



Artículo destacado Enero 2021

Mechanisms of oral immunotherapy

Dra. Gemma Tapia de Pedro - Hospital Virgen del Valle de Toledo

El objetivo de esta revisión es resumir lo que se sabe sobre los efectos inmunomoduladores de la inducción oral de tolerancia (IOT) y destacar las áreas donde se necesita más investigación. Para aumentar la relevancia clínica, se centra en la literatura descrita en humanos, apoyándose en modelos animales.

[Ver artículo completo](#)

Artículo destacado Febrero 2021

Allergen immunotherapy: the growing role of observational and randomised trial «Real-World Evidence».

Paoletti G, DiBona D, Chu DK, Firinu D, Heffler E, Agache I et al. Allergy. 2021 Feb 14. doi: 10.1111/all.14773.

Epub ahead of print.

Dra. Marcela Valverde Monge – Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz

Este es un artículo de revisión del concepto de “Evidencia en el Mundo Real” o RWE (por sus siglas en inglés: Real-World Evidence) y el impacto e importancia como suministrador de evidencia científica. Este artículo está escrito por el Comité de Recomendaciones Metodológicas de la EAACI como punto de partida para la

justificación de realizar una revisión sistemática de evidencia en el mundo real de la inmunoterapia en vida real con alérgenos, calificarlos y clasificarlos según la calidad de su evidencia basándose en el sistema GRADE

(por sus siglas en inglés: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Approach) para consolidar las conclusiones que se extraen de este tipo de estudios. Además del sistema GRADE

aplicarán la herramienta RELEVANT (por sus siglas en inglés: REal Life EVidence AssessmeNt Tool), diseñada para asma y que está compuesta por 21 ítems de calidad que evalúan la metodología y los dominios de la evidencia científica; y ROBINS-I (por sus siglas en inglés: Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions) que al aplicarlo a los estudios no aleatorizados, ayuda en la identificación de riesgo de sesgo a través de los diferentes dominios que forman parte del artículo.

Artículo completo

Artículo destacado Marzo 2021

Placebo effects in allergen immunotherapy —An EAACI Task Force Position Paper.

Revisor: Dr. Irán Sánchez Ramos

Centro trabajo: Clínica Dermatología y Alergia. Badajoz.

Este documento de posicionamiento, elaborado por el grupo de trabajo de la EAACI, aborda el placebo como un efecto común en los ensayos clínicos examinando los problemas metodológicos actuales, las necesidades no cubiertas y vislumbrando posibles soluciones.

Los pacientes con enfermedades IgE mediadas tienen una mayor susceptibilidad al efecto placebo. En el momento actual, las administraciones regulatorias exigen a los fabricantes de inmunoterapia que solicitan autorización de comercialización, la realización de estudios doble ciego controlados con placebo como prueba de eficacia. Muchos de estos ensayos han destacado un claro impacto en el grupo placebo.

El promedio del efecto placebo en estudios con inmunoterapia se ha cifrado alrededor del 30%-40%, incluso en estudios aleatorizados doble-cego.

En lo relativo al efecto placebo en la inmunoterapia específica con alérgenos, el documento se estructura en cinco aspectos importantes:

a) Aspectos legales

-El uso de placebo plantea aspectos éticos en pacientes, que no recibirán el tratamiento efectivo durante largos periodos de tiempo.

-La EMA marca dos condiciones que limitan el uso de placebo: a) el periodo en el que se administra no debe implicar un daño adicional o irreversible; b) el paciente o su representante legal debe haber recibido y entendido la información y firmado el consentimiento.

b) Mecanismos neuroinmunológicos y psicológicos:

-La respuesta placebo y nocebo forman parte de los tratamientos.

-El efecto placebo ha demostrado en estudios inducir cambios en el ritmo cardiaco, presión arterial, actividad cerebral y respuesta química de hormonas y endorfinas endógenas.

-En el área prefrontal del córtex se aloja la capacidad relacionada con las expectativas a un tratamiento, que influyen en el efecto placebo, por eso pacientes con enfermedad de Alzheimer tienen escasa respuesta placebo.

c) Alcance del efecto placebo en ensayos con inmunoterapia específica:

-El impacto es muy variable entre el 11%-77%.

-No existe una conclusión del valor del efecto placebo “puro” porque en todos los estudios se autoriza el uso de medicación de rescate.

-Otros factores que influyen en el efecto placebo: edad, sexo, vía de administración, composición del placebo, severidad de síntomas, diferencias socioculturales, experiencias previas con tratamiento activo, expectativa del paciente.

d) Limitaciones metodológicas en el diseño de los estudios:

-Dos tipos de limitaciones: a) inherentes a todos los estudios donde el principal reto es la validación externa, es decir, que los resultados se puedan extrapolar a la población general; b) propias de los ensayos con inmunoterapia: camuflaje del placebo, simulación de acción por ejemplo en administración subcutánea, discernir la propia acción terapéutica que puedan tener los coadyuvantes o excipientes del placebo, variabilidades de exposición o la evolución natural de la enfermedad.

e) Soluciones potenciales para el diseño de ensayos con inmunoterapia específica en el futuro:

-Identificar “respondedores a placebo” y valorar como criterio de exclusión.

-Mejorar en lo posible el enmascaramiento del placebo y su simulación en eritema y picor con subcutánea y textura o acción local en sublinguales.

-La aplicación a la salud de la tecnología móvil, “big data” y la inteligencia artificial ofrecen un mejor conocimiento de la variabilidad entre pacientes y análisis de los grupos activo y placebo, mediante el conocimiento de exposición ambiental por geolocalización del paciente, estudio de factores meteorológicos, contaminantes ambientales, mejor monitorización de frecuencia e intensidad de síntomas.

-Uso de nuevas escalas de eficacia combinando los registros pico de grupo placebo con los registros pico de recuento de polen para medir el efecto de inmunoterapia sobre placebo.

APLICABILIDAD CLÍNICA

El efecto placebo también ha sido demostrado incluso cuando se usan cámaras de exposición a alérgenos, aunque el uso de medidas objetivas como la medición del FEV1 reduce su impacto frente a evaluaciones subjetivas como la escala visual analógica, otras medidas objetivas como son la rinometría, rinomanometría y pico-flujo nasal son útiles para reducir el efecto placebo. Las provocaciones oculares y nasales ayudan a objetivar la respuesta, aunque no siempre reproducen la fisiopatología de la exposición natural. El desarrollo de nuevas escalas combinadas de control de síntomas y consumo de medicación pueden ayudar a medir mejor el efecto de inmunoterapia sobre placebo.

Artículo destacado Abril 2021

Differential induction of allergen-specific IgA responses following timothy grass subcutaneous and sublingual immunotherapy.

Shamji MH et al. J Allergy Clin Immunol. Mar 2021 Article in press

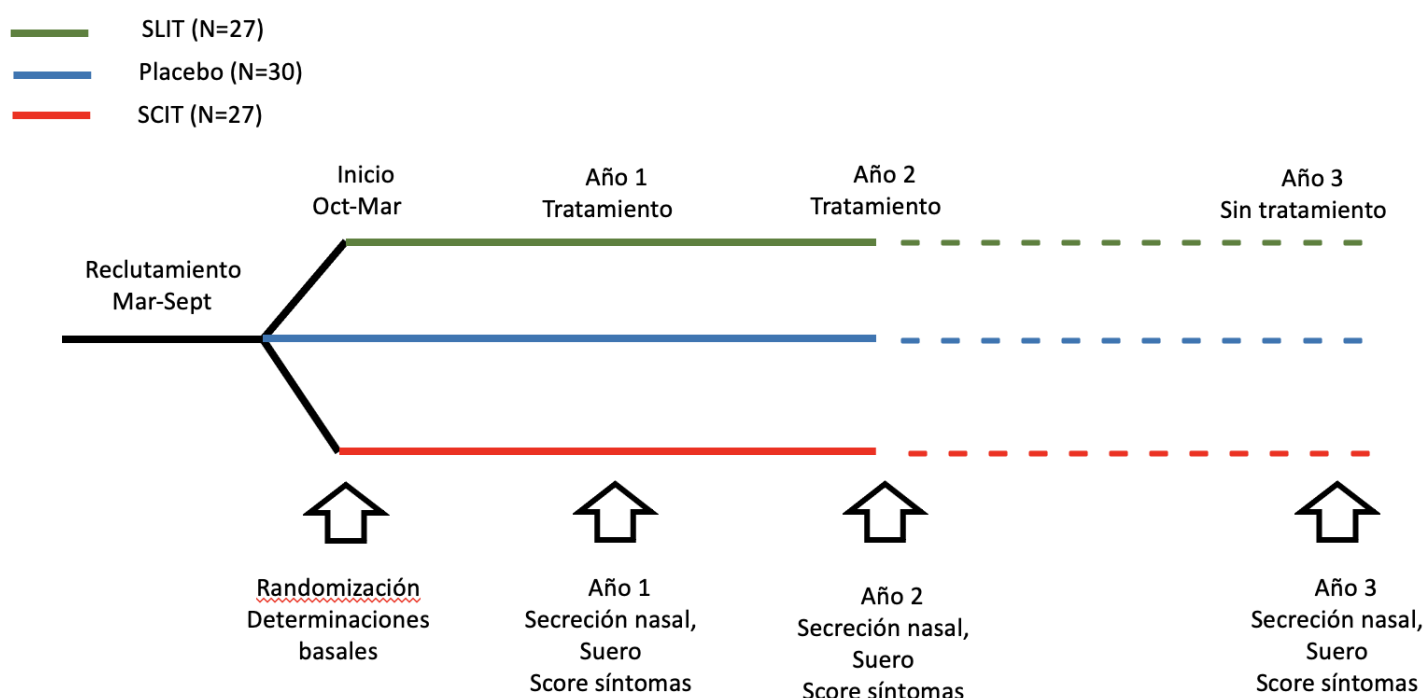
doi: 10.1016/j.jaci.2021.03.030

Dr Juan María Beitia Mazuecos – H.U de Guadalajara

Estudio randomizado doble ciego controlado con placebo 1:1:1 con dos años de tratamiento activo y uno más de observación. El objetivo es valorar como posibles biomarcadores de respuesta a inmunoterapia IgA1, IgA2, IgG, IgG4 e IgE en secreción nasal y suero, comparando un grupo de pacientes tratados con inmunoterapia subcutánea (SCIT) (Alutard SQ grass pollen) con otro grupo tratado con comprimidos de gramíneas (SLIT) (SQ grass SLIT-tablet: Grazax) y un grupo placebo.

Como variable secundaria la comparación de respuesta clínica con las dos modalidades de inmunoterapia SCIT y SLIT, en relación con los biomarcadores mencionados.

Realizado en un único centro con una N pequeña de 84 pacientes alérgicos a gramíneas (27 de SCIT y SLIT, y 30 placebo).



Resultados

Los niveles de IgA1, IgA2 en secreción nasal se elevaron con SLIT en segundo año de tratamiento y en el de seguimiento posterior pero no con SCIT ni placebo. IgA1 en suero aumentó en SLIT, pero cayeron al suspender el tratamiento; sin cambios en SCIT y placebo. La relación con score de síntomas muy modesta en SLIT y nula en SCIT y placebo.

Los niveles de IgG e IgG4 se elevaron tanto en secreción nasal como en suero, en ambas vías de administración de inmunoterapia más marcado en SCIT. Los valores de Ig E frente a gramíneas fue mayor en SLIT comparado con SCIT tanto en secreción nasal como suero. Al suspender el tratamiento en segundo año todos estos valores descienden, como era esperable ante un tratamiento tan corto.

Al realizar un análisis de todos los biomarcadores y su posible relación con la respuesta clínica encuentran que pueden distinguir bien el grupo placebo del activo, pero sin diferencias significativas entre SCIT y SLIT; no obstante, sí encuentran un grupo de pacientes no respondedores a tratamiento que producen niveles bajos de IgA, IgG4 e IgE en el primer año de tratamiento.

APLICABILIDAD CLÍNICA

Aunque se trate de un estudio con un número de pacientes no muy elevado, el artículo aborda dos de los principales objetivos que tenemos en el estudio de la inmunoterapia, encontrar biomarcadores que nos indiquen efectividad del tratamiento/predicción de respuesta y la comparación entre SCIT y SLIT.

Según los resultados los autores inciden en la posibilidad de que SCIT y SLIT tengan diferentes mecanismos de acción siendo más marcada la respuesta IgA en SLIT y la IgG en SCIT, lo cual abre campo a futuros ensayos más amplios que profundicen en los mecanismos íntimos de acción de la inmunoterapia y en el descubrimiento de nuevos biomarcadores de respuesta clínica.

Artículo destacado Junio 2021

Allergen immunotherapy for respiratory allergy: Quality appraisal of observational comparative effectiveness studies using the REal Life EVidence AssessmeN Tool. An EAACI methodology committee analysis

Di Bona D, et al. Clin Transl Allergy. 2021 Jun 14; 11(4): e12033. doi: 10.1002/clt2.12033. PMID: 34141180

Dr. Carlos Blanco Guerra – Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.

En el campo de la inmunoterapia específica con alérgenos (AIT), los estudios observacionales para comparar su efectividad constituyen una fuente importante de evidencia, de cara a tratar de resolver preguntas que son difíciles de responder con ensayos clínicos aleatorizados (RCT), como por ejemplo las relativas a la persistencia del efecto una vez terminado el tratamiento, o a la capacidad para prevenir el desarrollo de asma o la aparición de nuevas sensibilizaciones. Sin embargo, hay sesgos que limitan la utilidad de los estudios observacionales y que deben tenerse en cuenta.

Recientemente se ha desarrollado una herramienta denominada RELEVANT (REal Life Evidence AssessmeN Tool) para ayudar en la evaluación de la calidad de los estudios comparativos observacionales no aleatorizados, con el fin de dilucidar si sus resultados pueden ser tenidos en cuenta para el desarrollo de guías. En cuanto al artículo que se comenta, se trata de una revisión sistemática del Comité de Metodología de la EAACI cuyo objetivo es evaluar utilizando RELEVANT la calidad de los estudios comparativos observacionales sobre AIT publicados.

La búsqueda bibliográfica correspondiente localizó 965 estudios observacionales que comparan la AIT con la farmacoterapia para tratar alergias respiratorias y que evalúan la reducción de síntomas y/o del uso de medicación. Del total mencionado, cerca del 50% se excluyen del análisis por ser revisiones, editoriales o posicionamientos (advirtiéndose que los autores de esta revisión sistemática excluyen de su análisis las revisiones sistemáticas previas, por su bajo nivel de evidencia). Otro 20% se excluyó por ser estudios de laboratorio, un 17% por no tener grupo control y un 11% por utilizar diferentes comparadores (aunque los autores no aclaran este concepto).

Al final, los autores seleccionan solo 14 publicaciones para analizar, 10 cohortes prospectivas y 4 retrospectivas, de las cuales 8 provienen de Italia (lo que resulta curioso, si además se tiene en cuenta que la mayoría de los 7 autores firmantes son de ese país). En cuanto a la edad, 9 estudios se centran en adultos, sumando un total de 3465 pacientes, mientras que los 5 restantes se centran en población pediátrica, para un n=164. Del total de pacientes, más de la mitad provienen de un único estudio realizado en Polonia (Bozek 2017). En resumen, a priori los datos de esta revisión sistemática parecen aplicables a pacientes adultos provenientes de Italia y/o Polonia.

RELEVANT tiene en cuenta 7 ítems primarios (fondo, diseño, medidas, análisis, resultados, discusión y conflicto de interés), con un total de 11 sub-ítems que son críticos para permitir que un estudio se considere para el desarrollo de guías. Pues bien, de los 14 estudios seleccionados, ninguno los cumple todos: en 5 no se aclaran los criterios usados para ubicar los pacientes en cada grupo, en 8 no detallan cuál es la variable principal, en 9 no abordan completamente los posibles factores de confusión y en 7 no se especifican los conflictos de interés.

Si nos centramos en los resultados de las variables primarias y secundarias, así como en los factores de confusión, se presentan claramente solo en 3 de los 14 estudios. En cuanto a la discusión o interpretación de los resultados, en general los estudios analizados confirman los de los RCT, en cuanto a que la AIT es efectiva en condiciones de vida real. Lo que es más interesante, los estudios observacionales proporcionan información adicional a los RCT, por ejemplo 5 estudios comunican la persistencia del beneficio de la AIT tras un seguimiento prolongado post-tratamiento, lo que evidencia el efecto modificador de la enfermedad.

La Tabla 2 del artículo resume el análisis de la literatura efectuado.

Referencia	Resumen	Datos adicionales a los RCT
Acquistapace 2009	SLIT x 3 años reduce los síntomas de rinitis, el uso de medicación y las nuevas sensibilizaciones	Nuevas sensibilizaciones
Arena 2003	SLIT x 3 años reduce los síntomas de rinitis, el uso de medicación (de acuerdo a las opiniones de pacientes y médicos), aumenta la satisfacción de los pacientes, y reduce la pérdida de días de trabajo y escuela	Satisfacción del paciente, días perdidos del trabajo y escuela

Bozek 2017	El efecto de la AIT persiste 20 años después de la discontinuación	Efecto tras discontinuación
De Castro 2013	SLIT x 3 años reduce los síntomas de rinitis y asma, y el uso de medicación	No
Di Rienzo 2003	SLIT x 3 años reduce el desarrollo de asma, los síntomas de asma, las nuevas sensibilizaciones, lo que persiste 4-5 años tras la discontinuación	Efecto tras discontinuación, desarrollo de asma, nuevas sensibilizaciones
Djuric-Filipovic 2017	SLIT x 2 años reduce los síntomas de rinitis y asma, y el uso de medicación	FENO, FEV1
Dominicus 2012	La efectividad de la AIT persiste 3 años tras discontinuación (frente a controles no tratados con AIT)	Efecto tras discontinuación, nuevas sensibilizaciones, QoL
Drossaert 2016	SLIT x 3 años reduce los síntomas y el uso de medicación (por cuestionario, retrospectivo)	No
Eng 2006	El efecto de la AIT en la reducción de los síntomas y el uso de medicación persiste 12 años tras la discontinuación	Efecto tras discontinuación, nuevas sensibilizaciones
Giovannini 2005	SLIT x 3 años reduce los síntomas de rinitis y el uso de medicación	No
Marogna 2007	El efecto de la AIT en la reducción de los síntomas y el uso de medicación persiste 8 años tras la discontinuación	Efecto tras discontinuación
Marogna 2008	El efecto de la AIT en la reducción de los síntomas y el uso de medicación tras 3 años de tratamiento	Función pulmonar
Milani 2008	SLIT x 3 años reduce los síntomas y el uso de medicación	Nuevas sensibilizaciones



Rhyou 2020

> 1 año de AIT reduce la dosis de
corticoides inhalados 3 años tras el inicio

Efecto tras
discontinuación

APLICABILIDAD CLINICA

El hecho de que la AIT tarde meses e incluso años en completar su efecto, hace muy difícil extraer determinados datos de interés para el clínico de los RCT, como pueden ser el efecto modificador de la enfermedad a largo plazo post-tratamiento o el efecto preventivo sobre la aparición de asma bronquial o de nuevas sensibilizaciones alérgicas.

Por tal motivo, aplicar herramientas como RELEVANT a estudios observacionales no aleatorizados permite seleccionar estudios de calidad para extraer conclusiones adicionales a los RCT.

El escaso número de estudios observacionales que cumplen los criterios de calidad sugiere que hacen falta estudios comparativos prospectivos a gran escala promovidos por las sociedades científicas para aportar información adicional.

Artículo destacado Julio 2021

BBI – Evaluación crítica del artículo destacado

Redacte la evaluación crítica del artículo que ha leído (máximo 3 páginas) e indique cuál es el impacto que tendrá en la práctica clínica.

REVISOR: Dra. María José Castillo Marchuet

CENTRO DE TRABAJO: Hospital de Terrassa. Consorci Sanitari de Terrassa.

Desde la primera descripción de la aplicación subcutánea de extractos alérgicos en 1911 por Noon, la inmunoterapia específica (ITE) se ha posicionado como el único tratamiento que modifica el curso natural de las enfermedades alérgicas. La efectividad de la ITE y sus propiedades para modificar la evolución de la enfermedad alérgica se han demostrado en numerosos estudios tanto en rinitis alérgica como en asma y en pacientes alérgicos a veneno de himenópteros. La ITE se está desarrollando para su uso también en alergia alimentaria (estudios con inmunoterapia oral, subcutánea y epicutánea).

El efecto de la inmunoterapia específica va asociado a una modulación del sistema inmune innato y adaptativo con aumento de las células T reguladoras que producen IL-10 y TGF- β y producción de IgG2 o IgG4 e IgA alérgeno específicas. Los recientes avances en la comprensión de los mecanismos de la ITE (células CD-27-Th2A, IL-35-Tregs, células Tfr, ILC-2s) (Figura 1) deberían poder identificar biomarcadores para monitorear la respuesta inmune y para determinar la eficacia y tolerancia de la ITE. Los objetivos serán acortar la duración del tratamiento con ITE y mejorar el cumplimiento y la eficacia de la ITE en el paciente.

La actual regulación de los productos alérgicos ha incluido la definición de grupos de alérgenos homólogos, no solo relacionados taxonómicamente con la fuente alérgica sino con homología de los alérgenos principales, y ha desarrollado un marco para el desarrollo clínico de estos productos alérgicos. Los alérgenos para diagnóstico y tratamientos in vivo deben estar autorizados por el mercado para alérgenos de fuentes comunes como ácaros, venenos de avispas y abejas, pólenes (gramíneas, olivo, abedul, ciprés, ambrosía, Parietaria), epitelios (gato) y alimentos (cacahuete, melocotón). Para alérgenos raros o del área Mediterránea como alérgenos de Oleaceae, Cupressaceae o Parietaria permite que se usen como NPP (named patient product). Importantes aspectos después de la autorización posterior a la comercialización de la ITE se deben tener en cuenta para estudios futuros que incluyan eficacia de la ITE en uso clínico rutinario y su efectividad a largo plazo (estudios a 10 años de seguimiento), eficacia y seguridad de la ITE en pacientes con asma o en pacientes pediátricos (incluyendo los efectos preventivos de la progresión de la enfermedad, por ejemplo, desarrollo de nuevas sensibilizaciones).

La necesidad de guías en inmunoterapia para alérgenos ha llevado al desarrollo de una metodología nueva que proporciona un resumen sólido de la calidad y la evidencia de la ITE. El principal enfoque para el desarrollo de guías clínicas utiliza la metodología GRADE en el marco del proyecto AGREE II. Las guías actuales evidencian brechas de evidencia por ejemplo en documentación sobre la ITE en asma alérgico o eficacia de la ITE en niños, adolescentes o pacientes polisensibilizados. Los datos sobre posibles biomarcadores o datos sobre resultados a largo plazo después del cese de la ITE aumentarían el impacto de las guías sobre las indicaciones de la ITE como único tratamiento disponible que modifica la enfermedad alérgica. Las recomendaciones actuales de la EAACI en ITE se muestran en la tabla 1.

Se ha demostrado que la ITE subcutánea y la ITE sublingual son coste-efectivas, aunque la calidad de los estudios realizados es baja. Se precisan estudios de alta calidad y en vida real sobre rentabilidad de la ITE para cumplir con los requisitos de los sistemas nacionales de salud y para estimar los efectos del cumplimiento y los costes sociales de la ITE.

Los objetivos de las nuevas formas de ITE son 1) aumentar la seguridad manteniendo o aumentando la eficacia, 2) acortar los tiempos de administración de las dosis de ITE, 3) obtener una mejora más rápida y 4) prolongar los efectos después del cese de la ITE. Para ello se están realizando estudios sobre diferentes rutas de administración, nuevos adyuvantes, modificación estructural de los alérgenos, uso de biológicos durante la ITE, inmunoterapia pasiva con anticuerpos monoclonales bloqueadores de IgG4 o ITE a base de ácidos nucleicos (DNA/RNA). Estos estudios no han alcanzado los ensayos fase 3 o no han sido efectivos hasta la fecha.

Existe una falta de información sobre cómo funciona la ITE en la vida real. Se precisa una estratificación de los pacientes que no responden al tratamiento farmacológico que se beneficiarían de la ITE y predecir su beneficio antes de iniciarla. Los dispositivos móviles de salud en rinitis alérgica han demostrado que los pacientes no son adherentes al tratamiento farmacológico y se automedican para el control de su enfermedad. Se precisa una toma de decisiones compartida utilizando herramientas de salud con móviles para optimizar el tratamiento de la rinitis alérgica y proponer ITE. Esto fomentaría la transformación de la salud hacia un cuidado integral.

Indicación	Recomendaciones

Rinoconjuntivitis alérgica	Se recomienda ITE en síntomas de rinitis/conjuntivitis con evidencia de IgE específica frente alérgenos relevantes y síntomas moderados-graves a pesar del tratamiento farmacológico y/o estrategias de evitación. Se recomienda el uso de extractos estandarizados para la ITE. Contraindicaciones de la ITE son: asma grave no controlado, enfermedad sistémica autoinmune activa y neoplasia maligna activa. Utilizar la ITE con evidencia de su eficacia. En pacientes polisensibilizados a alérgenos taxonómicamente relacionados se acepta utilizar una ITE con mezcla de alérgenos homólogos. En pacientes polisensibilizados a alérgenos no relacionados taxonómicamente se recomienda iniciar ITE frente al alérgeno responsable de la mayoría de los síntomas de rinoconjuntivitis o frente a los dos alérgenos más importantes clínicamente.
Asma por ácaros el polvo	Se recomienda ITE subcutánea en niños y adultos con asma controlado por ácaros como tratamiento añadido a la terapia farmacológica. La ITE sublingual en tabletas se recomienda para adultos con asma por ácaros parcialmente controlado o controlado añadida a la terapia farmacológica.
Alergia a venenos de himenópteros	La ITE se recomienda en adultos y niños con alergia detectable a veneno de himenópteros y síntomas sistémicos. No se recomienda ITE en pacientes con detección accidental de sensibilización y síntomas no sistémicos.
Prevención	Se recomienda un tratamiento de 3 años de ITE (subcutánea o sublingual) para el tratamiento de la rinoconjuntivitis por alergia a gramíneas o abedul no suficientemente controlada con fármacos para prevenir el inicio de asma y el control de los síntomas de rinoconjuntivitis.
Recomendaciones generales	La premedicación con antihistamínicos reduce la frecuencia y severidad de las reacciones cutáneas locales y sistémicas, Los pacientes deben esperar en la clínica por lo menos 30 minutos después de la administración subcutánea o sublingual de ITE.

	La ITE subcutánea debe ser administrada por personal entrenado con acceso a equipo de resucitación y un médico entrenado en el manejo de la anafilaxis. Para alcanzar la eficacia a largo plazo, se recomiendan un mínimo de 3 años de ITE.
--	---

Tabla 1: Recomendaciones guía de la EAACI para la administración de ITE.

Un análisis retrospectivo reciente en vida real ha confirmado la seguridad de la ITE durante la actual pandemia por COVID-19 en general. Sin embargo, ha revelado una alta proporción de subtratamiento con ITE que puede resultar en un impacto negativo duradero en los pacientes alérgicos.

APLICABILIDAD CLÍNICA

El artículo expone la evolución de los 110 años de ITE. La ITE es segura y coste efectiva.

El artículo sirve de guía para la indicación actual de la ITE basada en la evidencia (tabla 1) y especifica las innovaciones en perspectiva actuales. Los estudios futuros deberían ir dirigidos a determinar la estratificación de los respondedores a la ITE en aras de encontrar un candidato a biomarcador, estudios en vida real sobre la eficacia y seguridad de la ITE en pacientes con asma y niños, eficacia de la ITE sobre las exacerbaciones en asma, estudios metodológicos modernos para mejorar la calidad y aplicabilidad de las guías, estudios en vida real sobre la efectividad en los costes de la ITE y sobre las nuevas formas de ITE. Estos son los retos para las siguientes décadas.

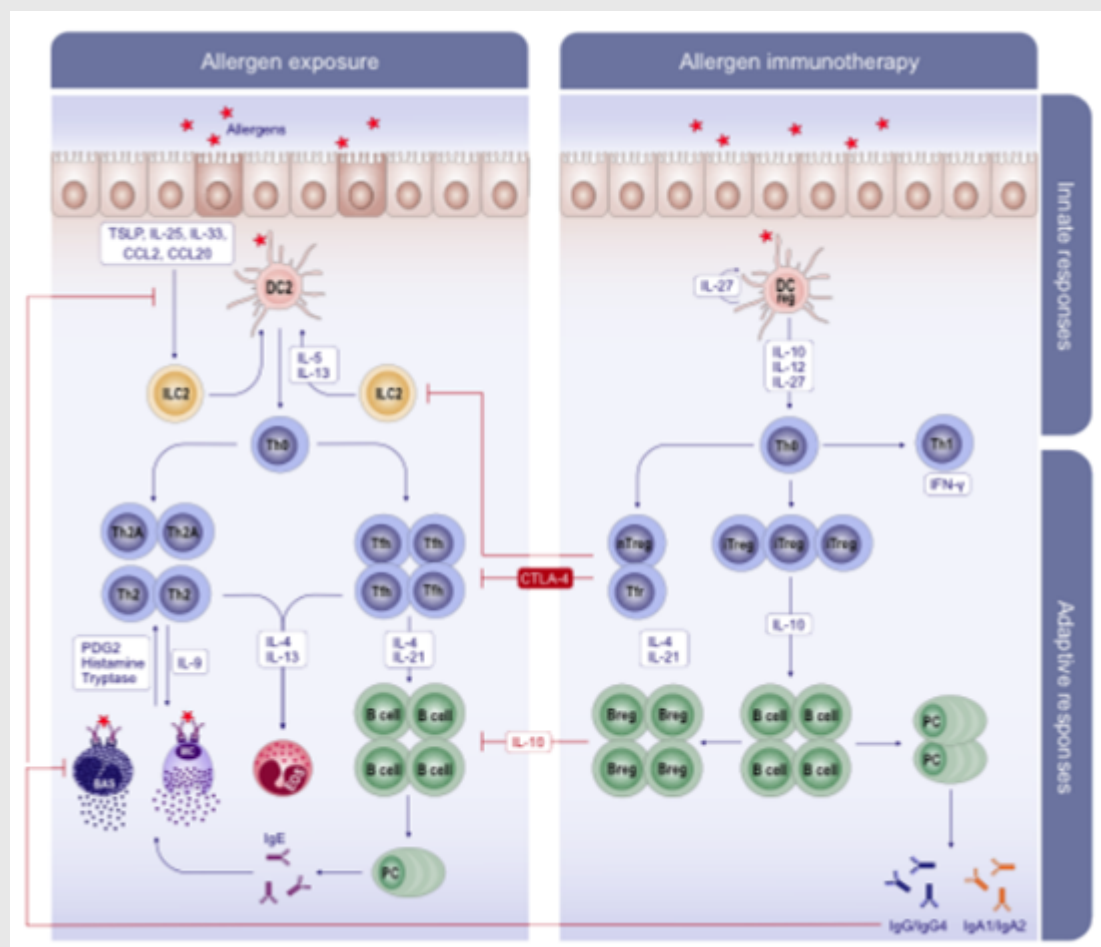


Figura 1. Mecanismos de la ITE. Breg: célula B reguladora; CCL: ligando de quimiocinas; DC: célula dendrítica; DReg: célula dendrítica reguladora; FAB: fragmento de unión al antígeno; Ig: Inmunoglobulina; IL: Interleucina; IFN-γ: Interferón gamma; iTreg: células T reguladoras inducidas; nTreg: células T reguladoras naturales; PGD2: prostaglandina D2; Tfr: células FOXP3-T reguladoras foliculares; TGF-β: factor de crecimiento transformante beta; Th: T-helper; TRL: toll-like receptor; Treg: célula T reguladora; TSLP: linfopoyetina del estroma tímico.

Artículo destacado Agosto 2021

Efficacy and safety of intralymphatic immunotherapy in allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis.

Aini NR, Mohd Noor N, Md Daud MK, Wise SK, Abdullah B.

Los autores presentan los resultados de una revisión sistemática con metaanálisis sobre la eficacia (objetivo primario) y seguridad (objetivo secundario) de la inmunoterapia intralinfática (ILIT) en pacientes con rinitis alérgica. La ILIT es una forma de inmunoterapia específica con alérgenos (ITA) donde el alérgeno se pone en contacto directamente con las células T y B en el ganglio linfático.

Los investigadores realizaron una revisión sistemática y un meta-análisis de acuerdo con la guía de meta-análisis (PRISMA). Igualmente, se siguió la guía GRADE para la evaluación de la evidencia de los estudios revisados. La búsqueda bibliográfica se efectuó utilizando los siguientes términos MeSH: «allergic rhinitis» OR «rhinoconjunctivitis» AND «intralymphatic immunotherapy» OR «intralymphatic allergen» AND «sublingual immunotherapy» OR «subcutaneous immunotherapy» en MEDLINE (1966 a diciembre de 2020) y en el Registro Central Cochrane de Ensayos Controlados CENTRAL (diciembre de 2020). También, se buscaron ensayos clínicos en marcha en el registro de ensayos clínicos de la World Health Organization (<http://www.who.int/ictrp/en/>) y en www.clinicaltrials.gov.

Los efectos de ILIT se evaluaron en dos semanas después de completar el tratamiento con tres dosis de ILIT. Los resultados primarios fueron la puntuación combinada de la medicación de los síntomas, puntuación de síntomas, puntuación de medicación, medicación de rescate y mejoría general de los síntomas. Los objetivos secundarios fueron los eventos adversos informados: anafilaxia u otra reacción sistémica, reactivación de herpes zóster, nivel de anticuerpos IgE específicos, sensibilidad a alérgenos, tamaño de las pruebas cutáneas y la calidad de vida. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el modelo de efectos aleatorios y los resultados expresados como cociente de riesgos (RR) para resultados dicotómicos y diferencia de medias estándar (SMD) para resultados con intervalos de confianza (IC) del 95%. En la figura 1 está el diagrama de flujo de la revisión sistemática.

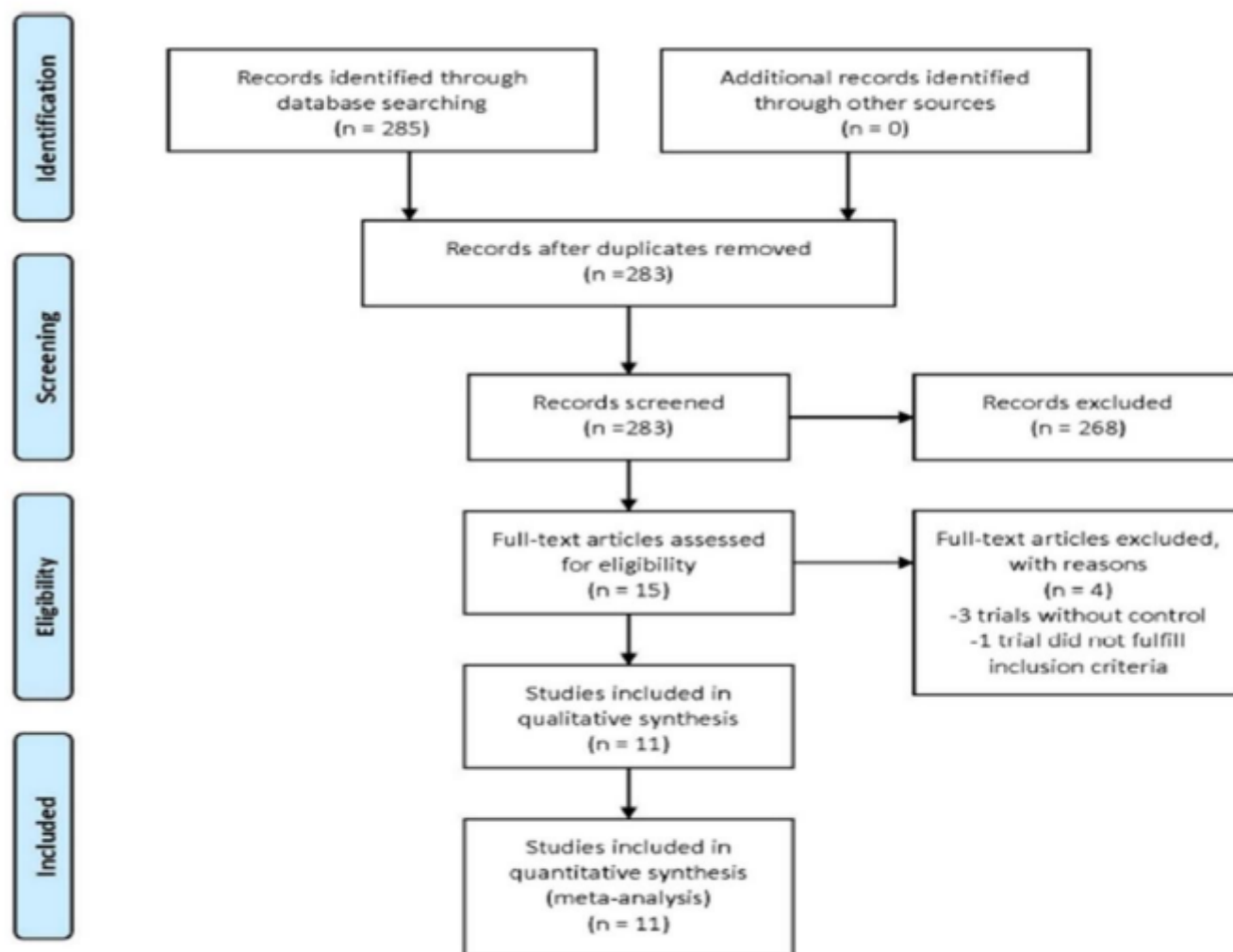
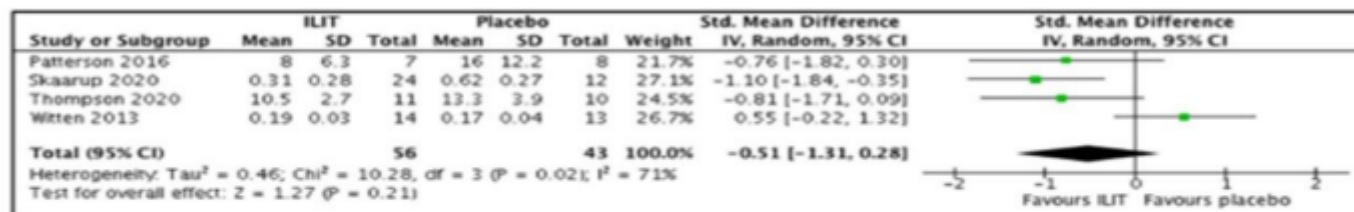


FIGURE 1 Study flow diagram

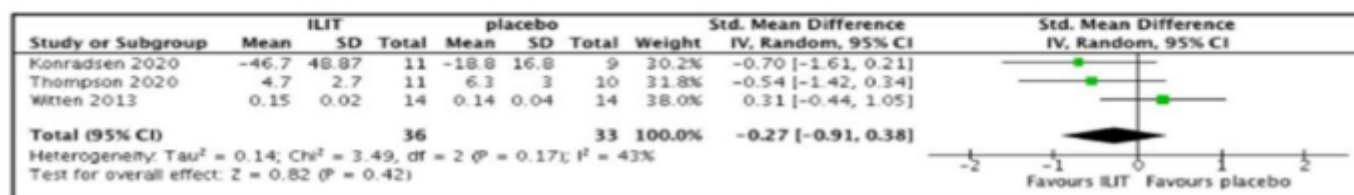
Se aceptaron 11 artículos en la revisión, con un total de 452 sujetos incluidos, que fueron asignados al azar entre ILIT y grupo control. Siete ensayos utilizaron un solo alérgeno en ILIT. Cuatro ensayos utilizaron dos alérgenos diferentes, pero sólo un ensayo evaluó el resultado de dos alérgenos diferentes individualmente. El extracto de polen de gramíneas se administró en ocho ensayos, extracto de polen de abedul en cuatro ensayos, extracto de polen de cedro en dos, y un ensayo utilizó extracto de caspa de gato (MAT-Fel d1). La ILIT se administró en tres dosis con intervalos de cuatro semanas, excepto en un ensayo en el que se administró 3 y 6s dosis con un intervalo de dos semanas. La misma dosis de alérgeno fue administrada en nueve ensayos. Tres ensayos evaluaron el efecto a largo plazo tras tres años desde el inicio del tratamiento. El placebo se utilizó como grupo de control en 10 ensayos, mientras que dos ensayos (incluido un estudio piloto de Hylander et al.) utilizaron un grupo de control con inmunoterapia subcutánea (SCIT). Los resultados primarios y secundarios, parte de ellos en la figura 3, no mostraron diferencias entre ILIT y placebo en todos los ensayos. No hubo diferencias en la puntuación combinada de síntomas y medicación (SMD -0,51; IC del 95%: -1,31 a 0,28), puntuación de los síntomas (SMD -0,27; IC del 95%: -0,91 a 0,38), puntuación de la medicación (SMD -6,56, 95% IC -21,48 a 8,37), medicación de rescate (RR 12,32; IC del 95%: 0,72 a 211,79) y la puntuación de mejora general (SMD -0,07; IC del 95%: -2,28 a 2,14) entre ILIT y placebo. Tampoco se observaron eventos adversos importantes en ninguno de los grupos.

La revisión concluye que la ILIT es segura pero no efectiva, atribuyendo este resultado negativo a la gran heterogeneidad entre los ensayos.

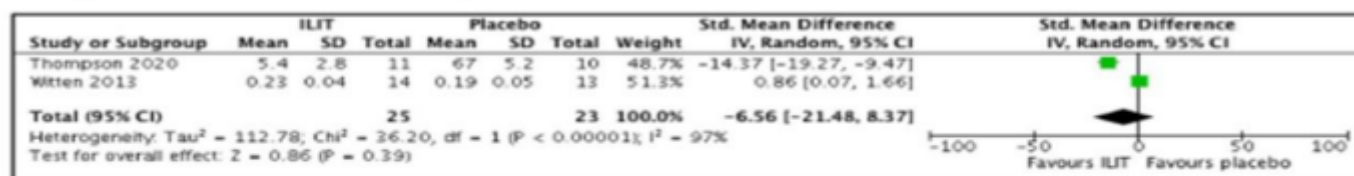
Comparison between ILIT and placebo for combined symptoms medication score



Comparison between ILIT and placebo for symptoms score



Comparison between ILIT and placebo for medication score



Comparison between ILIT and placebo for overall improvement score

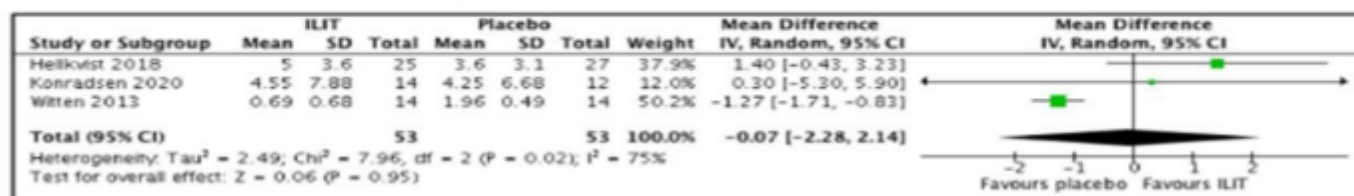


FIGURE 3 Primary outcomes of intralymphatic immunotherapy versus placebo

Aplicabilidad clínica

Desde hace años se ha investigado la vía intralinfática para administrar la ITA. Sin embargo, es un método complejo y no se ha extendido su uso. Esta revisión sistémica además deja en mal lugar, si cabe, a este tipo de inmunoterapia. A pesar de haber realizado un filtrado importante de estudios (de 285 a 11 estudios), los autores, probablemente en aras de no darle la puntilla a la ILIT, justifican los malos resultados por la heterogeneidad de los ensayos clínicos, indicando que se necesitan más estudios estandarizados.

Dr. David El-Qutob López
 Hospital Universitario de La Plana
 Vila-real (Castellón)

Artículo destacado Septiembre 2021

REVISOR: OLGA ESTESO HONTORIA

CENTRO DE TRABAJO: HOSPITAL UNIVERSITARIO JOAN XIII TARRAGONA

How important is proper dosing for subcutaneous and sublingual allergy immunotherapy?

Harold S. Nelson, M.D. Allergy Asthma Proc. 2021 Sep 1;42(5):368-377. doi: 10.2500/aap.2021.42.210061

El artículo presenta la revisión realizada por un autor, con múltiples publicaciones en el ámbito de la Inmunoterapia (ITE), en relación con la evidencia existente de la dosis mínima eficaz del extracto alérgico, en inmunoterapia para asma y rinoconjuntivitis. Los artículos descritos, se clasifican en 5 apartados diseñados por el autor.

Los resultados se detallan en la siguiente tabla:

APARTADO	CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS	RESULTADOS
Estudio de respuesta a diferentes dosis ITE	3 estudios extracto polínico Controlados con placebo Variabilidad en el tipo de extracto (único o múltiples alérgenos,), dosis (w/v, µg), pauta, población estudio, seguimiento de respuesta	Las dosis máximas de los extractos disminuían, los síntomas durante la época polínica respecto a placebo.
Dosis eficaz en función de contenido	Randomizados, doble ciego, controlados con	Se proponen dosis eficaces e ineficaces de alérgeno mayor,

de alérgeno mayor del extracto (Gramíneas, Ambrosia, Epitelio-caspa gato y perro, Dermatophagoides)	placebo. Muestra poblacional no descrita. Comparativa de 2 o 3 dosis extracto, con variabilidad en las pautas de administración y monitorización de la respuesta (síntomas, prick test, IgG4, provocación nasal)	medidas en µg. Exclusivamente en estudios con gato se expone la significación estadística.
Dosis eficaz en extractos no estandarizados (Abedul, Alternaria)	Randomizados, doble ciego, controlados con placebo. Muestra poblacional y seguimiento de respuesta a la intervención, no descrita. Tablas descriptivas de contenido en alérgeno mayor en extractos estandarizados y no estandarizados, para pólenes, ácaros y epitelio perro.	Se proponen rango de dosis de mantenimiento eficaz de alérgeno mayor en µg. Sugiere que la dosis de extractos polínicos sea o no estandarizados deben ser similares, porque el rango de contenido en alérgeno mayor es similar. Respecto a otros alérgenos (dermatophagoides, epitelios), recomienda estudios equivalentes a los realizados con polen.
Dosis efectiva en comprimidos	Randomizados, doble ciego, controlados con	Se proponen las dosis eficaces y las que presentan resultados

inmunoterapia sublingual (SLIT) (Gramíneas, Ambrosia, Dermatophagoides, Cedro Japonés, abedul)	placebo Comparativa de 3 dosis del extracto Muestra poblacional no descrita (excepto en el estudio de Cedro Japonés y abedul) Pauta estacional Monitorización de respuesta clínica y necesidad medicación Post-hoc en estudio abedul para controlar síntomas en polinización de roble sin abedul	similares a placebo. No constan los resultados estadísticos de mejoría de síntomas y reducción en el uso de tratamiento sintomático en los estudios con extractos gramíneas y ambrosia. En estudio post-hoc se confirma una reducción de síntomas a polen de roble en pacientes en tratamiento con extracto abedul, sugiriendo reactividad cruzada entre ambos pólenes.
Dosis eficaz en inmunoterapia sublingual con extractos líquidos (Ambrosia, Dermatophagoides)	Randomizados, doble ciego, controlados con placebo Comparativa 2 dosis del extracto Muestra poblacional se reduce a describir los que finalizan estudio. Pauta estacional para polen, anual para ácaros	Existe mejoría sintomática frente a placebo, con extracto Ambrosia. No describe la respuesta a diferentes dosis del extracto. Referente a ácaros, no observan mejoría clínica, pero si en los parámetros IgG4 y provocación nasal a altas dosis de alérgeno.

Monitorización respuesta
clínica en ambos, IgG4 y
provocación nasal
exclusivamente en
Dermatophagoides

Reflexiona el autor que existe una
amplia variedad en la dosificación
de alérgeno mayor de los extractos
de las diferentes casas
comerciales, lo que dificulta realizar
estudios comparativos. Critica las
preparaciones europeas, por
presentar dosis de los diferentes
extractos alérgénicos menores a
las propuestos por, la AAAAI y la
ACAAI

APLICABILIDAD CLÍNICA

La ITE se demuestra eficaz frente a placebo, pero la heterogeneidad de los estudios, no permite validar una dosis mínima eficaz para cada extracto alérgico. Se proponen rangos de contenido en alérgeno mayor eficaces, pero exceptuando el epitelio de gato, no se indica su grado de significación estadística. Se infiere que SLIT en comprimidos es más eficaz que SLIT líquida. Se precisa un estudio metodológicamente más preciso, para poder responder a la pregunta objeto del artículo.

Artículo destacado Octubre 2021

Células T específicas de alérgenos y características clínicas de la alergia alimentaria: lecciones de las cohortes de inmunoterapia CoFAR.

M. Cecilia Berin, PhD, Charuta Agashe, MS, A. Wesley Burks, MD, David Chiang, MD, PhD, Wendy F. Davidson, PhD, Peter Dawson, PhD, Alexander Grishin, PhD, Alice K. Henning, MS, Stacie M. Jones, MD, Edwin H. Kim, MD, Donald Y.M. Leung, MD, Madhan Masilamani, PhD, Amy M. Scurlock, MD, Scott H. Sicherer, MD, Robert A. Wood, MD, Hugh A. Sampson, MD

Evaluación Crítica

Revisor: Dra. Alicia Enríquez Matas

El objetivo del estudio es examinar la respuesta de las células T específicas de alérgenos alimentarios en participantes de dos ensayos de inmunoterapia (TI) con alimentos (cacahuete y huevo) para evaluar la relación de la respuesta de las células T con los fenotipos clínicos, incluida la respuesta a la inmunoterapia.

El estudio está patrocinado por National Institutes of Health (NIH)/National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) de EEUU, además de otras becas de los centros participantes y DBV Technologies, Inc (Montrouge, France), en la financiación del ensayo clínico con Viaskin® Peanut, a través de fondos al Consortium of Food Allergy.

Las células IL-4 + e IL-13 + CD4 + específicas de alérgenos (células de tipo 2) son esenciales para ayudar a las células B a cambiar de clase a IgE y establecer un medio alérgico en el tracto gastrointestinal. El papel de las células T en la alergia alimentaria establecida es menos claro, pero juegan un papel crucial a la hora de determinar tolerancia versus alergia en respuesta a la exposición alérgica, pudiendo contribuir a explicar la heterogeneidad clínica (dosis tolerada, gravedad, respuesta a la inmunoterapia).

Estos autores previamente han publicado que en estas dos cohortes de alérgicos a huevo y cacahuete a nivel basal, las células T efectoras específicas de alérgeno (valorando la regulación al alza de CD154 tras estimulación in vitro) estaban altamente Th2 diferenciadas, con una expresión sustancial de IL4 e IL-3, significativa pero baja expresión de IL-10 y sin respuesta IFN- γ estadísticamente significativa.

En este trabajo los autores quieren profundizar en el estudio de la relación entre las células T específicas de antígenos y parámetros clínicos e inmunológicos.

Para ello, realizan un análisis post-hoc de los datos obtenidos en dos ensayos clínicos con inmunoterapia con alimentos. Analizan los datos de 84 pacientes alérgicos a cacahuete que participaron en un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo basado en inmunoterapia epicutánea (EPIT®) con Viaskin® Peanut, conocido como CoFAR6 (Epicutaneous Immunotherapy (EPIT) for Peanut Allergy: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase II Study in Children and Adults (DAIT COFAR6), con 49 participantes recibiendo el activo. En el otro estudio, llamado CoFAR7 (Oral Desensitization to Egg With Subsequent Induction of Sustained Unresponsiveness for Egg-Allergic Children Using Baked Egg or Egg Oral Immunotherapy (OIT)), se reclutaron 142 pacientes alérgicos a huevo y se les realizó inmunoterapia oral con huevo (92 participantes) (huevo horneado (n=28) o inducción de tolerancia con clara de huevo (n=64)).

A todos los participantes se les realizó pruebas de tolerancia oral doble ciego controlado con placebo para establecer el diagnóstico y después del tratamiento. Se recogieron muestras de sangre para estudiar el perfil inmunológico en el momento basal (78 para CoFAR6 y 137 para CoFAR 7), durante el estudio y al finalizar el mismo. Los niveles de IgE, IgG e IgG4 específicos se midieron por ImmunoCAP (Thermo Fisher). La activación de basófilos, la activación de células T específicas de alérgeno (mediante la detección de CD154 (CD40L) y su fenotipo se midieron mediante

citometría de flujo tras la estimulación con el extracto respectivo(huevo o cacahuete).También se midieron también citocinas intracelulares y receptores de quimiocinas y Foxp3 para estudiar sub poblaciones de células T.

Los principales resultados del estudio fueron:

- Las células T tipo 2 específicas de cacahuete y las células T CCR6 +(habitualmente marcador de Th17), se correlacionaron negativamente entre sí y se asociaron de manera diferente con los parámetros inmunitarios, incluida la IgE específica y el test de activación de basófilos.
- Al inicio del estudio, las células de tipo 2, pero no las células CCR6 +, fueron predictivas de los parámetros clínicos, incluida la dosis tolerada de cacahuete y la tolerancia al huevo horneado.
- La exposición a la inmunoterapia con cacahuete o huevo se asoció con una disminución en la frecuencia de las células de tipo 2.
- Al inicio del estudio, la alta frecuencia de células de tipo 2 específicas de huevo fue la característica inmunitaria que mejor predecía el fracaso de la inmunoterapia oral

Las conclusiones del estudio son las siguientes:

El estudio encuentra que las células de tipo 2 específicas de alimentos que expresan IL-4 o IL-13 están asociadas con parámetros clínicos clave, incluida la dosis tolerada del alimento y lo que es más importante, las frecuencias de estas células al inicio del estudio están asociadas con el fracaso del tratamiento(en el caso de la inmunoterapia con huevo).

También encuentran un papel intrigante para las células T CCR6 +, que se correlacionan negativamente con parámetros inmunes pro-alérgicos (inmunidad IgE e inmunidad tipo2) y se expanden después de la inmunoterapia epicutánea. Se necesitan más estudios sobre el papel funcional de estas células, por ejemplo, para determinar si son reguladoras o precursoras de las células efectoras de tipo 2.

También hay algunas diferencias interesantes entre la respuesta a la OIT y la respuesta ala EPIT, que pueden estar relacionadas con una diferencia en el mecanismo de acción (IL-10 y CCR6 inducidas por EPIT pero no por la OIT, y la supresión global de las respuestas de las células T en OIT pero no en EPIT); Sería interesante comparar diferentes modalidades de terapia en un solo alimento.

Los mensajes claves serían:

- Las células T CD4 + específicas de huevo y cacahuete co-expresan IL-4 e IL-13, y la expresión de citocinas de tipo 2 se correlaciona negativamente con la expresión de CCR6+.
- Los linfocitos T CD4 + de tipo 2 y los linfocitos T CCR6 + se asocian de forma diferente con las respuestas de IgE y basófilos.
- Las respuestas de las células T de tipo 2 están asociadas con parámetros clínicos clave, como la dosis tolerada, la tolerancia al huevo horneado y el tratamiento con inmunoterapia.
- Una alta presencia de células tipo 2 específicas de huevo predice el fracaso del tratamiento con la inmunoterapia oral con huevo.

Utilidad clínica

Como se ha mencionado previamente, la respuesta inmune de tipo 2 específica de huevo basal podría ser un buen marcador inmune asociado con el fracaso del tratamiento de ITO de huevo. Aunque se necesitan más estudios y herramientas que permitan medir esta respuesta en la práctica clínica habitual podría ser en el futuro un biomarcador útil, para identificar a las personas que no se beneficiarían de la inmunoterapia antes de comenzarla. Además, algunos pacientes podrían beneficiarse de tratamientos que tienen como diana las células tipo 2 (dupilumab o inhibidores de kinasas tipo Janus) como tratamiento coadyuvante junto con la inmunoterapia.

Artículo destacado Noviembre 2021

Efficacy of House Dust Mite Sublingual Immunotherapy in Patients with Atopic Dermatitis: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial.

Redacte la evaluación crítica del artículo que ha leído (máximo 3 páginas) e indique cuál es el impacto que tendrá en la práctica clínica.

REVISOR: Ignacio Esteban Gorgojo

CENTRO DE TRABAJO: Hospital General de Villalba

El estudio actual a revisar es un ensayo clínico aleatorizado con doble ciego y controlado con placebo que evalúa la efectividad de la inmunoterapia sublingual (SLIT) a ácaros como tratamiento para la dermatitis atópica en pacientes con sensibilización a *Dermatophagoides Pteronyssinus* (DPT) que viven en un área con alta carga ambiental acarina (Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil).

El estudio se realizó entre 2018 y 2020 y para su elaboración se incluyeron pacientes que, aceptando estar en el estudio, presentaran sensibilización (cutánea o mediante IgE específica) a DPT y estuvieran diagnosticados de dermatitis atópica desde, al menos, 3 años, según los criterios de Hanifin y Rajka, y tuvieran un SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD) mayor o igual a 15. El reclutamiento se realizó a los pacientes que acudieron a la consulta y mediante el uso de anuncios durante 6 meses.

Durante el estudio los pacientes recibieron tratamiento con SLIT, mediante la utilización de un extracto de DPT liofilizado comercializado por IPI-ASAC Brasil, en el que se objetivó, mediante ELISA, que contenía unos niveles de Der p1 y Der p2 de 6,7 µg/ml y 0,9 µg/ml, respectivamente. Su administración se realizó mediante una fase de inicio en la que se aumentó de forma progresiva la concentración del extracto desde una dilución 1:1.000.000 hasta la dilución de mantenimiento, 1:10. Durante esta fase cada vial, con una dilución específica, se utilizaba durante 15 días, pasando de 1 a 2 gotas diarias y posteriormente 4, 6 hasta un máximo de 8 gotas diarias. Al terminar cada dilución se comenzó un nuevo ciclo con de 15 días y un nuevo vial 10 veces más concentrado que el anterior. Posteriormente, la fase de mantenimiento, que se alcanzó tras 3 meses de fase de inicio, se realizó con la administración 3 días a la semana de 8 gotas a concentración 1:10 durante 18 meses. Lógicamente los pacientes que recibieron placebo realizaron una pauta similar y fueron valorados por el médico de la misma manera, al tratarse de un estudio doble ciego, con la medicación suministrada por una fuente diferente al médico evaluador.

Los pacientes continuaron los tratamientos de mantenimiento y rescate pautados por su médico de forma habitual, permaneciendo inalterado el manejo clínico durante todo el estudio. El único tratamiento que no podía ser utilizado por los pacientes era dupilumab, cuyo uso era un factor de exclusión en el estudio, fuera pautado antes o durante éste. Los otros criterios de exclusión del estudio fueron embarazo, uso de inmunosupresores o antiinflamatorios como tratamiento de otras enfermedades (a excepción de asma), interrupción del tratamiento con la inmunoterapia/placebo durante más de 8 semanas, una reacción importante al tratamiento con inmunoterapia/placebo o el empeoramiento del SCORAD >50% respecto al comienzo del estudio.

El objetivo primario del estudio es el descenso del SCORAD en 15 puntos o más respecto al comienzo del estudio, tras 18 meses de tratamiento. Además, como objetivos secundarios se establecieron el porcentaje de pacientes que obtuvo unos valores de 0 o 1 en la Investigator's Global Assessment (IGA); cualquier reducción en el SCORAD, objective SCORAD (O-SCORAD), escalas analógicas visuales (VAS), Eczema Area and Severity Index (EASI) y prurito; porcentaje de pacientes que obtuvieron el EASI-50, EASI-75 y EASI-90; y el descenso en 4 puntos o más en la escala Dermatology Life Quality Index (DLQI).

Tras la realización del estudio se pudo observar que el objetivo primario no se cumplió. Pese a que un 74,2% de los pacientes que recibieron SLIT presentó una mejoría ≥ 15 en el SCORAD, entre los pacientes que recibieron tratamiento con placebo un 58% también presentaron esta mejoría. De tal forma, no se encontró significación estadística entre los 2 tratamientos.

Al analizar los objetivos secundarios se obtuvieron resultados contradictorios. Cuando analiza cualquier tipo de mejoría en el SCORAD se observa que hay un descenso del 55,6% respecto al principio del tratamiento entre los pacientes que recibieron SLIT, mientras que los pacientes que recibieron placebo presentaron un descenso del 34,5%, siendo la diferencia estadísticamente significativa. De la misma manera, el descenso en el O-SCORAD y la cantidad de pacientes que presenta un IGA de 0/1 también es significativamente mejor entre los pacientes que han recibido la SLIT que entre los de placebo. Por el contrario, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas al analizar los pacientes con un IGA 0/1 que hayan tenido un descenso ≥ 2 ni al analizar ninguna de las variaciones en VAS, EASI, DLQI o prurito. De hecho, al analizar DLQI se observa que el porcentaje de pacientes que mejoran ≥ 4 puntos entre los que recibieron SLIT es menor (68,5%) que entre los que recibieron placebo (80,6%), aunque la diferencia no es estadísticamente significativa.

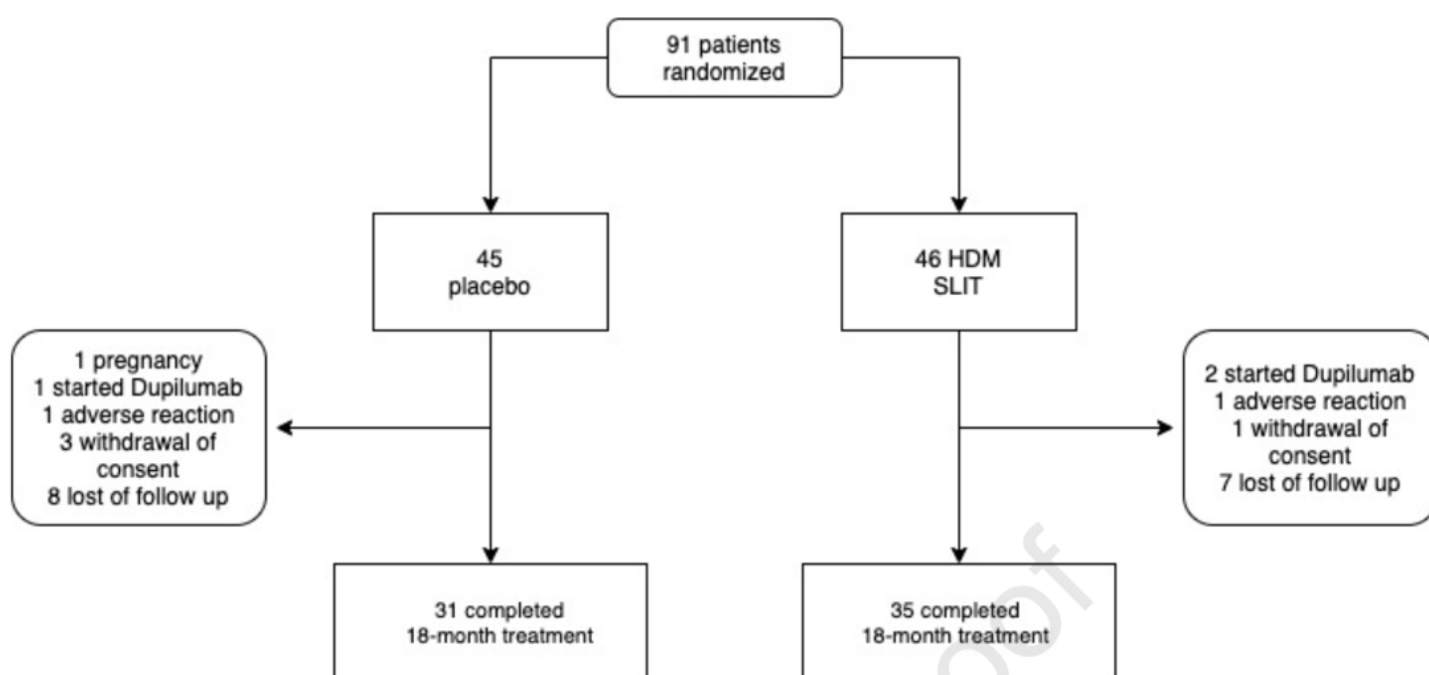
Diferencia Estadísticamente Significativa	Sí	No
SCORAD ≥ 15		X
SCORAD	X	
O-SCORAD	X	
IGA 0/1	X	
IGA 0/1 descenso ≥ 4		X
EASI		X
VAS		X
DLQI		X
PRURITO		X

Aunque no está descrito como objetivo ni primario ni secundario del estudio, puesto que ya existen estudios diseñados para analizar la seguridad del tratamiento con SLIT, se observa que en el estudio sólo 2 pacientes de 91 presentaron reacciones por las que se tuvieron que retirar del estudio y la mayor parte de los efectos adversos descritos no revistieron gravedad ni comprometieron el tratamiento. Debido a ello se infiere en el estudio que SLIT es un tratamiento seguro en pacientes con dermatitis atópica.

Anteriormente se han descrito de forma exhaustiva los criterios de inclusión y exclusión del estudio debido a que éstos pueden ser el mayor sesgo del estudio realizado. En este estudio se ha llevado a cabo un análisis por protocolo, es decir, incluyendo solamente los pacientes que han cumplido estrictamente el protocolo diseñado en el estudio. Como bien se indica en la discusión del estudio, en los estudios de inmunoterapia el número de pacientes que no cumplen el protocolo del estudio suele ser elevado y este estudio no ha sido una excepción. De los 91 pacientes reclutados sólo 66 completaron el protocolo, perdiendo 25, un 27% del total de pacientes.

Ante esta perspectiva se abre la incógnita de si pudiera ser más adecuado llevar a cabo un análisis por intención de tratar, donde se analizan todos los pacientes reclutados independientemente de que realicen el protocolo o lo abandonen en el proceso (aplicando, obviamente, las correcciones necesarias para ello). Esta incógnita se hace más relevante todavía cuando de los 25 pacientes perdidos 10 de ellos (un 11% del total) abandonaron el estudio por reunir criterios de exclusión, siendo que estos criterios de exclusión incluyen el empeoramiento de la enfermedad o la prescripción de medicación secundaria a ello. Entre estos abandonos se detalla que 2 pacientes del grupo con SLIT tuvieron que recibir dupilumab durante el tratamiento y 1 del grupo placebo también, siendo pacientes que empeoraron durante el tratamiento y no se tuvieron en cuenta para los resultados. También figura 1 paciente en cada grupo con reacción al tratamiento y 1 retirada del consentimiento entre los pacientes con SLIT y 3 entre los de placebo sin detallar los motivos para ello.

El haber incluido estos pacientes en el estudio podría haber modificado los datos obtenidos. Los 3 escenarios por los que se excluyeron (retirar el consentimiento, administración de dupilumab o reacción adversa) pueden estar relacionados con casos graves o empeoramiento. Consecuentemente los datos obtenidos de mejoría podrían ser peores que los obtenidos. Estando distribuidos en ambos grupos no se puede saber si en caso de haber sido incluidos podrían haber existido más diferencias estadísticamente significativas o si éstas hubieran desaparecido, pero sí resta credibilidad a los datos obtenidos.



En el artículo se concluye que queda demostrado que la SLIT es un tratamiento que mejora la dermatitis atópica. No obstante, al escrutar el análisis estadístico el objetivo primario no se cumple (una mejoría de ≥ 15 en el SCORAD), por lo que no parece que esta conclusión se pueda aseverar con seguridad. De hecho, no sólo no se alcanza el objetivo primario, sino que de los objetivos secundarios se cumplen solamente 3 de los 8 analizados, por lo que la conclusión, podría ser, incluso, la contraria, indicando que la SLIT no es eficaz para el tratamiento de la dermatitis atópica.

Aunque el artículo no obtiene una conclusión clara a favor del uso de SLIT en pacientes con dermatitis atópica, sí que obtiene resultados que sugieren que podría haber mejoría con el uso de este tratamiento. Por lo tanto, aunque no se puede obtener una conclusión robusta, sí que apoya la hipótesis de que la SLIT pueda ser un tratamiento beneficioso para pacientes con dermatitis atópica, pese al gran efecto placebo existente. Obviamente, la comprobación de dicha hipótesis requiere la realización de más estudios que analicen el efecto de la SLIT en pacientes con dermatitis atópica, incluyendo un análisis preciso de los abandonos.

Utilidad clínica:

Este artículo no tiene gran utilidad clínica en el momento actual, puesto que no demuestra de forma consistente y robusta que la utilización de SLIT sea un tratamiento que produzca una mejoría relevante en pacientes con dermatitis atópica. No obstante, genera la hipótesis de que la SLIT es un tratamiento que mejora la dermatitis atópica en pacientes sensibilizados a DPT y establece que es un tratamiento seguro, sin efectos secundarios importantes. Estos hallazgos permiten que se puedan realizar futuros estudios con seguridad, para corroborar o refutar estos resultados. Además, también demuestra que la dermatitis atópica no es un factor de riesgo para la administración de SLIT, pudiéndose administrar en pacientes con esta patología de forma segura.

Artículo destacado Diciembre 2021

Maximum Dose Food Challenges Reveal Transient Sustained Unresponsiveness in Peanut Oral Immunotherapy (POIMD study)

Escenario clínico hasta el momento:

Los protocolos de OIT de cacahuete actuales utilizan fase de escalado durante 6 meses hasta 300 mg de proteína de cacahuete (1-2 unidades), quedando como dosis de mantenimiento durante 6 meses más. Posteriormente se realiza test de provocación oral controlada hasta 2.044 mg. Algunos otros estudios realizan provocación oral con 5.000 mg.

Diseño del estudio:

Este ensayo clínico fase 2, abierto, que utiliza ITO de cacahuete hasta alcanzar 3900 mg de proteína de cacahuete (1er año), seguido de un mantenimiento de 2 años, con dosis diaria de mantenimiento de 3.900 mg (13-26 cacahuetes) seguido de 1 mes de interrupción del tratamiento. Se realizan provocaciones orales DCCP (dosis acumulada de 26.225 mg de proteína de cacahuete) al finalizar fase de inducción, a los 2 años de mantenimiento y tras un periodo de 1 mes de interrupción del tratamiento.

Criterios de inclusión (específicos de este estudio):

- Edad de 5 a 16 años, con un peso mínimo de 18,3 kg en el momento de la visita inicial.
- IgE específica frente a cacahuete positiva [CAP-FEIA] > 7 kU/L.
- Prueba cutánea positiva frente a cacahuete (>3,0 mm).
- Test de provocación positiva frente a cacahuete antes de comenzar OIT.

Criterios de exclusión (específicos de este estudio):

- Historia de anafilaxia grave al cacahuete.
- Mal control o reagudización persistente de dermatitis atópica.
- Diagnóstico de asma persistente según los criterios del NHLBI y en tratamiento con corticosteroides inhalados a diario, o uso de inhalador de rescate más de 2 días por semana.
- Esofagitis eosinofílica.
- Pacientes en tratamiento con inmunoterapia frente a neumoalérgenos.

Cuestiones críticas del estudio:

- Dosis máxima tolerada alcanzada después de la OIT con 2 años de mantenimiento es de 3.900 mg de proteína de cacahuete.
- Test de provocación oral controlada realizada con 26.225 mg de proteína de cacahuete.
- Variación de la tolerancia en mg de cacahuete 1 mes después de suspender ingesta de cacahuete tras fase de mantenimiento.
- Variación de biomarcadores inmunológicos durante el estudio.

Resultados destacados:

Se reclutan 28 pacientes, de los que completan el protocolo 12 de ellos.

1. Resultados por fases de estudio:

Fase de inicio (12 meses):

- Los 12 pacientes alcanzaron la dosis de escalado de 3900 mg.
- Provocación 26.225 mg de proteína:
- Dosis tolerada, de media: 12.063 mg.
- Dosis reactiva, de media: 15.394 mg.
- Curiosamente 2 pacientes toleraron 26.225 mg sin síntomas.

Fase de mantenimiento (36 meses):

- Provocación 26.225 mg de proteína:
- Dosis tolerada, de media: 9.407 mg.
- Dosis reactiva, de media: 13.134 mg.

Fase de suspensión de tratamiento durante 1 mes (37 meses):

- Sólo 6 pacientes suspendieron dosis de mantenimiento un mes.
- Los 6 disminuyeron dosis tolerada previamente:
- Dosis tolerada, de media: 2.783 mg.
- Dosis reactiva, de media: 4.614 mg.
- Uno de los pacientes que no reaccionó al test de provocación a los 24 meses (26.225 mg), disminuyó tolerancia a 15.225 mg. tras 1 mes de evitación.

2. Seguridad:

De todos los efectos adversos, sólo el 2,5% (30/1188 efectos adversos) se definen como graves. El 84% fueron efectos adversos leves (similar estudios previos).

Ningún paciente desarrolló esofagitis eosinofílica.

3. Biomarcadores:

Pruebas cutáneas: disminución del tamaño pápula en los primeros 6 meses de tratamiento.

Determinación IgE: Aumento transitorio de la sIgE del cacahuete, Ara h 1 y Ara h 2 en los primeros 3-5 meses, seguido de un descenso a los 6 meses.

Determinación IgG4: Aumento IgG4 de cacahuete y Ara h 2 en los primeros 10 meses de tratamiento. Posteriormente se estabiliza en fase de mantenimiento. Durante la fase de evitación de 1 mes, la sIgG4 de cacahuete y de Ara h 2 disminuyeron en todos los pacientes.

Citoquinas de tipo 2: su expresión queda suprimida en 6 semanas (IL-4, 5, 13, 9)

Citoquinas de tipo 1: expresión sin cambios (IL-6, 10, 17, IFN-g y tipo 17).

Utilidad clínica:



Primer trabajo con OIT de cacahuete que:

- Alcanza dosis de inicio de 3900 mg. de proteína de cacahuete
- Realiza test de provocación a dosis muy elevadas, comprobando la teoría de que a mayor dosis de mantenimiento, mayor tolerancia a errores con altas cantidades de cacahuete.
- Comprueba que alcanzar dosis elevadas en la fase de inicio / mantenimiento no compromete la seguridad respecto a estudios previos, aumentando la calidad de vida de los pacientes.
- Al suspender el tratamiento durante un mes, se disminuye el umbral de tolerancia, pero no se pierde.
- Comprueba como la OIT frente a cacahuete invierte el equilibrio TH2 hacia TH1, confirmado por biomarcadores in vivo e in vitro.
- A pesar de correcta metodología, y proyecto ambicioso, el pequeño número de pacientes (pertenecientes a una región determinada dentro de EEUU) que finalizan el ensayo (N=6), hace que pierda significación estadística y la capacidad de generalización de los datos.