

Artículo destacado Enero 2020

Safety of Timothy Grass Sublingual Immunotherapy Tablet in Children: Pooled Analyses of Clinical Trials.

Halken S, Roberts G, Valovirta E, Nolte H, Hulstrøm V, Blaiss MS. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020 Jan 15. pii: S2213-2198(20)30047-7. doi: 10.1016/j.jaip.2020.01.008.

Dra. Eloina González Mancebo – Hospital Universitario de Fuenlabrada

El objetivo del artículo es mostrar los resultados de seguridad y tolerancia a corto y largo plazo del tratamiento diario con un liofilizado oral de gramíneas (75,000 SQ-T; 15 mg Phl p 5) en niños y adolescentes (3 a 18 años) con rinitis/conjuntivitis alérgica. Para ello se han analizado los datos de seguridad de 9 ensayos clínicos doble ciego controlados con placebo realizados en Europa y Norteamérica, incluyendo:

estudios en fase I en los que se evaluó únicamente seguridad (duración: 28 días)

estudios en los que los pacientes recibían el tratamiento desde al menos 8 semanas antes de iniciarse la estación polínica y se continuaba hasta la finalización de la misma.

estudios en los que el tratamiento se prolongó durante 3 años.

RESULTADOS:

Se incluyeron un total de 1.818 pacientes, 923 en tratamiento con el liofilizado oral de gramíneas y 895 tratados con placebo. La edad media de los pacientes fue de 10,4 (DE 3,1) años. Un 18% de los pacientes del grupo tratado con el liofilizado de gramíneas sufría asma (leve o moderada) frente a un 16% en el grupo tratado con placebo. Un 40% (368) de los pacientes tratados con el liofilizado de gramíneas recibió el tratamiento durante más de un año (media: 514 días).

Se observó un número similar de efectos adversos (TEAEs*) en el grupo activo y en el grupo placebo (86% vs 83%). El porcentaje de efectos adversos relacionados con el tratamiento (TRAES**) fue de 59% para el grupo activo y de 23% para el grupo placebo. La mayor parte de los TRAES del grupo activo (98%) se clasificaron como leves o moderados, siendo los más frecuentes el prurito oral (33%) y la irritación faríngea (19%). Ambos síntomas aparecían mayoritariamente desde el primer día del tratamiento y tenían una duración aproximada de 15-20 minutos. La duración media fue de 14,5 días para el prurito oral y de 5 días para la irritación faríngea. Los efectos adversos motivaron la suspensión del tratamiento en un 8% de los pacientes del grupo tratado con el liofilizado de gramíneas y en un 2% del grupo tratado con placebo.

Se comunicaron 7 casos (<1%) de efectos adversos graves clasificados como relacionados con el tratamiento (TRAes) con el liofilizado de gramíneas: Un caso de prurito orofaríngeo con tos y sensación de falta de aire tras la toma del liofilizado, que posteriormente continuó con el tratamiento con buena tolerancia. Un paciente presentó una anafilaxia (disfagia, disnea y descenso de la TA - de 110/65 mmHg a 90/55 mmHg -) a los 5 minutos de tomar el primer liofilizado, precisó adrenalina y se suspendió el tratamiento. Una crisis de asma tras estar en un jardín después de cortar el césped, que posteriormente continuó con el tratamiento con buena tolerancia. Y otros 4 casos que presentaron: una crisis de convulsiones tónico-clónicas generalizadas (se suspendió el tratamiento), un caso de púrpura trombocitopénica autoinmune (se suspendió el tratamiento), un caso de anemia (se suspendió el tratamiento) y un caso de dolor abdominal y fiebre (se suspendió el tratamiento de forma temporal). Se administró adrenalina en 3 pacientes (en el caso descrito anteriormente y en dos casos con angioedema oral importante).

No se comunicó ningún caso de esofagitis eosinofílica.

El perfil de seguridad fue similar en los pacientes con y sin asma y en las distintas regiones geográficas.

* TEAEs: cualquier efecto adverso que ocurre en el momento del tratamiento o después de este, independientemente de que exista una relación causal con el tratamiento.

** TRAes: son efectos adversos evaluados por el investigador como relacionados con el tratamiento.

APLICABILIDAD CLINICA

La combinación de datos de seguridad de múltiples ensayos pediátricos refuerza los resultados previos y proporciona una robusta evidencia de la tolerabilidad y seguridad del tratamiento con un liofilizado oral de gramíneas a largo plazo en niños.

Artículo destacado Febrero 2020

Relación coste-eficacia de la inmunoterapia con polen de gramíneas en adultos.

Dra. María Ángeles Gonzalo Garijo

Los autores pretenden evaluar la relación coste-eficacia de la inmunoterapia alérgeno-específica (ITA) con polen de gramíneas administrada por vía subcutánea (SCIT) o sublingual (SLIT) en relación con el tratamiento farmacológico estándar utilizando un modelo de Markov no estacionario. Se trata de un modelo estadístico estocástico para sistemas que cambian aleatoriamente donde se supone que los estados futuros no dependen de estados pasados. Estos modelos muestran todos los estados posibles, así como las transiciones, la tasa de transiciones y las probabilidades entre ellos y se usan para modelar sistemas, reconocer patrones, hacer predicciones y aprender de las estadísticas de datos secuenciales. Es un modelo independiente (sin financiación de compañías farmacéuticas) que incluye amplios análisis de escenarios para reflejar situaciones plausibles de la vida real con el fin de aumentar la fiabilidad de las conclusiones. Los resultados están destinados a proporcionar a los profesionales de la salud y a los responsables políticos información útil para intervenciones rentables.

El estudio compara en una cohorte hipotética de 1000 pacientes adultos diagnosticados de rinoconjuntivitis moderada-grave con o sin asma intermitente leve alérgica la relación coste-eficacia de SLIT tabletas (Grazax® y Oralair®) o SCIT (Allergovit®, Purethal®, Lais In®, Tyrosin TU® y Pangramin Ultra®) en relación con la terapia farmacológica. Se valoran 3 estrategias: 1) tratamiento estándar (sin AIT): antihistamínicos y corticosteroides tópicos; 2) SLIT asociada al tratamiento estándar; 3) SCIT asociada al tratamiento estándar. Las estimaciones se realizan con IT mantenida durante 3 años. En el caso de SCIT consideran además costes indirectos no médicos, como los derivados de los desplazamientos para la administración de la IT y disminución de la productividad por ese motivo. Se plantea un horizonte de 9 años para considerar los efectos a largo plazo de la IT. En todos los escenarios la eficacia se evaluó mediante estimaciones agrupadas de los metanálisis bajo el modelo de efectos fijos, a menos que se especificara lo contrario, y se valoraron los costes, QALYs y las puntuaciones agrupadas de síntomas totales de rinoconjuntivitis comunicadas en los metanálisis disponibles de los ensayos controlados randomizados que comparan SCIT o SLIT tabletas con placebo. La relación coste-efectividad incremental (ICER) entre las estrategias se calculó asumiendo la terapia farmacológica como el comparador de referencia y es el resultado de dividir los costes incrementales por QALYs (quality-adjusted life-year: año de vida ajustado por calidad) incrementales.

Ambas formas de AIT contribuyeron a ganancias en QALYs y al aumento de los costes en relación con el tratamiento estándar. SCIT era un poco más cara, pero más efectiva que SLIT, siendo la opción más rentable (ICER para SCIT, 11,418 €; ICER para SLIT, 15,212 €). Los menores costes de SLIT en relación con SCIT se debieron a una mayor tasa de interrupción con SLIT (los costes de SLIT disminuyen dramáticamente precisamente debido a los abandonos). Los ICER superiores a 120,000 € para SCIT y SLIT se demostraron en un escenario asumiendo que las bajas tasas de persistencia del tratamiento, que son comunes en la vida real, conducen a la ausencia de un beneficio clínico de AIT a largo plazo.

Conclusiones de los autores: Los resultados no son lo suficientemente robustos como para concluir que ambas formas de IT de pólenes de gramíneas son estrategias rentables en comparación con el tratamiento estándar. El beneficio clínico modesto de la IT y la alta tasa de interrupción del tratamiento antes de los 3 años recomendados (que afecta la eficacia a largo plazo después del tratamiento) pesan mucho en la rentabilidad de la IT. No obstante, SCIT podría ser la opción más rentable ya que se ve menos afectada que SLIT por problemas relacionados con la adherencia y la persistencia del tratamiento. Por ello sugieren informar a los pacientes sobre cómo funciona la IT y la necesidad de cumplir con regularidad el cronograma de administración y la finalización del tratamiento. Además, se deben implementar estrategias de seguimiento sistemático que promuevan la adherencia para aumentar la rentabilidad.

APLICABILIDAD CLINICA

Los estudios farmacoeconómicos disponibles en la actualidad sobre ITA son escasos, heterogéneos y a veces de escasa validez metodológica. El novedoso modelo propuesto por los autores, un modelo estadístico independiente sin financiación farmacéutica, llega a conclusiones clínicas similares a las comunicadas en otros estudios con estimaciones de coste-efectividad de magnitud también parecidas. Este modelo podría ser una opción a valorar con IT con otros alérgenos y en otros países.

Las conclusiones de los autores obligan a destacar la necesidad del cumplimiento correcto del tratamiento con IT para obtener resultados óptimos en la relación coste-eficacia y esto implica favorecer la adherencia al tratamiento con la formación adecuada de los pacientes y su seguimiento cercano.

Artículo destacado Marzo 2020

Basophil sensitivity reflects long-term clinical outcome of subcutaneous immunotherapy in grass pollen-allergic patients.

Johannes M. Schmid et al. Allergy. 2020; 00:1-11. DOI: 10.1111/all.14264

Dra. Elisa Haroun Díaz - Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid.

La inmunoterapia con alérgenos (ITA) induce cambios celulares y humorales responsables de un aumento en la tolerancia alérgica, pero aún no está claro ni el mecanismo ni los biomarcadores responsables de predecir la efectividad de este tratamiento a largo plazo.

El objetivo de este estudio es investigar los efectos de la inmunoterapia subcutánea (SCIT) en pacientes con diagnóstico de rinoconjuntivitis alérgica por pólenes de gramíneas en relación a una serie de factores humorales/celulares y su correlación con los parámetros clínicos.

Mediante un diseño prospectivo aleatorizado, se incluyeron 24 pacientes: 18 recibieron SCIT y 6 pacientes únicamente tratamiento sintomático. El estudio se realizó durante 3 años de tratamiento activo y un año de seguimiento tras haber finalizado el mismo.



Los pacientes que recibieron tratamiento con SCIT presentaron registros de síntomas más bajos y puntuaciones de calidad de vida más altas durante el tratamiento y al año de haberlo suspendido. Además, toleraron dosis más elevadas de alérgeno en los resultados clínicos objetivos valorados por pruebas de SPT y provocación nasal (PNA) durante el tratamiento, al año de haberlo suspendido y manteniéndose varios años después de finalizar el mismo.

A nivel inmunológico, la SCIT produjo una disminución de la sensibilidad basófila a las tres semanas de tratamiento que se correlacionó fuertemente con el registro de síntomas y se mantuvo durante los cuatro años de estudio.

Otros hallazgos objetivados fueron la inhibición de la unión facilitada a los alérgenos (FAB), el aumento del factor de bloqueo de la IgE y un aumento de las células plasmáticas en la mucosa nasal.

APLICABILIDAD CLINICA



La sensibilidad basófila es una herramienta útil para monitorizar los primeros efectos de la inmunoterapia como tratamiento de la alergia a pólenes. La evaluación de los cambios en la sensibilidad basófila puede ser un biomarcador adecuado para valorar la efectividad clínica de la SCIT, aunque se deben realizar más estudios controlados con placebo que confirmen estos resultados.

Artículo destacado Abril 2020

Molecular profiling of allergen-specific antibody responses may enhance success of specific immunotherapy.

Azahara Rodríguez-Domínguez et al. J Allergy Clin Immunol. 2020 Apr 13. pii: S0091-6749(20)30479-6. doi: 10.1016/j.jaci.2020.03.029.

[Epub ahead of print]

Dr. Alejandro Joral Badas – Hospital Universitario Donostia.

Nos encontramos ante uno de los actuales “estudios en vida real”, con el objetivo puesto en ver si el diagnóstico molecular y el conocimiento de los perfiles de sensibilización de los pacientes alérgicos a ácaros pueden mejorar la respuesta a la inmunoterapia con extracto de ácaros. La idea es si se puede saber de antemano, a través del diagnóstico molecular, qué pacientes van a responder mejor a la inmunoterapia.

Se formó un grupo de 24 pacientes alérgicos a ácaros, que realizaron un año de IT subcutánea con un extracto de ácaros (Alutard SQ 510), extrayéndose suero y secreción nasal en varias fases: Basal, y a las semanas 7, 15, 33 y 52. Se determinó en cada una de las extracciones IgE e IgG frente a 15 moléculas alergénicas: Der p 1, Der f 1, Der p 2, Der f 2, Der p 4, Der p 5, Der p 7, Der p 10, Der p 11, Der p 14, Der p 15, Der p 18, Der p 21, Der p 23 y Der p 37. Se realizó con la técnica Inmuno CAP ISAAC®. Se determinaron subclases de IgG y péptidos por técnica ELISA y la capacidad bloqueante de las IgG formadas se comprobó con la disminución en la activación de basófilos. Todo este estudio in vitro se asoció en las mismas visitas con un estudio “in vivo” mediante una puntuación combinada de síntomas y medicación (CSMS) y una escala visual analógica (VAS). A este grupo se añadió un grupo de 9 pacientes alérgicos similar al anterior pero que no recibieron IT y un grupo control de 9 pacientes no alérgicos, en todos se realizó el mismo estudio inmunológico, no se aleatorizaron los pacientes y el estudio no se realizó con método ciego. Tampoco los grupos eran homogéneos. El estudio recibió la autorización del Comité de Ética de la Universidad de Viena.

Resultados:

La vacunación con Alutard SQ 510 induce un aumento significativo en la IgG específica para Der p 1, Der p 2, Der f 1, Der f 2 y, en menor cantidad pero destacable, para Der p 23. No hubo ningún aumento en la IgG específica a ninguno de los otros alérgenos (Der p 4, 5, 7, 11, 14, 15, 18, 21, 37). No se encontró aumento de ninguna IgG específica en el grupo no tratado. También se observaron aumentos en los niveles de IgE específica para Der p 1, Der f 1, Der p 2, Der f 2 y Der p 23, pero solo en las visitas 1 y 2, descendiendo paulatinamente en las visitas 3 y 4; mientras los niveles de IgG específicas antes descritos seguían aumentando en todas las visitas.

En cuanto a las subclases de IgG alérgeno-específicas, se encontró aumento en la IgG1, 2 y 4, (pero no en la IgG3) frente a Der p 1, 2 y 23; no frente a Der p 5; y se observó una diferencia interesante en la cinética, así IgG 1 y 2 aumentan menos y solo al principio, mientras que IgG4 aumenta más y sigue aumentando a lo largo de todo el periodo de mantenimiento. También se observó IgG1 y 4 en secreciones nasales, aunque solo aumentaron a lo largo del estudio los niveles de IgG 4 en secreción nasal. En el grupo no tratado no varían los niveles de las subclases de IgG durante todo el estudio.

Por último, se estudió si estos anticuerpos IgG inducidos con la Inmunoterapia eran capaces de inhibir la activación de los basófilos alérgeno-específica, y se comprobó que los sueros de los pacientes tras recibir IT inhibían la activación de los basófilos frente (sobre todo) a Der p 1 y 2 y en menor medida frente a Der p 23 (y no en todos) y nada frente a Der p 4, 5, 7, 21.

“In vivo” mediante el score de síntomas (CSMS) y la escala visual analógica (VAS) se comprobó una importante mejoría en pacientes con sensibilización exclusiva a Der p 1 y 2, tras el tratamiento con IT, en comparación con pacientes que también tenían sensibilización a otros alérgenos: Der p 5, 7, 21, 23. Pese a ser clara esta diferencia, no resultó estadísticamente significativa.

La conclusión más destacable de este estudio observacional, en “vida real”, es que la IT con ácaros Alutard SQ 510 induce solo parcialmente una respuesta de anticuerpos IgG protectores fundamentalmente frente Der p 1 y Der p 2 y en menor medida frente a Der p 23, pero no produce respuesta alguna frente a otros alérgenos importantes de ácaros: Der p 5, 7 ni 21. Por tanto, los pacientes sensibilizados solo a Der p 1 y 2 se benefician mucho más del tratamiento que los que también están sensibilizados a Der p 5, 7, 21 y 23.

APLICABILIDAD CLINICA

El estudio tiene unas limitaciones claras: pocos pacientes (24), seguimiento corto, solo con un tipo de extracto muy concreto (Alutard SQ 510), no aleatorizado y grupo control no homogéneo. Por todo ello, algunos resultados no son estadísticamente significativos, aunque sí clínicamente interesantes. El estudio inmunológico realizado es muy completo.

Tiene el interés de acercarnos a la realidad que vemos clínicamente, “¿por qué algunos de nuestros pacientes alérgicos a los ácaros no responden tan bien a la IT como otros?”: como el estudio apunta, quizás la sensibilización a determinantes menores (Der p 5, 7, 21, 23) puede ser la explicación.

Este estudio, además, nos sirve de acicate para seguir profundizando en la medicina personalizada, establecer, a través del diagnóstico molecular, un perfil de sensibilización clara para cada uno de nuestros pacientes y seguir buscando mejores extractos y conociendo el contenido real, no solo de Der p 1, 2, Der f 1 y 2, sino de otros determinantes antigénicos que nos permita llegar realmente a la IT personalizada.

Artículo destacado Mayo 2020

Health and Economic Outcomes of Home Maintenance Allergen Immunotherapy in Select Patients with High Health Literacy during the COVID-19 Pandemic: A Cost-Effectiveness Analysis During Exceptional Times.

Shacker M et al J Allergy Clin Immunol Pract 2020

Dr. Juan José Liñana Santafé – Hospital Universitario de la Ribera. Alzira.

Debido al potencial riesgo de inducir anafilaxia, se recomienda que la inmunoterapia se administre bajo supervisión sanitaria con un período de observación médica de 30 minutos post-inyección, pero en circunstancias excepcionales se deben considerar otras alternativas.

El objetivo de este trabajo es evaluar la relación coste-efectividad de la autoadministración de la inmunoterapia con alérgeno en circunstancias excepcionales como pueda ser una pandemia (caso actual de Covid-19), frente a la discontinuación de dicho tratamiento o la administración en centro sanitario con el riesgo que implica acudir a ellos (tanto por la posibilidad de infección como por el riesgo de accidente por desplazamiento). Para ello se seleccionan pacientes que cumplan determinados criterios: que estén advertidos de los posibles riesgos y hayan otorgado su consentimiento, con ausencia previa de reacciones sistémica, ausencia de comorbilidades que puedan complicar la reacción anafiláctica o su tratamiento, que posean buena cultura sanitaria y que se les haya instruido previamente en el almacenamiento, manejo y administración de la IT; no existen datos previos al respecto.

Se usa un modelo de Markov para comparar dichos pacientes seleccionados mediante un estudio de cohortes y microsimulaciones y se diseña un diagrama de decisiones con tres brazos: administración de IT en casa, en clínica o interrupción del tratamiento y se valoran los costes en dólares (2020) según datos objetivos: valor de la inmunoterapia, del autoinyector de adrenalina caso de administración en domicilio, mejoría de calidad de vida ajustada por años (QALY), probabilidad de contraer SARS-COV-2, accidente de tráfico en desplazamiento,....



Grafica

Resultados:

Los resultados de la autoadministración en domicilio de la IT en caso de pandemia, se encuentran como opción coste-efectiva valorando tanto el precio del autoinyector de adrenalina para el domicilio como el riesgo de contraer la Covid-19. Excluyendo tanto el riesgo que implica la pandemia como un posible accidente de tráfico en el desplazamiento al centro médico, la inmunoterapia administrada en entorno sanitario es superior a cualquier otra estrategia.



APLICABILIDAD CLINICA

En una situación de pandemia como la actual, el presente estudio pone de manifiesto la coste-efectividad de la administración de inmunoterapia con alérgeno en el domicilio, para determinados pacientes cuidadosamente seleccionados y aleccionados en el uso tanto de la inmunoterapia como en el de la adrenalina autoadministrada en caso de reacción sistémica.

Artículo destacado Junio 2020

COVID-19 pandemic: Practical considerations on organization of an allergy clinic- an EAACI/ARIA Position Paper.

Dra. Beatriz Núñez Acevedo - Servicio de Alergología. Hospital Universitario Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes, Madrid.

Este trabajo publicado como position paper de la EACCI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) reúne una serie de recomendaciones para el funcionamiento óptimo y seguro de cualquier servicio de Alergología durante la pandemia de COVID-19, desde el punto de vista técnico y de manejo de pacientes. Se dividen en nueve secciones:

Consideraciones generales para trabajadores sanitarios. Se especifica que las medidas de protección empleadas deben seguir las recomendaciones del Centro Europeo para el control de enfermedades, la Organización Mundial de la Salud y los organismos de gobierno de cada territorio.

Curso clínico de la enfermedad en pacientes alérgicos. Existe poca evidencia disponible sobre si existen diferencias en el curso de la enfermedad por COVID-19 en pacientes alérgicos comparados con los no alérgicos.

Atención a los pacientes alérgicos. Se establecen dos aspectos importantes:

3.1 Retrasar consultas y procedimientos no esenciales que puedan suponer un riesgo para la seguridad del paciente y del trabajador y por tanto dotar a los pacientes de herramientas para involucrarles en el control domiciliario de su enfermedad alérgica.

3.2 Implementar herramientas de telemedicina para triar y manejar pacientes y priorizar por ejemplo pacientes que precisen consulta presencial.

Utilizando la historia clínica y cuestionarios estandarizados y validados, los autores proponen diferentes criterios para cada patología alérgica, para decidir qué pacientes serían candidatos a esa consulta presencial (Fig 1 del texto). En el caso de pacientes candidatos a inicio de biológicos o de inmunoterapia subcutánea (ITE sc), se proponen pacientes con asma con ACT < 20, asma grave o asma de difícil control, pacientes con rinitis grave (siguiendo criterios de guía ARIA) o pacientes con anafilaxia con veneno de himenópteros. Se recomienda también que siempre que sea posible se realice la administración de inmunoterapia sublingual (SLIT) en domicilio en vez de en entorno hospitalario.

Retos y oportunidades de la tecnología de la información. Se recalca la utilidad en el uso de la tecnología en la salud pero siempre asegurando seguridad y protección de datos de los pacientes.

Entorno clínico de atención al paciente. Insisten en medidas de higiene y preventivas, y organización del triaje de pacientes para evitar contagios.

Consideraciones específicas en procedimientos diagnósticos en pacientes alérgicos. Debe establecerse muy bien la indicación para hacerlos, y en caso de que lleven a cabo, se deben reforzar las medidas preventivas para evitar contagios.

Consideraciones específicas en el manejo de enfermedades alérgicas. Se emiten recomendaciones sobre manejo de toda la patología alérgica, pero centrándonos en la ITE las recomendaciones son las siguientes:

7.1 Se debe parar la administración de ITE, en pacientes diagnosticados de enfermedad COVID-19, con sospecha de tenerla, o pacientes sintomáticos con contacto estrecho con un enfermo COVID-19. Se aplica tanto a ITE subcutánea como sublingual, y en el caso de ITE prescrita por patología respiratoria o por alergia a himenópteros.

7.2 Se puede continuar la administración de ITE en los siguientes circunstancias:

Pacientes asintomáticos sin sospecha de por COVID19 y /o sin contacto estrecho con pacientes positivos

Pacientes con PCR negativa

Pacientes tras una cuarenta adecuada, que se han recuperado de la infección por COVID-19

Pacientes con IgG a SARS-CoV2 positiva sin IgM específica

Se hace especial hincapié en la importancia de continuar la ITE en alergias potencialmente mortales como la alergia a himenópteros.

Consideraciones psicológicas y sociológicas. Se considera importante un cuidado psicológico óptimo para los pacientes por el riesgo de estigmatización al poder confundirse los síntomas de alergia con síntomas de infección por COVID-19

Consideraciones para el desarrollo de ensayos clínicos no relacionados con COVID-19. Se considera esencial que puedan continuar el desarrollo de ensayos clínicos no COVID-19, para lo que son necesarias nuevas guías con medidas de seguridad específicas.

APLICABILIDAD CLINICA

Este guía nos ofrece una serie de recomendaciones útiles para el manejo de la patología alérgica y de los pacientes alérgicos en época de pandemia COVID, que puede resolver dudas que nos han surgido durante estos meses. Hay que tener en cuenta que cada una de ellas debe poder adaptarse a la situación particular de cada servicio o consulta de alergología. Podemos destacar la importancia de implantar herramientas de telemedicina, la propuesta de criterios para priorizar qué consultas o pacientes deben mantenerse presenciales, y las pautas que nos orientan sobre el mantenimiento de los tratamientos pautados.

Artículo destacado Julio 2020

Sublingual immunotherapy for asthma.

Dra. Vanesa Sánchez Moreno – Hospital Universitario del Henares. Madrid.

El objetivo principal de esta revisión sistemática es evaluar la eficacia y seguridad de la SLIT frente a placebo ó tratamiento estándar en adultos y niños con asma.

Realizaron búsquedas a través de Cochrane Airways Group Specialised Register, ClinicalTrials.gov, WHO ICTRP y listados de referencias de estudios originales y revisiones publicados a partir del 25 de marzo de 2015 hasta el 29 de octubre de 2019. Fueron seleccionados 66 estudios reclutando 7944 participantes.

Se incluyeron ensayos clínicos controlados, randomizados y paralelos, la mayoría doble ciego controlado con placebo, independientemente de la duración del ciego, realizados en población adulta y pediátrica (ambos géneros), con asma de cualquier severidad y cualquier perfil de sensibilización alérgica, con una duración variable, desde un día hasta tres años.

23 del total de estudios reclutaron adultos y adolescentes, 31 únicamente niños (lo que supone más de la mitad de los incluidos), aunque sólo tres seleccionaron ambas poblaciones y nueve no lo especificaron.

La mayoría de estudios reclutaron pacientes alérgicos a ácaros ó pólenes, con asma leve ó intermitente (diagnosticada en al menos el 80%), que frecuentemente asociaron rinitis.

Esta revisión fue realizada por dos autores que de manera independiente seleccionaron la búsqueda de resultados de los estudios incluidos, obtuvieron los datos numéricos y evaluaron el riesgo de sesgos, todo ello sometido a verificación cruzada, resolviendo sus discrepancias mediante discusión.

En esta revisión sistemática se seleccionaron variables para evaluar la eficacia de SLIT, que coinciden con las recomendadas por los ensayos clínicos realizados en asma, definiéndose como principales exacerbaciones que precisaron consultar en urgencias ó ingreso, cuestionarios de calidad de vida validados y todo evento adverso significativo. Como variables secundarias se seleccionaron la puntuación de los síntomas asmáticos, exacerbaciones que precisaron corticoides sistémicos, la respuesta en los test de provocación bronquial y dosis de corticoides inhalados.

RESULTADOS.

Los procedimientos locales de cada grupo no se describieron adecuadamente, el 25% de los estudios tuvieron un alto riesgo de producir o detectar sesgos (o ambos), y además la pérdida de participantes fue elevada o desconocida en la mitad de los ensayos.

La mayoría de los grupos de estudio no reportaron variables principales de eficacia para medir el impacto de la SLIT en base a exacerbaciones y calidad de vida, mientras que un registro selectivo podría haber tenido un efecto significativo en la evidencia global. 16 estudios no aportaron ningún dato al respecto y sólo seis ensayos pudieron incluir un análisis post hoc de todos los eventos adversos.

El objetivo principal de la mayoría de los grupos de estudio no coincidió con aquellos definidos para esta revisión, considerando principalmente la puntuación de síntomas de asma o rinitis, y sólo dos pequeños estudios registraron como variables primarias las exacerbaciones que precisaron consultar en urgencias o ingreso.

La estimación acumulada de estos estudios sugiere que el tratamiento con SLIT podría reducir las exacerbaciones comparado con placebo o tratamiento estándar con muy bajo grado de evidencia (OR 0.35, 95% IC 0.1-1.2, n=108). Nueve estudios reportaron que la calidad de vida no pudo ser combinada en el análisis, y aunque la dirección del efecto favorece en su mayoría a la SLIT, los impactos medidos fueron pequeños e inciertos.

En cuanto a las variables secundarias, puntuación de síntomas de asma y medicación, fueron medidas en la mayoría de estudios seleccionados con escalas no validadas, lo que excluye análisis o interpretaciones significativas, aunque con una tendencia a asociarse cierto beneficio a la SLIT sobre placebo. Cambios en uso de corticoides inhalados (MD -17.13 mcgr/d, 95% CI -61.19 – 26.93, grado de evidencia bajo), exacerbaciones que precisaron corticoides orales (2 estudios, sin eventos) y provocación bronquial (SMD 0.99, 95% CI 0.17-1.82, grado de evidencia bajo) frecuentemente no fueron reportadas.

El tratamiento con SLIT no parece estar asociado a un incremento en la aparición de efectos adversos comparado con placebo o medicación estándar, y el análisis por diferencia de riesgo sugiere que 1 de cada 100 pacientes tratados con SLIT presentan eventos adversos graves, con un grado de evidencia moderadamente alto (RD -0.0004, 95% IC -0.0072-0.0064, n=4810, 29 estudios).

La mayor parte que recibieron SLIT presentaron algún tipo de evento adverso frente al grupo control (OR 1.99, 95% CI 1.49-2.67, alto grado de evidencia), siendo en su mayoría leves.

Los resultados fueron imprecisos e incluyeron la posibilidad de obtener un beneficio importante ó un efecto débil, e incluso en algunos casos un daño potencial asociado al tratamiento con SLIT en pacientes con asma.

APLICABILIDAD CLINICA

En esta revisión sistemática la evidencia objetivada para variables principales como exacerbaciones y calidad de vida resulta muy limitada como para extraer conclusiones clínicamente prácticas y útiles respecto a la eficacia de la SLIT en pacientes con asma.

Hay que poner en relieve que los datos de evidencia obtenidos tras éste metaanálisis corresponden a estudios incluidos que fueron publicados antes de octubre 2019, en los que se reclutaron poblaciones heterogéneas con asma leve e intermitente y/o rinitis, basándose en cuestionarios de síntomas y medicación no validados.

Los hallazgos obtenidos en materia de seguridad sugieren que podría ser una opción terapéutica adecuada en asma leve ó moderada bien controlada y rinitis, ya que tendrían bajo riesgo de asociar un evento adverso grave, pero el papel de la SLIT en asma no controlada requiere una evaluación más exhaustiva.

Sin embargo, en nuestra práctica clínica habitual disponemos de productos de inmunoterapia específica para el tratamiento de la rinitis y asma bronquial alérgicas, eficaces y seguros avalados por ensayos clínicos con un buen diseño y adecuada metodología, por lo que antes de iniciar una ITE se recomienda evaluar eficacia clínica y perfil de seguridad de forma individual para cada extracto comercial, balance beneficio/riesgo según fenotipo clínico, costes e incluso preferencias del paciente en cuanto a la vía de administración.

Artículo destacado Agosto 2020

Explorando una nueva aproximación a los biomarcadores sistémicos mediante técnicas ómicas en inmunoterapia sublingual (ITSL) con un extracto de gramíneas.

Celsa Pérez Carral – Servicio de Alergia. Hospital Provincial de Pontevedra. Eoxi Pontevedra- O Salnés

TC. Barker-Tejeda^{1,2*} MSc, R. Bazire^{3,4*} MD, D. Obeso^{1,2} PhD, L. Mera-Berriatua² MSc, D. Rosace² PhD, S. Vazquez-Cortes⁵ MD, PhD, T. Ramos³, MD, PhD, P. Rico² MD, T. Chivato² MD, PhD, C. Barbas¹ PhD, A. Villaseñor^{1,2} PhD, MM. Escribese² PhD, M. Fernández-Rivas⁵ MD, PhD, C. Blanco³ MD, PhD, D. Barber² PhD.

Recientemente se ha aceptado para su publicación en el *Allergy*, los resultados del ensayo clínico doble ciego placebo, tras 2 años de tratamiento con GRAZAX®, en la búsqueda de nuevos biomarcadores, basados en técnicas ómicas. En el estudio han participado como grupos clínicos el H. Clínico San Carlos, el Hospital de la Princesa y el Niño Jesús, todos de Madrid y el Centro de Metabolómica y Bioanálisis (CEMBIO), Facultad de Farmacia, Universidad San Pablo-CEU, CEU.

Es un artículo tremendamente complejo por la novedad que supone aplicar técnicas ómicas al tratamiento con ITSL (GRAZAX®). Se ha escogido para estudio GRAZAX® por haber sido desarrollado bajo un completo programa de desarrollo clínico con más de 20 ensayos clínicos.

La justificación del estudio se basa en los siguientes puntos: la inmunoterapia con alérgenos (AIT) es la única intervención terapéutica dirigida al control de la enfermedad y con el potencial de modificar la enfermedad alérgica, induciendo efecto a largo plazo y previniendo la evolución a fenotipos más graves. Sin embargo, este potencial se ve dificultado por el uso inadecuado de la ITSL y la falta de biomarcadores adecuados para monitorizar su efecto.

Utilizando los enfoques de biología de sistemas y de ciencias ómicas combinadas, en este estudio, se pretende comprender los cambios sistémicos asociados a los fenotipos alérgicos graves. Se planteaba si se podrían aclarar los efectos sistémicos de la ITSL y, sobre todo, identificar nuevos biomarcadores que posibilitasen futuros estudios comparativos entre diferentes estrategias terapéuticas. La ITSL ha demostrado ser eficaz en pacientes PS, pero no está claro si son los MS los que mejor responden.

Se llevó a cabo un ensayo doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico de GRAZAX®, en el que participaron 47 pacientes con alergia al polen de las gramíneas y que tuvo una duración de 2 años. Se hicieron análisis inmunológicos (sIgE, sIgG4 e ISAC.). Además, se analizaron muestras de suero y CMSP con pruebas metabolómicas y transcriptómicas, respectivamente.

Se han comparado la situación basal, con la de tras 2 años de tratamiento, en pacientes MS y PS. Los cambios sistémicos más relevantes detectados fue la desensibilización de las células efectoras, que sólo se detectó en los MS tras 2 años de tratamiento, mientras que otras señales inflamatorias sistémicas no mejoraron. Los pacientes PS presentaban mayor inflamación en el momento de inclusión; mientras que los pacientes MS presentaron una menor actividad de los mastocitos y fagocitos como consecuencia del tratamiento. También se observan que MS y PS presentan diferentes perfiles metabolómicos y transcriptómicos antes de iniciar el tratamiento. Al comparar MS y PS en el grupo Activo en T2, los resultados señalan que los MS de este grupo muestran un nivel de inflamación superior al de los PS en T2. En los PS del grupo Activo se observa una inactivación de las vías relacionadas con la infiltración y migración de linfocitos T y leucocitos.

Como los MS responden mejor al tratamiento, se han analizado las diferencias causadas en este grupo tras los 2 años de tratamiento, comparando las diferencias en los perfiles transcriptómicos entre T0 y T2. Se ve que la mayoría de los transcritos significativos en T0 se regulan a la baja en T2. Además, hay una inactivación de la degranulación de mastocitos y de basófilos en T2, lo que no ocurre en T0. Estos resultados sugieren que la ITSL (GRAZAX®) tiene un efecto sobre los mecanismos celulares esenciales, que tienen lugar a lo largo de la respuesta al tratamiento en los pacientes MS.

Comprender los efectos sistémicos provocados por la ITSL es fundamental por varias razones. Primero, para un correcto posicionamiento de la ITSL entre las opciones farmacológicas para tratar la alergia. Segundo, para seleccionar a los candidatos idóneos para la ITSL y establecer una colaboración entre el médico prescriptor y el paciente, que favorezca el cumplimiento y el éxito del tratamiento. Por último, para identificar nuevas estrategias de interés con biomarcadores que puedan usarse para seleccionar a los candidatos para la ITSL, supervisar los efectos y demostrar el valor único de la ITSL como tratamiento modificador de la enfermedad.

IMPLICACIONES FUTURAS DE LA ITSL

Los resultados de este estudio indican que la administración de ITSL durante 2 años se asocia a una desensibilización de las células efectoras. No se detecta una mejoría a nivel periférico, lo que explicaría porque la discontinuación del tratamiento a los 2 años de haberlo iniciado provoca una rápida pérdida del beneficio terapéutico. Este hecho podría explicar muchos de los ensayos fallidos centrados en la capacidad de regulación de linfocitos T con una duración de solo 1 o 2 años, como se expuso previamente en Varona et al. Son necesarias más investigaciones para entender los mecanismos subyacentes a esta desensibilización.

Otro objetivo del estudio era evaluar posibles nuevos biomarcadores que sirviesen para supervisar el efecto de la ITSL. Este objetivo parece difícil de alcanzar. Primero, no hay ningún beneficio periférico claro durante los dos primeros años de tratamiento. Segundo, existe una variabilidad individual elevada. Uno de los principales factores de confusión es la coexistencia de otras sensibilizaciones.

A partir de los datos acumulados en los estudios con Grazax, se hace evidente que se alcanza el beneficio sistémico tras 3 años de tratamiento y dos años adicionales de seguimiento del paciente. Podría usarse esta nueva estrategia de biomarcadores para demostrar la utilidad del tratamiento con ITSL. Por supuesto, este enfoque no tendrá utilidad para el tratamiento de pacientes individuales, pero podría ser fundamental para el posicionamiento de la ITSL y el abordaje etiológico de la alergia como el enfoque terapéutico central en enfermedades alérgicas.



Obeso et al han descrito las características sistémicas metabolómicas y transcriptómicas en pacientes con fenotipos graves de alergia a gramíneas. Estas características subrayan un metabolismo energético alterado, inflamación sistémica no controlada y colapso en los sistemas de reparación. Estos nuevos biomarcadores podrían ser útiles para identificar o para excluir a los pacientes que fueran a ser tratados con ITSL. Sabemos que la primera fase de la ITSL se asocia a un incremento de los fenotipos inflamatorios periféricos y algunos pacientes no tolerarían este incremento. Son necesarios futuros estudios con cohortes más amplias de pacientes, con el fin de permitir un análisis más profundo de las señales obtenidas por metabolómica y transcriptómica y clarificar su relación con el beneficio clínico.

Artículo destacado Septiembre 2020

Sublingual immunotherapy for asthma.

Dra. Vanesa Sánchez Moreno – Hospital Universitario del Henares. Madrid.

Fortescue R et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 9. Art. No.:CD011293. DOI: 10.1002/14651858.CD11293.pub3.

El objetivo principal de esta revisión sistemática es evaluar la eficacia y seguridad de la SLIT frente a placebo ó tratamiento estándar en adultos y niños con asma.

Realizaron búsquedas a través de Cochrane Airways Group Specialised Register, ClinicalTrials.gov, WHO ICTRP y listados de referencias de estudios originales y revisiones publicados a partir del 25 de marzo de 2015 hasta el 29 de octubre de 2019. Fueron seleccionados 66 estudios reclutando 7944 participantes.

Se incluyeron ensayos clínicos controlados, randomizados y paralelos, la mayoría doble ciego controlado con placebo, independientemente de la duración del ciego, realizados en población adulta y pediátrica (ambos géneros), con asma de cualquier severidad y cualquier perfil de sensibilización alérgica, con una duración variable, desde un día hasta tres años.

23 del total de estudios reclutaron adultos y adolescentes, 31 únicamente niños (lo que supone más de la mitad de los incluidos), aunque sólo tres seleccionaron ambas poblaciones y nueve no lo especificaron.

La mayoría de estudios reclutaron pacientes alérgicos a ácaros ó pólenes, con asma leve ó intermitente (diagnosticada en al menos el 80%), que frecuentemente asociaron rinitis.

Esta revisión fue realizada por dos autores que de manera independiente seleccionaron la búsqueda de resultados de los estudios incluidos, obtuvieron los datos numéricos y evaluaron el riesgo de sesgos, todo ello sometido a verificación cruzada, resolviendo sus discrepancias mediante discusión.

En esta revisión sistemática se seleccionaron variables para evaluar la eficacia de SLIT, que coinciden con las recomendadas por los ensayos clínicos realizados en asma, definiéndose como principales exacerbaciones que precisaron consultar en urgencias ó ingreso, cuestionarios de calidad de vida validados y todo evento adverso significativo. Como variables secundarias se seleccionaron la puntuación de los síntomas asmáticos, exacerbaciones que precisaron corticoides sistémicos, la respuesta en los test de provocación bronquial y dosis de corticoides inhalados.

RESULTADOS.

Los procedimientos locales de cada grupo no se describieron adecuadamente, el 25% de los estudios tuvieron un alto riesgo de producir o detectar sesgos (o ambos), y además la pérdida de participantes fue elevada o desconocida en la mitad de los ensayos.

La mayoría de los grupos de estudio no reportaron variables principales de eficacia para medir el impacto de la SLIT en base a exacerbaciones y calidad de vida, mientras que un registro selectivo podría haber tenido un efecto significativo en la evidencia global. 16 estudios no aportaron ningún dato al respecto y sólo seis ensayos pudieron incluir un análisis post hoc de todos los eventos adversos.

El objetivo principal de la mayoría de los grupos de estudio no coincidió con aquellos definidos para esta revisión, considerando principalmente la puntuación de síntomas de asma o rinitis, y sólo dos pequeños estudios registraron como variables primarias las exacerbaciones que precisaron consultar en urgencias o ingreso.

La estimación acumulada de estos estudios sugiere que el tratamiento con SLIT podría reducir las exacerbaciones comparado con placebo o tratamiento estándar con muy bajo grado de evidencia (OR 0.35, 95% IC 0.1-1.2, n=108). Nueve estudios reportaron que la calidad de vida no pudo ser combinada en el análisis, y aunque la dirección del efecto favorece en su mayoría a la SLIT, los impactos medidos fueron pequeños e inciertos.

En cuanto a las variables secundarias, puntuación de síntomas de asma y medicación, fueron medidas en la mayoría de estudios seleccionados con escalas no validadas, lo que excluye análisis o interpretaciones significativas, aunque con una tendencia a asociarse cierto beneficio a la SLIT sobre placebo. Cambios en uso de corticoides inhalados (MD -17.13 mcgr/d, 95% CI -61.19 – 26.93, grado de evidencia bajo), exacerbaciones que precisaron corticoides orales (2 estudios, sin eventos) y provocación bronquial (SMD 0.99, 95% CI 0.17-1.82, grado de evidencia bajo) frecuentemente no fueron reportadas.

El tratamiento con SLIT no parece estar asociado a un incremento en la aparición de efectos adversos comparado con placebo o medicación estándar, y el análisis por diferencia de riesgo sugiere que 1 de cada 100 pacientes tratados con SLIT presentan eventos adversos graves, con un grado de evidencia moderadamente alto (RD -0.0004, 95% IC -0.0072-0.0064, n=4810, 29 estudios).

La mayor parte que recibieron SLIT presentaron algún tipo de evento adverso frente al grupo control (OR 1.99, 95% CI 1.49-2.67, alto grado de evidencia), siendo en su mayoría leves.

Los resultados fueron imprecisos e incluyeron la posibilidad de obtener un beneficio importante ó un efecto débil, e incluso en algunos casos un daño potencial asociado al tratamiento con SLIT en pacientes con asma.

APLICABILIDAD CLÍNICA

En esta revisión sistemática la evidencia objetivada para variables principales como exacerbaciones y calidad de vida resulta muy limitada como para extraer conclusiones clínicamente prácticas y útiles respecto a la eficacia de la SLIT en pacientes con asma.

Hay que poner en relieve que los datos de evidencia obtenidos tras éste metaanálisis corresponden a estudios incluidos que fueron publicados antes de octubre 2019, en los que se reclutaron poblaciones heterogéneas con asma leve e intermitente y/o rinitis, basándose en cuestionarios de síntomas y medicación no validados.

Los hallazgos obtenidos en materia de seguridad sugieren que podría ser una opción terapéutica adecuada en asma leve ó moderada bien controlada y rinitis, ya que tendrían bajo riesgo de asociar un evento adverso grave, pero el papel de la SLIT en asma no controlada requiere una evaluación más exhaustiva.

Sin embargo, en nuestra práctica clínica habitual disponemos de productos de inmunoterapia específica para el tratamiento de la rinitis y asma bronquial alérgicas, eficaces y seguros avalados por ensayos clínicos con un buen diseño y adecuada metodología, por lo que antes de iniciar una ITE se recomienda evaluar eficacia clínica y perfil de seguridad de forma individual para cada extracto comercial, balance beneficio/riesgo según fenotipo clínico, costes e incluso preferencias del paciente en cuanto a la vía de administración.

Artículo destacado Diciembre 2020

Avanza la inmunoterapia epicutánea de cacahuete.

Ana I Tabar Purroy – Complejo Hospitalario de Navarra.

El Artículo que nos ocupa, escogido como artículo de interés en la selección mensual del Boletín de Inmunoterapia (BBI) de diciembre de 2020, aceptado en J.A.C.I. (Journal of Allergy and Clinical Immunology), con el título original de “Epicutaneous immunotherapy for Treatment of peanut Allergy. Follow-up from the consortium for Food allergy research” y renombrado en el BBI con el seudónimo de “Avanza la inmunoterapia epicutánea de cacahuete”, es uno de los artículos más relevantes de Inmunoterapia con cacahuete publicado en los últimos años.

El artículo engloba nada menos que las tres áreas que han centrado el debate científico sobre inmunoterapia en el último año: nuevas rutas de administración, inmunoterapia a cacahuete y seguridad. Además, los resultados de eficacia obtenidos, aunque estadísticamente significativos, generan debate de “eficacia clínica” que justifique la comercialización del producto, por lo que el artículo en sí y esta revisora, invitan a su lectura reposada.

Asumiendo las características respecto a prevalencia, riesgo vital etc. de la hipersensibilidad a cacahuete, y la necesidad de disponer de terapias adecuadas para ella, la inmunoterapia epicutánea (EPIT), se adopta y desarrolla como una de las más prometedoras, por su capacidad de inmunomodulación en los modelos preclínicos y los resultados de tolerabilidad y eficacia en las primeras fases de Ensayos clínicos (EC).

Los investigadores del CoFAR (Consortium for Food Allergy Research), y tras publicar los ensayos comentados, de los que resumimos y resaltamos los de la fase clínica, diseñan el EC abierto de extensión PEOPLE que revisamos:

– EPIT:EC multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo publicado al año de tratamiento.

– VIPES: EC fase IIb de búsqueda de dosis con 221 pacientes de 6-55 años, en 22 centros de US y Europa, con 1 año de tratamiento de “peanut-EPIT” comparado con placebo y concluyendo que 250 mcg de Viaskin Peanut patch (VP250) era la dosis adecuada, y los pacientes entre 6-11 años los mejores candidatos para el tratamiento respecto a la relación riesgo/beneficio del tratamiento.

– PEPITES: Ensayo de fase III, DBPC, realizado en 31 centros y 5 países con 356 niños entre 4-11 años y que responden a la DBPCFC con < de 300 mgr de cacahuete y se les administra en aleatorización 2:1 250 mcg de Viaskin Peanut patch o placebo, durante 12 meses. La variable principal del estudio fue el % de respondedores (35,6% del grupo activo frente al 13,6% del placebo).

– PEOPLE:EC de extensión del tratamiento. En una primera fase los pacientes se aleatorizan 1:1:1 para recibir placebo o tratamiento de 100 (VP100) o 250 mcg (VP250) durante 52 semanas (datos publicados en 2017 con resultados modestos de eficacia), y 250VP a partir de ese momento y hasta la semana 130 en los tres grupos de pacientes, y cuyos resultados corresponden a esta publicación.

Los resultados de eficacia fueron evaluados por DBPCFC en las semanas 52 y 130.

El criterio principal de valoración general del estudio hasta la semana 52 incluyó una definición para el “éxito del tratamiento” que se establece como, superar la dosis de 5044 mg en la DBPCFC de la semana 52, o lograr en esta DBPCFC un aumento de 10 veces de la dosis acumulada consumida con éxito (SCD) en la DBPCFC inicial.

Para esta extensión el “éxito de la desensibilización” fue un criterio de valoración secundario del estudio y complejo, que se definió por protocolo según la SCD en comparación con el DBPCFC basal de la siguiente manera: 1) SCD > 444 mg si SCD basal = 0 < de 44 mg; 2) SCD > 10 veces la SCD basal si SCD basal > 44 mg a < 444 mg, y 3) SCD = 5044 mg si SCD basal > 444 201 mg a < 1044 mg.

De los 74 pacientes iniciales incluidos (edad 4-25 años), 59 (79,7%) terminan el tratamiento. Solamente 5 de los abandonos son debidos a reacciones en el lugar de aplicación del parche

La tolerancia al tratamiento fue adecuada, no obstante, todos los participantes experimentaron algún tipo de en el lugar del parche, típicamente leves y se trataron con antihistamínicos o esteroides tópicos.

La adherencia se mantuvo excelente durante la extensión abierta del tratamiento con el 96% de las dosis esperadas administradas.

15/69 (21,7%) de los participantes que iniciaron EPIT activo cumplieron con los criterios de éxito de desensibilización predefinidos en la semana 130. 1/20 (5,0%) fueron participantes PLB VP250, en comparación con 5/24 (20,8%) participantes VP100-VP250 y 9/25 (36,0%) participantes VP250.

El éxito de la desensibilización se observó predominantemente entre los participantes de 4 a 11 años, pero el análisis entre la semana 52 y la semana 130 no fue estadísticamente significativo ($p=0,29$).

El análisis post-hoc tampoco fue estadísticamente significativo en general ($p = 0,29$), ni dentro de los grupos de tratamiento (PLB-VP250 $p = 0,32$; VP100-VP250 $p = 0,32$; VP250 $p = 0,10$). Sin embargo, los niños más pequeños tratados con VP250 demostraron una mayor tasa de éxito en la desensibilización (9/18 = 50%) en la semana 130 que en la semana 52 (5/18 = 27,8%) ($p = 0,10$).

El análisis del cambio en la MSC entre la semana 52 y la semana 130 no fue estadísticamente significativo en general con un cambio medio de 0 mg (IQR: -100,100, $p = 0,82$) para todos los participantes. Dentro de cada grupo de tratamiento, ninguno mostró un aumento estadísticamente significativo.

Según sus autores, el beneficio del tratamiento con VP250 y según los resultados del estudio actual puede ser más aplicable para proteger un subconjunto de individuos por exposiciones accidentales al cacahuete, ya que su beneficio clínico parece no ser suficiente para que, en las condiciones actuales, sea comercializado como estrategia terapéutica en pacientes alérgicos a cacahuete.

DISCUSIÓN.

Con múltiples enfoques terapéuticos actualmente y en diversas etapas de desarrollo, incluyendo la aprobación reciente de Palforzia (OIT a cacahuete, Aimmune Therapeutics) por la FDA, es importante considerar los hallazgos de este ensayo en el contexto de otras opciones de tratamiento de hipersensibilidad a cacahuete, tales como la inmunoterapia oral (OIT) e inmunoterapia sublingual (SLIT).

La OIT de cacahuete ha demostrado resultados robustos de desensibilización en el ensayo PALISADE. Un 67% de los pacientes llega a tolerar una dosis única de proteína de cacahuete de 600 mg (1044 dosis acumulada) y hasta un 76% tolera una dosis única de 300 mg (dosis acumulada de 444 mg) después de 12 meses de tratamiento. No obstante, la ITO de cacahuete asocia un riesgo alto de efectos secundarios que limita el tratamiento.

La SLIT cacahuete tiene un perfil favorable de seguridad, tolerabilidad y eficacia que, particularmente en poblaciones pediátricas se posiciona favorablemente con la OIT. En un ensayo SLIT de cacahuete publicado recientemente en niños de 1 a 11 años, la mediana del umbral de reactividad clínica fue de 1750 mg de proteína de cacahuete después de 3-5 años de terapia, con un perfil de seguridad de efectos adversos leves relacionados con el tratamiento.

Según sus investigadores, Peanut EPIT es menos potente para inducir la desensibilización en comparación con SLIT y OIT, pero su excelente seguridad y el alto nivel de adherencia de los participantes justifican estudios adicionales.

IMPLICACIONES CLÍNICAS

A pesar de que el tratamiento prolongado con VP250 durante 130 semanas fue seguro, bien tolerado y la desensibilización inducida en la semana 52 persistió entre las semanas 52 y 130; y se observaron cambios inmunomoduladores durante el tratamiento prolongado con VP250, el estudio no logra diferenciar con claridad los éxitos de los fracasos.

Se observó respuesta al tratamiento predominantemente en niños más pequeños (de 4 a 11 años) que reciben VP250, lo que sugiere que la intervención en la vida temprana puede mejorar los resultados terapéuticos.

Aunque los autores afirman que la investigación continua en aras a determinar la población adecuada para maximizar la eficacia, por el momento, EPIT cacahuete No se considera lista para dar el salto a la comercialización.

Las opciones terapéuticas autorizadas para la alergia al cacahuete, avanzan hacia una aplicación clínica en poblaciones amplias y hacia la sostenibilidad a largo plazo de la terapia. El impacto de la carga del tratamiento en la adherencia y la eficacia serán consideraciones importantes, aunque requieran investigación adicional.