immunotherapy? A secretary! *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015;114:530-531. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2015.03.013>.
25. **Leader BA, Rotella M, Stillman L, DelGaudio JM, Patel ZM, Wise SK.** Immunotherapy compliance: comparison of subcutaneous versus sublingual immunotherapy. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016;6:460-464. <https://doi.org/10.1002/alr.21699>.
26. **Schmitt J, Schwarz K, Stadler E, Wüstenberg EG.** Allergy immunotherapy for allergic rhinitis effectively prevents asthma: Results from a large retrospective cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1511-1516. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.07.038>.
27. **Jutel M, Brüggjenjürgen B, Richter H, Vogelberg C.** Real-world evidence of subcutaneous allergoid immunotherapy in house dust mite-induced allergic rhinitis and asthma. *Allergy* 2020;75:2046-2054. <https://doi.org/10.1111/all.14240>.