

Artículo destacado Enero 2022

Determining the minimal important differences in the RQLQ score with grass and tree allergy immunotherapy versus placebo in adults with moderate-to-severe allergy.

Fco. Javier Sola Martínez, Adjunto H. Ramón y Cajal de Madrid.

Introducción:

El cuestionario RQLQ es el más utilizado en ensayos clínicos para establecer la calidad de vida respecto a los síntomas de rinitis alérgica. Como novedad reciente, al analizar los resultados del RQLQ se puede aplicar el MID o MCID (diferencia mínima importante, o diferencia clínica mínima importante), que es el mínimo grado de mejora que puede ser clínicamente relevante para el paciente.

Cada MID es diferente según grupo de pacientes, gravedad de la enfermedad, alérgeno y temporada polínica, incluso varía con la edad del paciente, por lo que no se puede establecer de antemano ni ser comparativo entre ensayos clínicos.

Existen dos MID diferentes, el MID específico del paciente, con un significado bastante limitado, aunque más reconocido por su valor para la FDA, y el MID de grupo, más relevante para estudios de IT con alérgenos vs placebo. Ambos no son comparables, y normalmente el MID de grupo suele ser inferior al MID del paciente concreto (menos beneficio clínico general).

Para calcular este MID de resultados notificados por el paciente (ó PRO), se utilizan dos métodos:

- El método basado en anclajes (anchor-based), más usado, y que se caracteriza por comparar («anclar») la medida de resultado objetivo, como el RQLQ, con una medida subjetiva clínicamente relevante, que sirve de ancla. Esta medida externa suele ser un PRO, en el que los pacientes evalúan su estado clínico en escala tipo «mejoría», «sin cambios» ó «empeoramiento» de los síntomas.
- El método basado en distribuciones (distribution-based), que compara la medida del PRO con medidas de variabilidad como: error estándar de medida (SEM), la desviación estándar (SD), el tamaño muestral o el cambio mínimo detectable (MDC).

En ambos casos los resultados tampoco son comparables entre ambos métodos, y dependen de las variables a analizar.

Métodos:

Se usan datos de 4 ensayos clínicos de fase 3 de ITSL en comprimidos para adultos con rinitis alérgica moderada o severa por gramíneas o árboles, en los que se obtienen los MIDs derivados de los cuestionarios RQLQ, ya sea en pico polínico* o en toda la estación polínica, usando la metodología «anchor based», apoyada por la metodología «distribution based».

* Pico polínico: período de 15 días consecutivos con los recuentos de pólenes más elevados de toda la temporada. Inicio temporada polínica: primer día de 3 consecutivos, con recuentos polínicos registrados. Fin temporada polínica: último día de los últimos 3 consecutivos con recuentos de ≥ 10 granos/m³.

Dichos datos se obtienen para cada uno de los dos alérgenos comparados (gramíneas y árboles), y para cada uno de los dos tratamientos (activo SLIT o placebo), usando datos del RQLQ correspondientes a las categorías «mismos síntomas» y «mejoría de síntomas», según la fórmula:

MID Anchor: (μ Mejoría - μ Mismos síntomas)

Cohen en 1992 propone unos puntos de corte para establecer la relevancia del cambio: 0.2 (efecto pequeño), 0.5 (efecto medio) y 0.8 (efecto intenso), aceptados de manera general en los estudios de investigación.

Resultados:

Comparando ambos métodos de obtención, los MID en el pico polínico se encuentran entre 0.1 y 0.2, y durante la temporada polínica completa, entre 0.2 y 0.3. (teniendo en cuenta una mejoría máxima de 1.5 puntos en el RQLQ), lo que se traduce en una mejoría leve pero real en especial en toda la temporada polínica en general más que en el pico polínico en sí.

Críticas al uso del MID en ensayos clínicos:

- No se trata de una medida objetiva, sino de una forma de relacionar medidas subjetivas con objetivas, por lo que, o existe una relación estrecha e inequívoca entre los parámetros objetivos y subjetivos evaluados, o la posibilidad de sesgo de asociación será elevada.
- Como la evaluación del MID no está establecido de antemano en los ensayos, los resultados varían en función del número de variables subjetivas, y sus intervalos, (no es lo mismo 3 opciones de mejoría que 5, p ej. mejoría leve, mejoría moderada, mejoría intensa, curación....), cuanto más estrecha la diferencia entre las variables, más reducido el MID y por tanto más beneficio clínico obtenido, a pesar de que la significación estadística sea más difícil de obtener.
- No se tiene en cuenta el coste de la intervención, sólo el beneficio clínico, lo que quiere decir que, aunque se obtenga beneficio clínico en pequeña cuantía, puede incurrirse en un gasto excesivo de la intervención.

Conclusión y Aplicabilidad clínica:

- Es la primera publicación que demuestra la relevancia clínica del uso de los valores MID como complemento al análisis RQLQ para justificar el valor de este tratamiento en la calidad de vida de pacientes con rinitis alérgica.
- Se trata de un nuevo parámetro de evaluación de eficacia en inmunoterapia, diseñado para ser complementario de otros que demuestran la eficacia de los tratamientos en ensayos clínicos, sin embargo, de manera aislada no consigue justificar con robustez la viabilidad de los mismos.

Artículo destacado Febrero 2022

Fritzsching B, Contoli M, Porsbjerg C, et al. Long-term real-world effectiveness of allergy immunotherapy in patients with allergic rhinitis and asthma: Results from the REACT study, a retrospective cohort study. The Lancet Regional health. Europe. 2022 Feb;13:100275. DOI: 10.1016/j.lanepe.2021.100275. PMID: 34901915; PMCID: PMC8640513.

Dada la necesidad de conocer la efectividad de la inmunoterapia en vida real, sobre todo a largo plazo, y con la finalidad de proporcionar evidencia añadida a los resultados de los ensayos clínicos controlados se diseña el estudio REACT (Eficacia en vida real de la inmunoterapia con aeroalérgenos): estudio de cohortes retrospectivo, observacional, emparejado por puntuación de propensión, en el que se utilizaron datos médicos de una base de datos de un destacado seguro médico que cubre aproximadamente al 90% de la población alemana.

La población de estudio estuvo formada por sujetos con rinitis alérgica con o sin asma tratados con inmunoterapia (grupo IT) entre los años 2007-2017 y un grupo control no tratado con inmunoterapia. Se realizó un emparejamiento 1:1 utilizando el sistema de puntuación de propensión con el objetivo de obtener una estimación imparcial del efecto del tratamiento. Para evaluar el impacto de la inmunoterapia en el asma, se especificaron dos subcohortes (sin asma y asma preexistente) de la cohorte principal.

El objetivo primario fue conocer la prescripción para la rinitis en cada año de seguimiento. Como objetivos secundarios se marcaron examinar las prescripciones para el asma, las exacerbaciones graves de asma acontecidas, así como la aparición de asma (cohorte sin asma). Igualmente se evaluaron los eventos adversos (anafilaxia) en relación con la inmunoterapia.

De casi 6 millones de personas disponibles en la base de datos un total de 115.098 tenían al menos una prescripción de inmunoterapia, incluyéndose definitivamente en el estudio una cohorte de 92048 sujetos (50% activos y 50% controles). Este tamaño muestral fue disminuyendo gradualmente con el tiempo incluyendo, a los 9 años de seguimiento, un total de 3692 sujetos. En la cohorte principal, el grupo activo (IT) tenía una edad media de 29 años, el 53% eran varones, y tenían una alta prevalencia de comorbilidades.

Como resultados se obtuvieron:

1. Tanto el grupo activo (IT) como el grupo control tuvieron reducciones en las prescripciones para la rinitis, aunque el grupo activo (IT) se asoció con reducciones mayores tanto de forma mantenida en el tiempo como cuando se analizó transversalmente año por año. Éstas fueron ligeramente superiores para los antihistamínicos en comparación con los corticosteroides intranasales (CIN).

2. Resultados similares se produjeron respecto a la terapia para el asma. Aunque en ambos grupos se registraron disminuciones en las prescripciones farmacológicas (SABA y CI/LABA), éstas fueron superiores en el grupo activo (IT), lo que se tradujo en una mayor probabilidad, en este grupo, de reducir el tratamiento del asma y, por tanto, un mejor control del asma.
3. Los sujetos tratados con IT tuvieron menores probabilidades de experimentar una exacerbación grave del asma a lo largo de los años de seguimiento. Se produjeron en este grupo menos infecciones respiratorias y menos visitas hospitalarias.
4. Los efectos beneficiosos de la IT sobre el asma se encontraron en una población asmática menos grave lo que respalda la hipótesis de que la IT puede prevenir la progresión del asma y debe considerarse antes en el tratamiento de pacientes alérgicos.
5. Se encontraron resultados opuestos en el tiempo hasta el inicio de asma, con un mayor riesgo para el grupo activo (IT) a pesar de que los ensayos clínicos han demostrado un efecto preventivo. Este resultado puede explicarse porque los pacientes que reciben inmunoterapia tienen más visitas al especialista, lo que pudiera haber dado lugar a que se codificaran más diagnósticos de asma en el grupo activo.
6. El número de casos de anafilaxia en relación con la inmunoterapia fue muy bajo (0.07%/paciente).

Aplicabilidad clínica

Los estudios de vida real, siempre con un diseño adecuado, aportan información complementaria a los resultados obtenidos en ensayos clínicos, con número limitado de pacientes elegibles, al poseer gran cantidad de criterios de inclusión y exclusión. Los resultados de este estudio complementan la evidencia existente para la inmunoterapia, al demostrar disminuciones sostenidas y a largo plazo (sustancialmente más allá del periodo de observación de los ensayos clínicos) en las prescripciones de fármacos para aliviar los síntomas tanto de rinitis como de asma. Estos hallazgos pueden respaldar aún más la toma de decisiones clínicas sobre la inmunoterapia para el tratamiento y el control mantenido de la rinitis alérgica y el asma bronquial.

Pilar Serrano Delgado
Hospital Universitario Reina Sofía
Córdoba

Artículo destacado Marzo 2022

Allergen immunotherapy for asthma prevention: A systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized controlled studies. *Allergy* 2022;00:1-17.doi:10.1111/all.15295

REVISOR: Dra. Vanesa Sánchez Moreno

CENTRO DE TRABAJO: Hospital Universitario del Henares. Madrid.

El objetivo principal de este trabajo es llevar a cabo una revisión sistemática para confirmar los datos clínicos de todo tipo de estudios en los que se incluyeron pacientes alérgicos tratados con AIT y poder evaluar cuantitativamente su papel preventivo en el desarrollo del asma.

Se realizaron búsquedas a través de 3 bases de datos para examinar, seleccionar y evaluar todos los estudios por su calidad empleando herramientas para la detección del riesgo de sesgos. De un total de 4.549 estudios examinados, 24 de ellos fueron incluidos para análisis cualitativo y 18 se sometieron a metaanálisis. De todos ellos se determinó que un estudio era de bajo riesgo de sesgos, 7 tenían riesgo moderado y 15 fueron probados de alto riesgo.

Se recopilaron los datos de 18 estudios que fueron resumidos descriptivamente y mediante métodos de aleatorización se llevó a cabo análisis de sensibilidad, influencia y por subgrupos, examinando sesgos de publicación y heterogeneidad.

Este estudio se caracteriza por los siguientes puntos claves:

La estrategia de búsqueda integral y el criterio de elegibilidad, incluyendo los resultados obtenidos de los estudios de intervención que proporcionan nuevas perspectivas del efecto preventivo de la AIT, previamente avalado por datos de evidencia en vida real de un gran número de trabajos, y por consiguiente de participantes. La heterogeneidad global entre los estudios fue moderada y podría ser explicada por diferencias en el diseño, duración del tratamiento, tiempo de seguimiento y población incluida.

El análisis detallado por subgrupos permitió el escrutinio de los datos, determinando importantes implicaciones clínicas y avalando la consistencia de los principales resultados.

Sin embargo, la principal limitación es el bajo número de estudios de alta calidad disponibles ya que, específicamente sólo uno fue considerado de bajo riesgo de sesgos, y a través del análisis de sensibilidad se avaló la importancia de este hecho ya que condiciona resultados imprecisos.

A su vez muchos de los ensayos clínicos fueron planificados usando muestras pequeñas lo cual implica imprecisión de estudios individuales al obtenerse intervalos de confianza amplios, o bien con ausencia de ciego en los participantes contribuyendo también a la menor calidad de evidencia. Además, el análisis por subgrupos teniendo en cuenta la vía de administración para SLIT estuvo limitado por el pequeño número de estudios disponibles.

RESULTADOS

Los resultados fueron robustos a corto plazo (3 años de seguimiento tras suspender AIT), siendo éste el primer trabajo que combina toda la evidencia, independientemente del diseño del estudio, ya que tanto ensayos aleatorizados como estudios de intervención fueron revisados, examinados e incluidos en cualquier análisis posible que se llevó a cabo.

El análisis por efectos aleatorizados mostró un descenso significativo del 25 % en el riesgo de desarrollar asma realizando tratamiento con AIT (RR, 95% CI: 0.75, 0.64-0.88). En cambio, este efecto no resultó estadísticamente relevante en el análisis de sensibilidad, objetivándose sesgos de publicación y una moderada heterogeneidad entre los estudios ($I^2 = 58\%$).

Por tanto, este trabajo sugiere que la inmunoterapia alérgeno-específica tiene un efecto preventivo en el desarrollo del asma, confirmando la asociación objetivada en ensayos clínicos previamente publicados, independientemente del alérgeno (polen de gramíneas ó ácaros) y vía de administración (tanto subcutánea como sublingual en gotas o comprimidos), mostrando un efecto global y a su vez un efecto preventivo evitando la progresión en la severidad del asma.

Los resultados fueron más notables para SCIT y SLIT gotas, pero SLIT comprimidos también demostró efectos protectores.

Por primera vez, un metaanálisis determina por separado el efecto estimado para SLIT en gotas y para SLIT en comprimidos.

Mientras que el análisis de influencia fue importante para identificar el alto impacto de los resultados obtenidos e incrementar la robustez de los hallazgos, el análisis por subgrupos mostró un efecto preventivo más potente de la AIT en niños (RR, 95% CI: 0.71, 0.53-0.96), tras completar 3 años de tratamiento (RR, 95% CI: 0.64, 0.47-0.88) y en monosensibilizados (RR, 95% CI: 0.49, 0.39-0.61).

En cuanto a la prevención secundaria en el asma, en este trabajo se concluye que el uso de AIT en edades tempranas, así como en el inicio de la sensibilización y manifestación de la patología alérgica podría evitar la progresión de múltiples morbilidades asociadas a esta patología.

Pero, por otro lado, cuando específicamente se aplica una definición de asma más completa (incluyendo síntomas, medicación y evaluación de la función pulmonar) en el análisis por subgrupos los resultados obtenidos sobre el efecto preventivo de la AIT no fueron significativos.

Sin embargo, este efecto fue observado cuando consideraban el diagnóstico de asma basado en puntuación de síntomas o medicación.

Algunos estudios comunicaron resultados sobreestimados ya que los controles tenían enfermedad más severa, pero por otro lado la ausencia parcial o total de datos sobre variables pronósticas relevantes (múltiples sensibilizaciones, severidad y duración de la enfermedad alérgica e historia previa de asma) especialmente en estudios retrospectivos, podrían infra estimar los resultados porque los pacientes que solicitaban AIT habitualmente tenían una patología más severa y de mayor tiempo de evolución, antecedentes familiares o historia previa de asma además estaban polisensibilizados. En situación basal pacientes que recibían AIT tuvieron una mayor prescripción de antihistamínicos y atención sanitaria por rinitis alérgica, siendo más probable ser diagnosticados de asma lo que podría subestimar los resultados.

APLICABILIDAD CLÍNICA

La inclusión de estudios no aleatorizados, específicamente estudio de cohortes retrospectivos, permiten complementar la evidencia de ensayos randomizados ya que reflejan la complejidad de los entornos clínicos enmarcados en vida real, pero deben ser analizados con cautela teniendo en cuenta la selección de pacientes, el riesgo de sesgos y factores de confusión.

Las conclusiones obtenidas en este trabajo tienen importantes implicaciones, y en cuanto a la práctica clínica podrían contribuir en una mejora de las guías mediante la ampliación de los resultados de eficacia de la AIT por su papel preventivo en el desarrollo de asma, constituyendo una razón adicional para que los pacientes inicien antes la AIT y se implementen estrategias para optimizar la adherencia. Son necesarias futuras investigaciones que aclaren los mecanismos subyacentes que impliquen un mayor riesgo de desarrollar asma y que nos permitan seleccionar los pacientes que más se beneficiarán del efecto preventivo de la AIT así como poder conocer qué sujetos responderán mejor.

Futuras implicaciones del uso de la AIT como estrategia secundaria de prevención durante el tratamiento de dermatitis atópica, rinitis ó rinoconjuntivitis alérgicas dependerá de la disponibilidad de evidencia de alta calidad, cumplimiento y adherencia de los participantes, así como de los costes.

Respecto a las implicaciones en investigación este trabajo revela la falta de estudios de calidad y de potencia adecuada independientemente del diseño, especialmente sobre el efecto a largo plazo de la AIT tras su suspensión. En un futuro se podría mejorar minimizando los sesgos, evitando factores de confusión, así como optimizando los criterios de selección de controles y el ajuste del efecto medido mediante factores definidos a priori (sexo, edad, atención sanitaria y toma de antihistamínicos) así como empleando estudios específicamente diseñados para la evaluación del asma, cuya definición debe seguir las guías GINA siempre que sea posible para garantizar resultados precisos y permitir comparar mejor los trabajos. Se destaca la importancia de incluir objetivos sobre prevención de asma en modelos coste-efectivos.

Artículo destacado Abril 2022

REVISOR: MARIA ISABEL GARCIMARTIN GALICIA

CENTRO DE TRABAJO: COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE PALENCIA (CAUPA)

ARTICULO: MOLECULAR REACTIVITY PROFILING UPON IMMUNOTHERAPY WITH REVEALS MARKED HUMORAL CHANGES TOWARDS MAJOR ALLERGENS A 300 IR SU BLINGUAL HOUSE DUST MITE TABLET. Ekaterina Potapova, Véronique Bordas-Le Floch, Thomas Schleiderer, Susanne Vrtala, Huey-Jy Huang, Giorgio W. Canonica, Rudolf Valenta, Paolo M. Matricardi, Laurent Mascarel Allergy 2022 Apr 26.

EVALUACION CRITICA DEL ARTICULO

El objetivo del estudio es valorar los cambios en la respuesta humoral a los alérgenos de los ácaros, al año de tratamiento con inmunoterapia sublingual en tabletas 300 IR a 100 pacientes mono sensibles a ácaros, participantes en un ensayo clínico fase III (SL75. 14).

Los pacientes participantes (100) se dividen en alta (50) y baja (50) respuesta, de acuerdo con la puntuación en ATCS (Average Total Combined Score) al año de tratamiento.

Se determina mediante microarrays, la presencia de IgE, IgG e IgG4 frente a los principales alérgenos de los ácaros (13) y se divide a los pacientes en 3 grupos (A; B; C) de acuerdo con estudios previos en función del perfil de sensibilización de los pacientes.

Las mediciones se realizan antes de iniciar la inmunoterapia y al año de tratamiento. Se valora también la asociación de determinados alérgenos y la presencia de asma en los pacientes.

El análisis estadístico se realizó con Graph Prism software 9, comparando las variables no paramétricas con test de Wilcoxon y Mann-Whitney, estableciendo el p valor <0,05 como significativo.

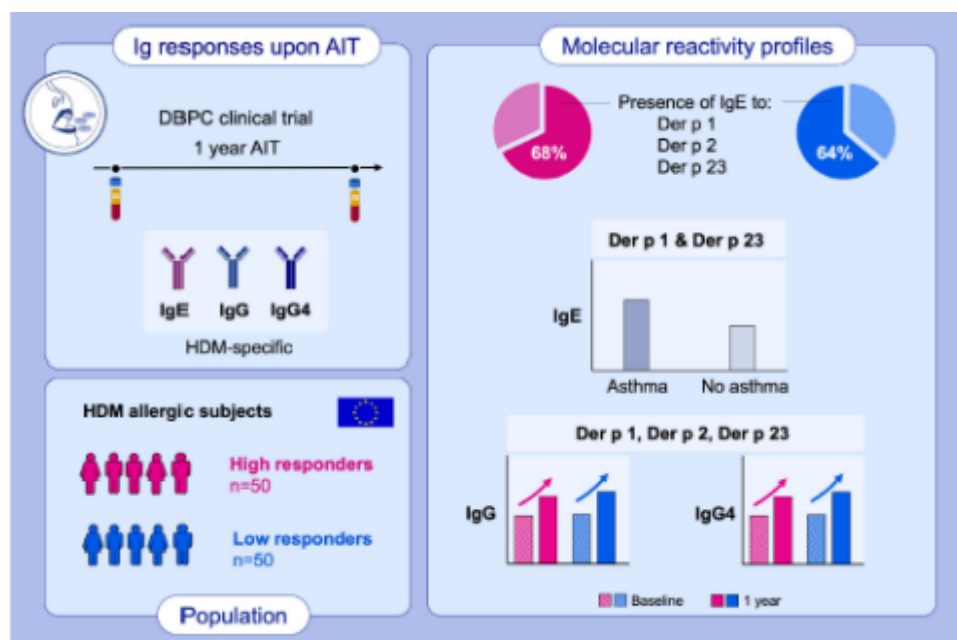


Grafico 1. Esquema del trabajo realizado.

Los patrones de reconocimiento de los alérgenos de acuerdo con los grupos establecidos son similares a estudios previos, grupo A: mayor %, grupo B: 17-33% y grupo C: menor de 7%.

El 98% de los pacientes presenta IgE específica al menos a uno de los alérgenos mayoritarios (Der p 2, Der p 1 y Der p 23), el 66% está sensibilizado a los tres, el 27% sensibilizado a dos de los tres y un 5% sensibilizado solo a uno de ellos.

Los valores de IgE e IgG4 frente a los alérgenos, al inicio del estudio presenta resultados similares a los obtenidos en la IgE (Der p 2 92%, Der p 1 74% y Der p 23 63%).

Los pacientes con asma de forma basal tienen más elevadas de IgE e IgG4 frente a Der p 23 y Der p 1. En cuanto a la IgE específica para Der p 2, tiende a ser más elevada en los pacientes con asma, pero solo hay diferencias significativas en los valores de IgG4.

Al analizar al año de tratamiento:

- No se encuentran diferencias significativas en la respuesta clínica ni en el número de sensibilizaciones, entre los grupos de sensibilización (A,B,C) en los que se divide a los pacientes.
- Se encuentra un aumento significativo de los valores de IgE e IgG4 para Der p 1, Der p 2, Der p 23, Der p 4 y algunos alérgenos menores (Figura 1).
- La IgE presenta incremento en la mayoría de los alérgenos testados, excepto Der p 1 en pacientes con alta respuesta, Der p 4 y Der p 37 en pacientes con alta y baja respuesta. (Figura 1).
- La relevancia clínica de Der p 23, está en debate, pero si se ha observado asociación con la presencia de asma, sobre todo en pacientes monosensibles a este alérgeno.

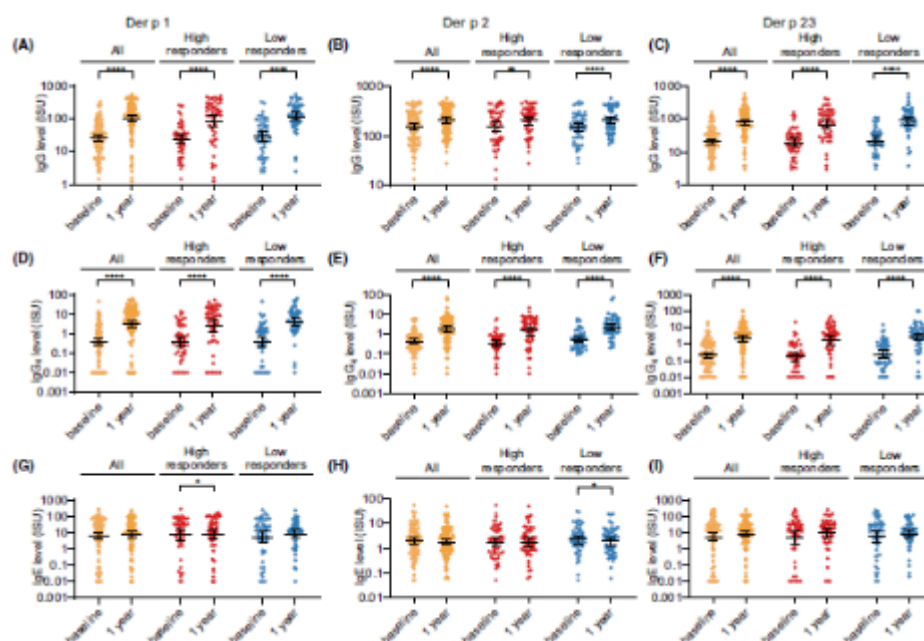


Figura 1. IgE, IgG e IgG4, niveles al inicio y al año de tratamiento.

Este estudio indica que el perfil molecular de los pacientes no es lo único que influye en la eficacia clínica de la inmunoterapia, debiendo existir otros factores que influyan en la respuesta

Se encuentran aumentos marcados de respuestas humorales frente a los alérgenos mayores (Der p 1, Der p 2 y Der p 23) al año de tratamiento con inmunoterapia, pero no se encuentran claras diferencias en los pacientes con alta y baja respuesta al tratamiento.

Los datos de este estudio sugieren que las respuestas IgG / IgG 4 frente a Der p 23 son beneficiosas en los pacientes sensibilizados a este alérgeno.

APLICABILIDAD CLINICA

El diagnóstico molecular, hace que se realice un diagnóstico preciso a los pacientes lo que facilita la elección de inmunoterapia adecuada para obtener la mejor respuesta clínica.

Sin embargo, los datos de este estudio no son concluyentes sobre el perfil de sensibilización que va a tener mejor respuesta al tratamiento, aunque sí establecen perfiles de sensibilización en pacientes asmáticos.

Es necesaria la realización de estudios y ensayos clínicos de alta calidad para completar el estudio del perfil de sensibilización de pacientes, con el fin de determinar quiénes van a tener una mejor respuesta clínica.

Artículo destacado Mayo 2022

REVISOR: David González de Olano

CENTRO DE TRABAJO: Hospital Ramón y Cajal, Madrid

ARTICULO: Major Allergen Content In Allergen Immunotherapy Products: The Limited Value of Numbers. Becker S, Fassio F, Muñoz-Cano R, Klimek L, Vidal C, et al. J Invest Allergol Clin Immunol. 2022 May 6:0. doi: 10.18176/jiaci.0822. Epub ahead of print. PMID: 35522054.

EVALUACION CRÍTICA DEL ARTICULO

El artículo a comentar no es un ensayo clínico o un trabajo experimental. Se trata, más bien, de una reflexión (o alegato) que plantea que no siempre “más es mejor” y propone evitar comparar los extractos de inmunoterapia sólo en base a su contenido proteico o dosis de alérgenos mayoritarios. Comenzando por un juego de palabras sugerente en el título (“el valor limitado de los números”), a lo largo del texto razonan su propuesta de una manera completa, rigurosa y detallada, que argumenta de forma adecuada su reivindicación.

□ El origen del problema, según los autores, reside en la idea publicada en un artículo de posicionamiento de la EAACI de 1993, y perpetuada hasta hoy, donde se afirma que los extractos deberían contener “la dosis más alta de alérgeno tolerada por el paciente sin presentar efectos adversos”, sin tener en cuenta muchos otros factores como son la estandarización, la modificación química, la vía de administración, los adyuvantes utilizados, etc.

□ Planteado el problema, proporcionan conceptos clave que deberíamos conocer sobre la cuantificación de alérgenos en los productos de inmunoterapia:

- Actualmente, los procesos de estandarización de extractos son procesos internos de cada compañía que no permiten hacer comparativa entre fabricantes. Por este motivo,
- Hay gran variabilidad en la forma de medir (e informar) sobre la cantidad de alérgeno de cada extracto y su potencia. Por un lado, la principal técnica utilizada para dicha labor (ELISA) tiene sus limitaciones y, otras técnicas, como la espectrometría de masas, son laboriosas y caras para hacerlas de rutina actualmente. Además, los fabricantes usan diferentes unidades para expresar la potencia de sus alérgenos. Y, por último, utilizar diferentes adyuvantes aumenta las diferencias en las respuestas inmunitarias provocadas por distintos productos.
- Hay diferentes modelos en el proceso de fabricación, y según se utilicen extractos nativos o no, los adyuvantes o aditivos pueden interferir en las pruebas de cuantificación. Por lo tanto, si los fabricantes informan sobre el contenido de alérgenos principales, deberían indicar en qué fase de fabricación se midieron estos valores (producto inicial o final).
- Existen iniciativas para regular este complejo proceso de realización de extractos alérgénicos y para poder mantener su concentración, potencia y estabilidad. Proponen que los procesos de regulación iniciados por el Instituto Paul Ehrlich deberían llevarse a cabo tal y como refleja la directiva europea 2001/83/EC.

□ Entonces, a la vista de lo anterior, ¿por qué seguimos utilizando la cantidad de alérgeno presente en un extracto como base de nuestra elección? Mediante preguntas retóricas (o irónicas) continúan los autores “desmontando” que no debería ser la cantidad el único parámetro a tener en cuenta, puesto que:

- La cuantificación no asegura calidad. Ésta se depende de la fuente del extracto, de la purificación, de la composición de los antígenos, de la estabilidad del producto y de la resistencia general.
- La cuantificación no se correlaciona con la potencia. La dosis óptima de un fármaco no es la más eficaz, sino la dosis con la mejor relación beneficio-riesgo.
- La cuantificación no sirve para comparar productos. Los extractos actuales se diseñan de formas muy diferentes por lo que, con la normativa y técnicas actuales, no pueden compararse entre sí.

APLICABILIDAD CLÍNICA

En un primer análisis podríamos extraer como mensaje principal del trabajo que limitarnos a conocer, únicamente, la cantidad de alérgeno mayoritario de un extracto para elegir el mejor tratamiento para nuestros pacientes, es insuficiente y erróneo. Pero hay un mensaje más profundo que trasciende a lo anterior. El artículo, además, pone de manifiesto que:

- La elaboración de un extracto de inmunoterapia es un proceso complejo. Y que es necesario estandarizar los procesos de fabricación de los diferentes productos o, al menos, cuantificar de forma homogénea la potencia y los estándares internacionales de referencia. Sólo de esa manera podremos comparar diferentes extractos.

- “Si la cantidad de alérgeno mayoritario es suficiente, se demostrará en ensayos clínicos y no en unidades artificiales”. Solo a través de la realización de ensayos clínicos rigurosos y de calidad podremos conocer, realmente, la calidad de los extractos que utilizamos en nuestra práctica clínica habitual.

REVISOR: Ana I Tabar Purroy

CENTRO DE TRABAJO: Hospital Universitario de Navarra

ARTÍCULO: First-in-human phase 2 trial with mite allergoids coupled to mannan in subcutaneous and sublingual immunotherapy.

Nieto A, Mazón A, Nieto M, Ibáñez E, Jang D, Calaforra S, Alba P, Pérez-Francés C, Llusar R, Montoro de Mateo A, Alamar R, El-Qutob D, Fernández J, Moral L, Toral T, Antón M, Andreu C, Ferrer A, Flores IM, Cerdá N, del Pozo S, Caballero R, Subiza JL, CasanovasM.

Allergy (European Journal of Allergy and Clinical Immunology). 2022 April 20. DOI: 10.1111/all.15374. Allergy. 2022; 00:1-12.

EVALUACIÓN CRÍTICA DEL ARTÍCULO:

Con un título discreto a excepción del siempre socorrido “first”, nos encontramos con la publicación del primero de los ensayos clínicos que se están efectuando con un nuevo producto de inmunoterapia (alergoide unido a manano) con ácaros (en este caso) y gramíneas y que entendemos, si los resultados le acompañan, culminará en el registro de un nuevo producto de Inmunoterapia. Con un diseño interesante que los autores acuñan como “doblé-dummy”, el estudio se realiza con el objetivo de evaluar la seguridad y encontrar la dosis óptima del alergoide polimerizado conjugado con manano (PM-allergoids), administrado via sublingual (SL) o subcutánea(SC) y en este caso en concreto se utiliza Vacuna de ácaro del polvo (PM-allergoid vaccine of house-dust mite/ PM-HDM).

Los alérgenos polimerizados conjugados con manano no oxidado (PM allergoides) han demostrado, en estudios preclínicos, su acción sobre células dendríticas induciendo su tolerogenicidad y la de los macrófagos, promoviendo una respuesta de células Treg (Treg-cells) y convirtiendo el modelo en interesante para ser explorado en inmunoterapia para pacientes alérgicos.

MÉTODOS:

El ensayo, realizado en 13 servicios de alergia localizados en costa mediterránea de España, es un fase 2 prospectivo, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, con doble simulación y 9 brazos, diseñado con el objetivo de encontrar la mejor dosis en términos de seguridad y eficacia.

El tamaño maestral fue calculado asumiendo que un 15% de los pacientes del grupo placebo y 60% de los grupos activos mejorarían. Se incluyeron 206 pacientes, 196 iniciaron el tratamiento recibiendo al menos una dosis (ITT); 161 fueron evaluados con provocación nasal (NPT) al principio y al final del estudio (población PP).

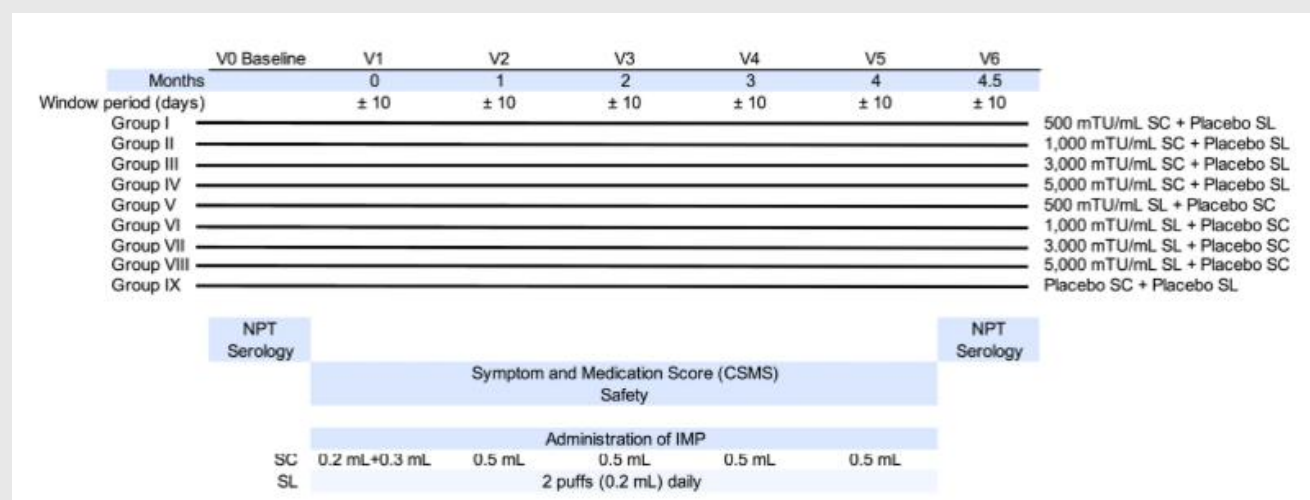
Se incluyeron pacientes con rinoconjuntivitis por ácaros (prik > 6mm; IgEe>10 KU/L). Se excluyeron alérgicos a alérgenos perennes con IgEe> 0,7 KU/L y polínicos cuya estación coincidiera con el periodo de evaluación.

Los cambios en la provocación nasal (NPT), medida con rinometría acústica fue considerada la variable principal de eficacia, valorándose también una escala combinada de síntomas y medicación y las determinaciones serológicas de IgE e, IgG e, IgG4 e IgA como variables secundarias.

Se recogen los efectos adversos según las guías vigentes.

El estudio estadístico se realiza con SAS v9.4 empleando los test paramétricos y no paramétricos adecuados para cada variable.

La imagen copiada explica el diseño del estudio y la distribución de los grupos. A resaltar la doble simulación SL/SC.



RESULTADOS:

A modo de resumen decir que el tratamiento ensayado se muestra seguro y muestra una eficacia dosis dependiente teniendo en cuenta el test de provocación nasal. Los mejores resultados se obtienen con la dosis de 3.000 mTU/ml en ambas modalidades. Si nos fijamos en las variables secundarias y en concreto en el CSMS, 3.000 continúa siendo la dosis con la que se alcanza mejores resultados en SC (70% de mejoría sobre placebo). Los datos de SL, aunque favorables, no son tan contundentes para 3.000, ni 5.000 mTU/ml. La IgG4 se incrementa en todos los grupos activos en SC y no cambia en SL. Se contabilizaron 69 efectos adversos relacionados en 43 pacientes de los 196. 66 en relación con SC: 43 locales en 32 pacientes y 23 sistémicas en 10 y ninguna grado III o IV, y la mayoría afecta al grupo activo.

DISCUSIÓN

Como resumen podemos decir que estamos analizando un nuevo tratamiento para inmunoterapia. En un primer ensayo se muestra seguro y eficaz en pacientes con alergia respiratoria a ácaros, eficacia dosis dependiente y en el que, además, en base a un diseño específico y con un número no muy amplio de pacientes ha conseguido su objetivo de forma clara al menos en la vía SC: encontrar la dosis óptima, o lo que es lo mismo, una dosis con un buen balance de seguridad/eficacia, con la que intentar el desarrollo clínico del producto.

En opinión de esta revisora el objetivo no se alcanza de una manera tan clara en SL.

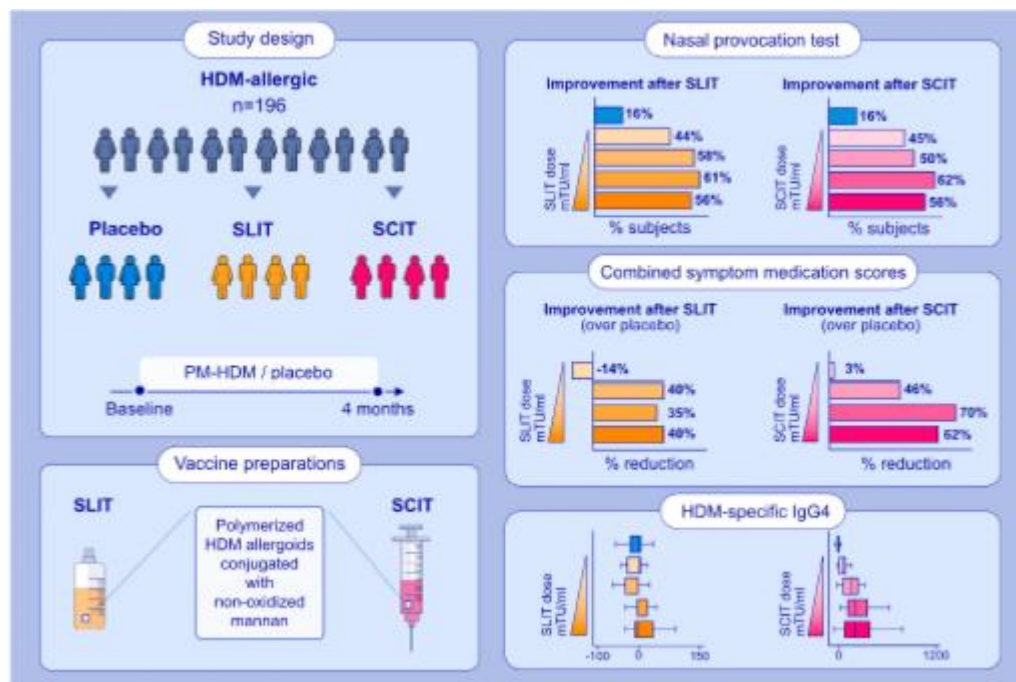
Posiblemente la limitación a destacar sea lo reducido del área geográfica donde se han seleccionado los pacientes, generando incertidumbre en su extensión a otras áreas.

APLICABILIDAD CLÍNICA:

Esperamos ver, más bien pronto que tarde, el desarrollo clínico completo de este nuevo producto aplicable a los pacientes con alergia a ácaros.

Entendemos estamos en las fases preliminares de una serie de vacunas de alergoide unido a manano (PM-alergoides) para pacientes alérgicos puesto que el producto para gramíneas lleva algunos meses de ventaja y su diseño fase III puede consultarse.

Se deja el “ GRAPHICAL ABSTRACT” publicado a modo de resumen final.



Artículo destacado Junio 2022

REVISOR: ELOINA GONZALEZ MANCEBO CENTRO DE TRABAJO: HOSPITAL UNIVERSITARIO DE FUENLABRADA THE CASE FOR PROMPT SALVAGE INFANT PEANUT ORAL IMMUNOTHERAPY FOLLOWING FAILED PRIMARY PREVENTION

El abordaje de la prevención de la alergia a cacahuete ha sufrido un cambio drástico en las últimas décadas. Los resultados del estudio LEAP han aportado un nuevo enfoque en la prevención primaria demostrando una importante reducción del desarrollo de alergia al cacahuete mediante su introducción en la dieta de los lactantes de riesgo en el primer año de vida. Sin embargo, algunos bebés pueden desarrollar alergia al cacahuete a pesar de su introducción temprana. Los autores de este trabajo sugieren que la inducción de tolerancia oral (ITO) precoz con cacahuete podría ser una opción de tratamiento para los lactantes en los que la introducción temprana fracasa y desarrollan alergia al cacahuete. Esta revisión analiza los beneficios, los riesgos y las barreras para ofrecer la ITO con cacahuete a los lactantes tan pronto como sea posible tras el fracaso de la introducción temprana.

Los autores recomiendan considerar la realización de una ITO precoz en lactantes menores de 12 meses:

- en los que ha fracasado la prevención primaria y han presentado una reacción inmediata tras la ingesta de cacahuete
- o en aquellos sensibilizados a cacahuete (pruebas cutáneas y/o determinación de IgE específica sérica positivas) que no lo han comido nunca y cuyos padres no desean realizar de una prueba de provocación oral para comprobar tolerancia.

Beneficios:

La ITO precoz con cacahuete ha mostrado tener una eficacia y seguridad similar a la iniciada más tarde durante la infancia en diversos estudios:

* Eficacia:

- Vickery et al. (JACI 2017): Se realizó ITO con cacahuete en 37 niños de 9 a 36 meses. Un 24% de ellos tenían entre 9 y 12 meses. En un 81% se consiguió la desensibilización y en 78% se alcanzó tolerancia mantenida (TM) cuatro semanas después de suspender la dosis de mantenimiento.
- Soller et al. (JACI in Pract 2021): Se realizó ITO con cacahuete en 117 niños de 9 a 70 meses. Tras un año con una dosis de mantenimiento de 300 mg, un 78.6% toleró una dosis total acumulada de 4000 mg de proteína y un 98.3% toleró al menos 1000 mg en la prueba de provocación oral (POA).

- IMPACT trial (Jones et al. Lancet 2022; Greenhawt et al. Lancet 2022): 146 niños entre 12 y 48 meses aleatorizados en dos grupos: activo (ITO y dosis de mantenimiento de 2000 mg de proteína de cacahuete) vs placebo. El 71% de los pacientes del grupo de ITO frente al 2% de los sujetos con placebo lograron la desensibilización y toleraron 5000 mg en la POA. El 21% logró TM de 5000 mg 26 semanas tras suspender la ITO. El efecto fue mayor en el grupo de menor edad (71% de TM si se inicia ITO entre 12-23.9 meses frente al 19% de TM si se inicia ITO entre 36-47,9 meses).

- Soller et al. (JACI in Pract 2022): tras ITO y un año con una dosis de mantenimiento de 300 mg, el 81% de los niños toleraron 4000 mg de proteína de cacahuete y el 100% toleraron 1000 mg, sin encontrarse diferencias entre el grupo de menos de 12 meses y el grupo de 12 a 70 meses.

* Seguridad: Los bebés y los niños muy pequeños tampoco parecen tener reacciones más graves durante la ITO que los niños mayores. De hecho, los resultados de seguridad parecen bastante similares a los datos de los niños mayores, o incluso mejores. En el estudio de Soller et al. (JACI in Pract 2022) el 33,9% de los lactantes (<12 meses) frente al 53,7% de los preescolares (12 a 70 meses) experimentaron reacciones de grado 2+ durante la ITO ($p < 0,05$).

Recientemente se ha calculado que ofrecer ITO con cacahuete en edad preescolar ahorra entre 12.300 y 47.000 millones de dólares en costes sociales en Estados Unidos y entre 10.400 y 13.600 millones de dólares en Canadá en un horizonte temporal de 80 años de vida.

La realización de ITO precoz en el momento del fracaso de la introducción temprana puede modular la historia psicológica natural de la alergia al cacahuete. La ITO en niños mayores se asocia con una mejora significativa de la calidad de vida y puede reducir la ansiedad relacionada con los alimentos mediante la ampliación de la dieta y un menor riesgo de reacciones por exposición accidental. Aunque estos efectos no se han estudiado directamente en niños menores de un año, iniciar la ITO muy cerca del momento del diagnóstico inicial podría beneficiar psicológicamente a la familia en una etapa más temprana de la vida del niño.

Barreras:

- Escasa aceptabilidad por parte de los alergólogos por dudas acerca de la seguridad de un procedimiento en niños tan pequeños.
- Falta de reembolso por parte de los seguros médicos, importante en EEUU.
- Disponibilidad de productos adecuados. Palforzia es el único producto para ITO con cacahuete disponible en el mercado y aprobado por la FDA. No está autorizado su uso en niños menores de cuatro años, aunque actualmente están en marcha estudios en niños de 1 a 3 años. La experiencia publicada en estudios de vida real con productos alimenticios de fácil adquisición sin receta en edades más tempranas ha demostrado que el uso de estos productos en ITO es factible, eficaz y seguro para niños pequeños.
- La ITO sólo debe realizarse bajo la supervisión de un alergólogo. Dependiendo de las regiones del mundo el acceso a un alergólogo y/o el tiempo de espera puede ser un problema para iniciar ITO de forma precoz.
- Algunas familias pueden tener miedo de las posibles reacciones adversas de la ITO y preferir la evitación del alimento hasta que el niño sea más mayor.

IMPACTO EN LA PRACTICA CLINICA

Con la reciente evidencia de que la ITO con cacahuete en lactantes es segura y eficaz, los autores hacen una novedosa propuesta que combina la introducción temprana con el tratamiento temprano, posicionando a la ITO precoz con cacahuete como una oportunidad para intervenir a tiempo y tan pronto como se diagnostique la alergia al cacahuete tras el fracaso de la prevención primaria.

Artículo destacado Julio 2022

REVISORA: DRA. M. ÁNGELES GONZALO
GARIJO

CENTRO DE TRABAJO: HOSPITAL
UNIVERSITARIO DE BADAJOZ

ARTICULO: Zhang Y, Lan F, Zhang L. Update
on pathomechanisms and treatments in
allergic rhinitis. Allergy. 2022 Jul 27. doi:
10.1111/all.15454. Epub ahead of print. PMID:
35892225.

Los autores realizan una revisión bibliográfica de los mecanismos patogénicos y tratamientos de la rinitis alérgica (RA) justificados por dichos mecanismos.

- Con respecto al primer tema, destaca el reconocimiento del papel que juegan en la patogénesis de la RA células inmunitarias como los linfocitos innatos tipo 2 (ILC2), subpoblaciones de células Th2 -como Th2A, células T helper foliculares (Tfh), células T reguladoras foliculares (Tfr) y células Treg-, células B, células dendríticas y células epiteliales. Gracias a los datos «ómicos», se ha llegado a un reconocimiento gradual de la heterogeneidad de las células inmunitarias, como las células ILC2 y Th2, lo que probablemente conducirá a una mejor comprensión de la patogenia de la RA y al desarrollo de tratamientos de precisión orientados al mecanismo, proporcionando dianas terapéuticas, así como biomarcadores predictivos para diferentes terapias.
- Con respecto al tratamiento de la RA, se reconoce como la única opción de tratamiento etiológico la inmunoterapia específica con alérgenos (ITA) con evidencia de su eficacia en ensayos controlados aleatorizados y estudios en vida real a largo plazo. En los últimos años, varios estudios se han centrado en la relación entre los mecanismos moleculares subyacentes y la eficacia clínica de la ITA subcutánea y sublingual. Se ha demostrado que las células ILC2 y Tfr productoras de IL-10 son más bajas en pacientes con RA alérgicos a pólenes de gramíneas, mientras que la inducción de células IL-10+ILC2 y Tfr se observó en pacientes que recibieron ITA subcutánea o sublingual con pólenes de gramíneas o ácaros del polvo doméstico. También se ha demostrado que la ITA sublingual con extracto de *Artemisia annua* reduce significativamente las células Th2, mientras que se ha observado un aumento en las células T reguladoras tipo 1 (Tr1) y nTreg en muestras de sangre recolectadas de pacientes con RA estacional. De manera similar, se ha demostrado que la producción de IL-35 alérgeno-específica por células Tregs o Bregs aumenta después de ITA sublingual con polen de Japanese cedar. Además del número de células Th2, se consideró que el agotamiento de las células T desempeña un papel en la tolerancia desarrollada durante la ITA. Aunque las células Tfh2 juegan un papel importante en la inducción de IgE antígeno-específica en la RA, se ha demostrado que la reducción de Tfh está correlacionada con la eficacia clínica de la ITA subcutánea con ácaros, y se han observado niveles elevados de Tfr o Tfr/Tfh2 en pacientes con RA un año después de su inicio.
- En la búsqueda de biomarcadores para valorar la eficacia de la ITA, algunos autores evidencian que los niveles de IgE, IgG4 o IgE/IgG4 podrían predecir el efecto terapéutico de la ITA. En otros estudios, un aumento en las células B CD38+ específicas de antígeno activas también se consideró un marcador temprano de eficacia de la ITA. Además, se ha demostrado que el microbioma salival mejora la eficiencia de ITA sublingual al producir IL-10. Una función de barrera epitelial nasal deteriorada se asocia con la patogénesis de RA y la proteína secretora 1A1 (SCGB1A1), localmente elevada durante el tratamiento con ITA subcutánea de polen, se podría usar para evaluar los resultados inmunológicos a largo plazo. La disminución en la sensibilidad de los basófilos después de tres semanas de tratamiento predijo una mejoría a largo plazo en las puntuaciones estacionales combinadas de síntomas y medicamentos después del tratamiento con ITA subcutánea. En niños con RA por ácaros, la IL-4, la eotaxina y el IFN- γ podrían representar biomarcadores sólidos para la predicción temprana de la respuesta de la ITA subcutánea.
- Otras formas de ITA, como la inmunoterapia intralinfática, la inmunoterapia intradérmica y la epicutánea adolecen de estudios al respecto.
- La exploración de productos biológicos como opciones terapéuticas de la RA solo ha involucrado a agentes inflamatorios anti-IgE y anti-tipo 2. Los efectos de omalizumab (anti-IgE) y dupilumab (anti-IL-4R α) en el tratamiento de la RA se han investigado recientemente como monoterapia, así como en combinación con ITA. Los efectos terapéuticos de omalizumab en la RA estacional y perenne no controlada han sido bien demostrados y validados, sin embargo, queda pendiente la consideración de su rentabilidad. Dupilumab ha demostrado su eficacia para mejorar los síntomas nasales de la RA en pacientes con asma. Tanto omalizumab como dupilumab se han utilizado con éxito para reducir los eventos adversos y mejorar la eficiencia de la ITA. Aunque las terapias biológicas dirigidas son prometedoras y pueden dirigirse al endotipo de RA a nivel de la patogenia, el alto precio de los productos biológicos limita seriamente su aplicación. En el futuro, pacientes con RA refractaria podrían beneficiarse de los productos biológicos mediante estrategias de diseño de fármacos más rentables con mejor orientación para pacientes con RA.
- Como tratamiento farmacológico de la RA, los corticosteroides intranasales (ICS) se consideran el tratamiento de primera línea. Un metaanálisis comparó la eficacia de los ICS, los antihistamínicos orales y la AIT en el tratamiento de la RA. Aunque todos los tratamientos proporcionaron un efecto terapéutico convincente y mejoraron las puntuaciones de los síntomas y la calidad de vida, el ICS fue el único tratamiento que tuvo un impacto significativo en el flujo de aire nasal y el flujo inspiratorio nasal máximo. Las combinaciones de diferentes medicamentos dirigidos aportan ventajas terapéuticas adicionales.
- En los últimos años se han desarrollado enfoques innovadores centrados en la mejora clínica de la RA, como el uso de adyuvantes, péptidos, recombinantes, modificación de alérgenos, nuevas vías de administración y el uso simultáneo de productos biológicos. Además de los extractos



de alérgenos específicos tradicionales, también se han utilizado nuevos medicamentos, como los anticuerpos específicos de alérgenos. Todos los esfuerzos están justificados, dada la prevalencia de la RA y su impacto socio-económico y en la calidad de vida de los pacientes.

APLICABILIDAD CLÍNICA

El estudio en profundidad de los mecanismos patogénicos subyacentes a la RA ayudará a identificar biomarcadores asociados con la enfermedad y, en última instancia, proporcionará parámetros valiosos que son fundamentales para guiar la terapia dirigida personalizada e identificar marcadores predictivos de respuesta.

Artículo destacado Agosto 2022

REVISOR: Albert Roger

CENTRO DE TRABAJO: H.U. Germans Trias Pujol (Badalona)

Los alérgenos del gato están entre los más importantes de interior, afectando al 10-15% de los pacientes con rinoconjuntivitis y/o asma. Hasta el 95% de los individuos alérgicos al gato presentan IgE específica frente a Fel d1. Mayores niveles de IgE específica están asociados con un mayor riesgo de síntomas respiratorios. El 30% de los asmáticos alérgicos reportan alergia al gato.

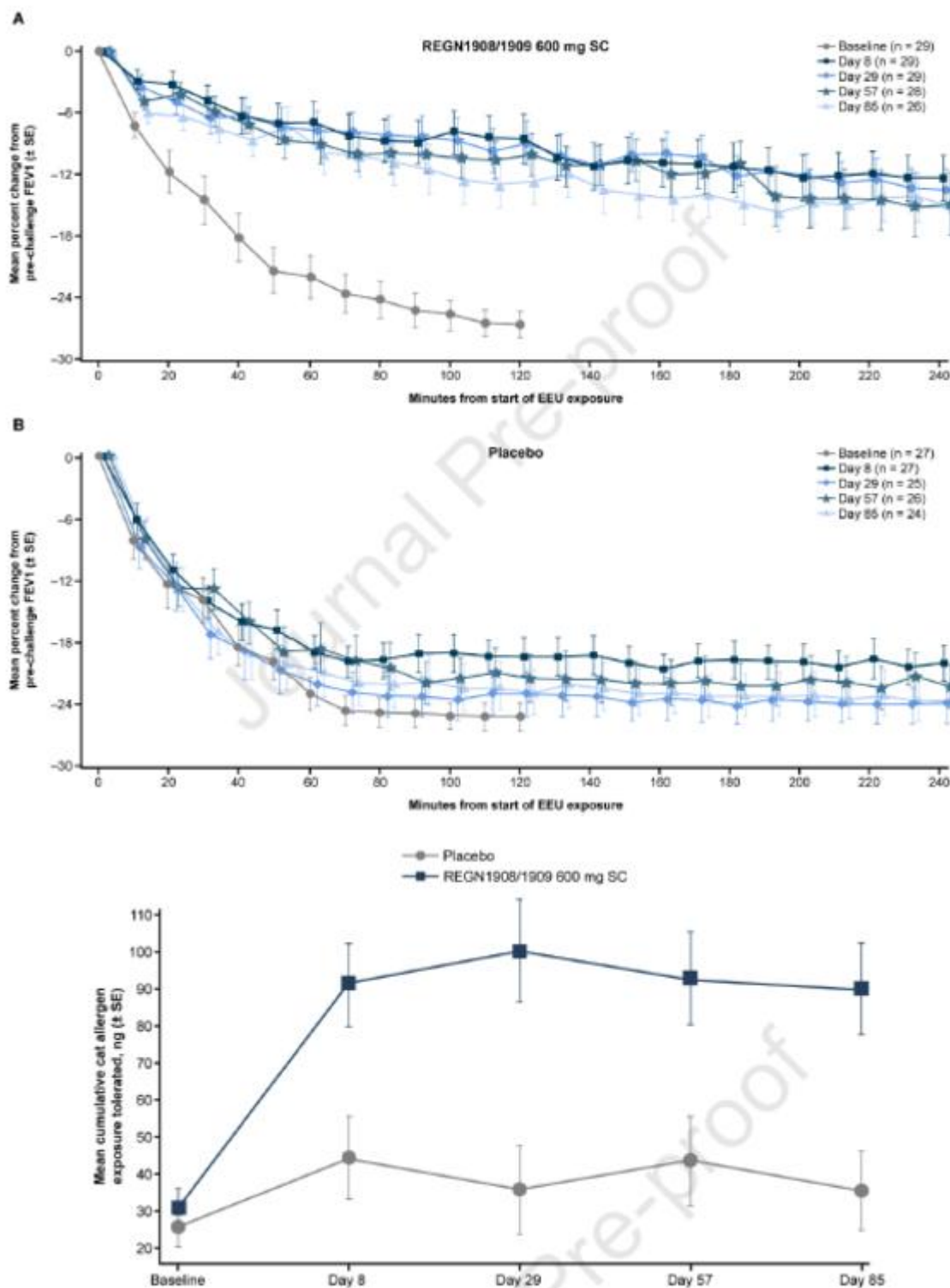
La inmunoterapia pasiva con anticuerpos IgG bloqueantes puede ofrecer una nueva estrategia de tratamiento para el asma desencadenado por alérgenos específicos. REGN1908 y REGN1909 son anticuerpos monoclonales (mAbs) que se unen independientemente y de forma no competitiva al alérgeno Fel d1, que están siendo desarrollados como un tratamiento combinado (REGN1908/1909) de inmunoterapia pasiva para la alergia al gato. Estos mAbs IgG4 están diseñados para bloquear la unión del Fel d1 a la IgE.

En un estudio previo (fase 1b), una dosis única subcutánea de 600 mg de REGN1908/1909 (300 mg de cada uno de ellos) bloqueó la respuesta alérgica inmediata en la prueba de provocación nasal alérgeno-específica en pacientes con rinitis alérgica por gato, resultando una mejoría del 42% en la puntuación total de síntomas nasales comparado con placebo. La magnitud de este efecto es aproximadamente el doble que la observada con los corticoides intranasales.

En el estudio que se presenta en este artículo, se pretende extender los resultados del trabajo previo, valorando el efecto protector potencial de REGN1908/1909 en la función de la vía aérea inferior. Para desencadenar una respuesta asmática inmediata (RAI), definida como una caída >20% del FEV1, se usó una cámara de exposición ambiental, que simula la exposición natural y proporciona niveles de alérgeno de gato estandarizados y reproducibles.

Solo los pacientes que experimentaron una RAI dentro de las horas tras la provocación con alérgeno de gato en la visita de screening fueron incluidos en el estudio, randomizándose para recibir una dosis subcutánea única de 600 mg de REGN1908/1909 o placebo. En los días 8, 29, 57 y 85 después del tratamiento los pacientes fueron sometido de nuevo a la prueba de provocación.

Fueron randomizados 56 pacientes (18-65 años). REGN1908/1909 previno significativamente el descenso del FEV1 inducido por el alérgeno de gato desde los 8 hasta los 85 días post-dosis comparado con placebo. La cantidad de alérgeno de gato tolerado por los pacientes tratados con REGN1908/1909 se incrementó al menos 3 veces en el día 8 respecto a la basal.



Más pacientes tratados con placebo recibieron medicación de rescate tras la provocación respecto a los tratados con REGN1908/1909 en los días 8, 29, 57 y 85. La respuesta cutánea al prick test fue significativamente diferente entre los grupos tratados con REGN1908/1909 y placebo, con una reducción media en el área bajo la curva del 66.7% y 41.6% en los días 29 y 85 respectivamente, comparado con un incremento en el grupo placebo del 0.0% y 9.5%. Respecto a la seguridad, el REGN1908/1909 fue bien tolerado, con tasas similares de efectos adversos respecto al placebo.

Siguiendo la línea del anterior estudio comentado con una combinación de mAbs IgG específicos para Fel d1 y otro con mAbs IgG específicos para Bet v1 que muestran que la inmunoterapia pasiva bloquea la respuesta aguda después de una exposición intranasal, en este estudio se demuestra que la misma combinación de mAbs IgG específicos para Fel d1 también previene de la reducción del FEV1 en pacientes con asma leve alérgicos al gato. Mientras que la mayoría de los pacientes tratados con placebo (80%) presentaron una RAI dentro de las 2 horas, el 50% de los tratados con REGN1908/1909 no experimentaron esa RAI en ningún momento del estudio (días 8, 29, 57, 85).

Las opciones para tratar a los pacientes con alergia al gato, con o sin asma, incluyen la evitación alérgica y la farmacoterapia (antihistamínicos y corticoides nasales). Pese a que esos tratamientos son ampliamente usados, muchos pacientes experimentan la persistencia de síntomas moderados-severos. En estas circunstancias la inmunoterapia específica (ITE), subcutánea o sublingual, es una posible estrategia. Estudios de inmunoterapia subcutánea con alérgeno de gato han demostrado un descenso en la reactividad bronquial en pacientes con asma alérgica. También se han desarrollado terapias dirigidas a modular la respuesta alérgica IgE mediada, como el omalizumab (anticuerpo monoclonal contra la IgE), que ha demostrado eficacia al reducir los síntomas alérgicos, incluyendo pacientes alérgicos al gato.

En resumen, como el REGN1908/1909 fue bien tolerado, con efectos profundos y rápidos que se prolongan hasta los 85 días, se presenta como un potencial nuevo actor para el tratamiento de la alergia al gato y las exacerbaciones del asma inducidas por el mismo. Hay un nuevo protocolo en marcha para evaluar la eficacia clínica de REGN1908/1909 para prevenir la rinitis alérgica y las exacerbaciones asmáticas en alérgicos al gato expuestos a gatos reales en un estudio de campo.

La inmunoterapia pasiva con REGN1908/1909, potencialmente, podría ofrecer una opción terapéutica más conveniente para los pacientes con alergia al gato porque requeriría de una dosificación menos frecuente que la ITE, subcutánea o sublingual, y parece que sin riesgo de reacciones adversas alérgicas. Pero el posible triunfo de esta nueva modalidad terapéutica aún está lleno de incógnitas: ¿Cuál será su efecto a largo plazo?, ¿Alterará el curso natural de la enfermedad alérgica?, ¿Qué precio tendrá?, ¿Será coste-efectivo?

Pese a estas dudas, creo que no me equivoco si pienso que los alergólogos estaremos impacientes, como en su momento ocurrió con los biológicos para el asma, la urticaria o la dermatitis atópica, por poder disponer de una nueva herramienta, la inmunoterapia pasiva, para el tratamiento de nuestros pacientes alérgicos, y así poder mejorar su calidad de vida.

Artículo destacado Septiembre 2022

REVISIÓN BBI. “Real –world evidence for the long-term effect of allergen immunotherapy: current status on data base-derived European studies”. Allergy. 2022:00; 1-9

Autor de la revisión: Beatriz Núñez Acevedo

Centro de Trabajo: Hospital Universitario Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes, Madrid

Con el objetivo analizar adherencia y eficacia a largo plazo de la Inmunoterapia con alérgenos (ITA) los autores de este trabajo realizaron una revisión de publicaciones de estudios de cohortes retrospectivos sobre bases de datos de prescripción en Europa. Se plantean si la evidencia demostrada en ensayos clínicos randomizados controlados con placebo en estos dos aspectos de la ITA, se puede confirmar en este tipo de estudios en vida real. Seleccionan 13 estudios donde se analizan los datos obtenidos a partir de bases de datos de prescripción, en pacientes que están recibiendo o han recibido ITA, en centros de varios países de Europa.

La eficacia se analiza calculando medias de diferentes aspectos:

- Progresión de la rinitis alérgica: basado en la comparación del número de prescripciones de tratamiento sintomático para rinitis alérgica en pacientes con ITA con respecto al grupo que no recibe tratamiento con ITA.
- Progresión de asma: basado en la comparación del número de prescripciones de tratamiento sintomático para asma en pacientes con ITA comparado con grupo que no recibe tratamiento con ITA.
- Incidencia de asma en pacientes sin asma previa, comparando pacientes con ITA frente a los que no reciben tratamiento con ITA.
- Tiempo de inicio de asma tras comenzar con ITA.

La adherencia se evalúa desde diferentes aspectos como cumplimiento, perseverancia y/o días de tratamiento.

Concluyen tras el análisis que los estudios en vida real basados en análisis de bases de datos, confirman lo demostrado en ensayos controlados con placebo en cuanto a efectividad a largo plazo de la ITA, llegando a las siguientes conclusiones:

- La ITA es efectiva para evitar la progresión de la rinitis alérgica.
- El desarrollo y la progresión de asma se ve dificultada en los pacientes que reciben ITA
- No se pueden sacar conclusiones claras sobre el tiempo de inicio de asma.

En cuanto a la adherencia, objetivan que va disminuyendo durante los 3 años de ITA recomendados, demostrando en la mayoría de los trabajos, mayor adherencia en la Inmunoterapia subcutánea que en la sublingual.

Los autores dejan patente que los ensayos clínicos doble ciego controlado con placebo son el mejor camino y el más fiable para demostrar evidencia con productos de ITA, pero que los trabajos en vida real ofrecen una serie de ventajas, como incluir a un mayor número de pacientes, pacientes no tan “ideales”, y poder analizar muchas variables alternativas aplicadas en práctica clínica. Por todo ello complementan, pero no deben sustituir, a los primeros.

Aplicabilidad clínica

Este estudio aporta datos interesantes sobre cómo podemos utilizar los datos de prescripción en nuestros pacientes y sacar conclusiones mediante estudios en vida real. En este caso, confirman los datos positivos de la ITA de ensayos previos doble ciego controlado con placebo, frenando la progresión de rinitis y asma. Sin embargo, se puede considerar que el trabajo analizado tienen una serie de limitaciones:

- No analizan el consumo de la medicación, sino únicamente la prescripción y/o retirada de la misma. Y como sabemos, estos datos no siempre son equivalentes.
- La validez de los diagnósticos de enfermedad y su intensidad (en la mayoría de los trabajos se realiza en función de la medicación retirada).
- La influencia de la medicación de venta libre, que no se va a registrar en bases de datos. Teniendo en cuenta por ej que en Alemania solo el 35 % de retiran con prescripción, esto puede ser un sesgo importante.
- No acceso a información clínica como “score” de síntomas.

Por todo ello, los resultados de este trabajo deben interpretarse con cautela.

Artículo destacado Octubre 2022

Extrapolating Evidence Based Medicine of AIT into Clinical Practice in the US

Dra. Elisa Haroun – Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid.

Esta revisión, tiene como objetivo evaluar críticamente la práctica clínica de los alergólogos estadounidenses en la prescripción de inmunoterapia específica con alérgenos (ITA) así como la elaboración de recomendaciones basadas en la evidencia para el uso de este tratamiento en la alergia respiratoria.

Dentro de estas recomendaciones, destacan la eficacia de la ITA con un solo alérgeno en pacientes mono/polisensibilizados, así como la ausencia de datos suficientes sobre la mezcla de varios alérgenos y su dosis eficaz en SCIT para tratar más de una sensibilización clínicamente relevante.

Destacan la seguridad de la ITA en todos grupos de edad, aunque en pacientes de edad avanzada en los que existen comorbilidades asociadas, aumenta el riesgo de anafilaxia por lo que se recomienda el uso de SLIT por ser más segura. No debería prescribirse ITA en pacientes con asma grave o no controlada, ni iniciarse en pacientes embarazadas.

En cuanto a las pruebas diagnósticas, se recomienda la estandarización de extractos y la realización de pruebas cutáneas o la determinación de IgE sérica específica junto con la historia clínica para decidir la composición de la ITA, siendo la provocación nasal/conjuntival, pruebas complementarias. Se recomiendan al menos 3 años de tratamiento con ITA para garantizar la eficacia y la decisión de continuar o interrumpir la ITA debe basarse en la respuesta clínica, no en biomarcadores.

Se recomienda la telemedicina como complemento de la atención presencial, la toma de decisiones compartidas entre alergólogo-paciente para proporcionar una atención y un tratamiento adecuados y el uso de plataformas para implementar la educación del paciente que asegure la adherencia del tratamiento.

Aplicabilidad clínica

La prescripción de ITA debe seguir las directrices de la medicina basada en la evidencia en lugar de medicina empírica. Continúa existiendo la necesidad de desarrollar ensayos clínicos de alta calidad que aporten una mayor evidencia a lo existente en la actualidad para ofrecer recomendaciones firmes sobre determinadas cuestiones del tratamiento con inmunoterapia.

Artículo destacado Noviembre 2022

Extrapolating Evidence Based Medicine of AIT into Clinical Practice in the US

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

Esta revisión, tiene como objetivo evaluar críticamente la práctica clínica de los alergólogos estadounidenses en la prescripción de inmunoterapia específica con alérgenos (ITA) así como la elaboración de recomendaciones basadas en la evidencia para el uso de este tratamiento en la alergia respiratoria.

Dentro de estas recomendaciones, destacan la eficacia de la ITA con un solo alérgeno en pacientes mono/polisensibilizados, así como la ausencia de datos suficientes sobre la mezcla de varios alérgenos y su dosis eficaz en SCIT para tratar más de una sensibilización clínicamente relevante.

Destacan la seguridad de la ITA en todos grupos de edad, aunque en pacientes de edad avanzada en los que existen comorbilidades asociadas, aumenta el riesgo de anafilaxia por lo que se recomienda el uso de SLIT por ser más segura. No debería prescribirse ITA en pacientes con asma grave o no controlada, ni iniciarse en pacientes embarazadas.

En cuanto a las pruebas diagnósticas, se recomienda la estandarización de extractos y la realización de pruebas cutáneas o la determinación de IgE sérica específica junto con la historia clínica para decidir la composición de la ITA, siendo la provocación nasal/conjuntival, pruebas complementarias. Se recomiendan al menos 3 años de tratamiento con ITA para garantizar la eficacia y la decisión de continuar o interrumpir la ITA debe basarse en la respuesta clínica, no en biomarcadores.

Se recomienda la telemedicina como complemento de la atención presencial, la toma de decisiones compartidas entre alergólogo-paciente para proporcionar una atención y un tratamiento adecuados y el uso de plataformas para implementar la educación del paciente que asegure la adherencia del tratamiento.

Aplicabilidad clínica

La prescripción de ITA debe seguir las directrices de la medicina basada en la evidencia en lugar de medicina empírica. Continúa existiendo la necesidad de desarrollar ensayos clínicos de alta calidad que aporten una mayor evidencia a lo existente en la actualidad para ofrecer recomendaciones firmes sobre determinadas cuestiones del tratamiento con inmunoterapia.

Artículo destacado Diciembre 2022

La alergia alimentaria tiene un aliado terapéutico.

REVISOR: Juan José Liñana Santafé.

CENTRO DE TRABAJO: Hospital Universitario La Ribera. Alzira.

REFERENCIA: Omalizumab in IgE-mediated food allergy: A systematic review and meta-analysis. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice (2023), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.11.036>.

El objetivo de este trabajo es evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con Omalizumab sólo, o asociado a inmunoterapia oral, en pacientes con alergia alimentaria mediada por IgE, dado el creciente número de estudios recientemente publicados de estas características.

Para ello se realiza una revisión sistemática de la literatura buscando todos los ensayos randomizados y controlados con placebo, los ensayos controlados sin placebo y los estudios observacionales, publicados hasta diciembre de 2020, en las diferentes bases de datos (PubMed/MEDLINE, EMBASE, ISI Web of Science, TRIP; Cochrane Central, registro de ensayos clínicos y base de datos de ensayos clínicos de Novartis, cruzando los siguientes términos: “food hypersensitivity” o “food allergy” Y “omalizumab” o “Xolair”.

El estudio de los datos se lleva a cabo usando Review Manager (versión 5.3.5, Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre) y el software estadístico R (versión 3.4.1, Meta-Package).

Los resultados valorados son: aumento de la dosis tolerada de cacahuete, desensibilización exitosa, medición de los valores de IgE total, IgE específica, IgG4 específica, relación IgE/IgG4, reducción en el tamaño de la pápula mediante prick test, disminución de la severidad de las reacciones alérgicas por cacahuete y cambios en los cuestionarios de calidad de vida validados. Todos los datos se comparan antes y después de los tratamientos.

De un total de 976 estudios, después de descartar los repetidos, se excluyeron 751 y finalmente se analizan un total de 36 estudios que incluyen cerca de 1000 pacientes en total (9 EC controlados con placebo, 19 sin placebo y 8 observacionales), de los cuales 12 incluían omalizumab como monoterapia y en el resto se administraba omalizumab junto con inmunoterapia oral.

Tanto el tratamiento con solo omalizumab como la asociación de omalizumab e inmunoterapia oral mejoran significativamente la dosis tolerada de cacahuete y facilitan el consumo de cacahuete que estaba limitado. Además en los pacientes con alergia alimentaria severa y persistente, omalizumab facilita la desensibilización exitosa frente a cacahuete. Se observan aumento significativo en los valores de IgG4 tras el tratamiento con omalizumab, aunque no hay reducciones en los valores de IgE total e IgE específica.

Asimismo también se objetiva en este meta-análisis el aumento de la calidad de vida tanto en los pacientes como en los padres o cuidadores a través de los cuestionarios de calidad de vida utilizados, debido a las reducciones de las restricciones dietéticas, la disminución de las reacciones accidentales por exposición accidental y del riesgo de anafilaxia al disminuir los episodios accidentales.

La reducción en el número de episodios de anafilaxia tras el tratamiento con omalizumab es un beneficio importante, especialmente en aquellos pacientes con elevado riesgo de anafilaxia severa por alergia alimentaria. Además la seguridad del omalizumab está ampliamente demostrada tras su utilización en más de 1.86 millones de pacientes.

Por todo ello podemos concluir que se objetivan evidencias con este meta-análisis de la eficacia del omalizumab en pacientes con alergia alimentaria mediada por IgE tanto en monoterapia como asociado a la inmunoterapia oral con los alimentos, permitiendo pautas más rápidas de desensibilización, dosis más elevadas de alérgeno y períodos más prolongados de tratamiento, tanto en pacientes monosensibilizados como en aquellos con alergias alimentarias múltiples.

Por el contrario no quedan definidos, parámetros importantes como cuales serían los criterios de inclusión óptimos, las características clínicas y demográficas necesarias, los niveles de IgE basal, las dosis y duración necesarias en la inmunoterapia oral, las pautas de escalado de dosis y las dosis de mantenimiento requeridas para mantener la eficacia, y porque algunos pacientes no responden a estos tratamientos, puesto que las dosis de omalizumab usadas son las que corresponderían según peso y valor de IgE total.

Tampoco queda definida la magnitud aplicable a cada fármaco, ni la diferencia entre ambos procedimientos.

Y tampoco cuando y como pueden finalizarse los tratamientos, o por el contrario ambos son de “por vida”.

Por tanto son necesarios más estudios para establecer estos parámetros, y urge encontrar biomarcadores que nos puedan predecir el éxito o el fracaso de estos tratamientos.