

Artículo destacado Enero 2023

La inmunoterapia con alérgenos mejora la respuesta inmunitaria viral epitelial de pacientes con asma alérgica (estudio VITAL): Doble ciego aleatorizado controlado con placebo.

REVISOR: Dr. Irán Sánchez Ramos.

CENTRO DE TRABAJO: Clínica Dermatología y Alergia.

REFERENCIA: Woehlk C, et al. Allergen Immunotherapy Enhances Airway Epithelial Antiviral Immunity in Patients with Allergic Asthma (VITAL Study): A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023 May 1;207(9):1161-1170. doi: 10.1164/rccm.202209-17080C.

Estudio desarrollado sobre la hipótesis de la reducción de exacerbaciones en pacientes tratados con inmunoterapia específica y diagnosticados de asma bronquial. Habiendo bibliografía previa que avala la hipótesis cuando se trata de infecciones que requieren de antibioterapia en este estudio específicamente se hace para demostrar esta evidencia con infecciones virales. En este caso se aleatorizan en dos grupos un total de 39 pacientes siendo tratado el grupo activo con vacuna de ácaros en SLIT 12-SQ y el control con placebo con una duración de 6 meses. Se realizaron broncoscopias antes y tras las 24 semanas de tratamiento, los cultivos celulares obtenidos del epitelio bronquial se sometieron a estimulación con poly(I:C) un inmunoestimulante que mimetiza una infección viral. Se demuestra en el grupo activo un aumento de la expresión de INF- λ con descenso de IL-33 concluyendo que la inmunoterapia con SLIT ácaros 12-SQ mejora la resistencia y tolerancia frente a infecciones virales en el epitelio bronquial de pacientes con asma alérgica.

- ¿Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas?

Se ha encontrado una mejora significativa en la expresión en el epitelio bronquial de INF- β e INF- λ y un descenso de IL-33 en respuesta a la estimulación con poly(I:C) pero solo se ha demostrado frente a placebo la correlación inversa de INF- β e IL-33. No hubo cambios significativos en TSLP, IL-4, IL-13 e IL-10.

- ¿Se pueden generalizar los resultados?

No. La selección de pacientes es de adultos y el estudio se realizó con un tratamiento muy específico como son las tabletas de Acarizax.

- ¿Qué novedad aporta a la práctica clínica?

Demostrar mediante la estimulación y cultivo de células epiteliales bronquiales obtenidas por broncoscopia que los pacientes tratados con Acarizax presentan una expresión aumentada de INF- β e INF- λ con un descenso de IL-33 usando poly(I:C) un inmunoestimulante estructuralmente similar al dsRNA de algunos virus simulando una infección viral. Arroja luz sobre las alteraciones en la respuesta inmunitaria antiviral.

- ¿Cómo se añade el estudio al cuerpo de conocimiento del tema determinado?

Otro estudio que refuerza el conocimiento y la percepción en práctica clínica vida real sobre el efecto de la inmunoterapia específica (ITE) sobre la inmunidad innata y aporta evidencia, aunque limitada sobre los mecanismos por los que la induce. Parcialmente permite explicar la reducción de exacerbaciones por infecciones virales en pacientes diagnosticados de asma alérgica. Particularmente importante es el estudio del epitelio bronquial como primera línea de defensa y su papel en la respuesta innata y adaptativa así como en frente a alérgenos.

- ¿Qué conclusiones se extraen de los resultados?

La ITE con Acarizax aumenta la expresión de IFN- β e INF- λ con un descenso de IL-33 (que es inversamente proporcional a IFN- β) estos datos sugieren una mayor tolerancia y resistencia frente a infecciones virales en pacientes con asma alérgica y por tanto la reducción de exacerbaciones, situando a la inmunoterapia también en un plano de tratamiento preventivo.

- ¿Los resultados conducirán al lector a reconsiderar o cambiar su comportamiento profesional?

Creo que como en anteriores trabajos donde también se ha demostrado la reducción de exacerbaciones en pacientes con asma que requerían antibioterapia este estudio centrado en la simulación de infecciones virales sigue apoyando el uso de la inmunoterapia en pacientes alérgicos con asma que presentes frecuentes casos de exacerbaciones por procesos infecciosos. De esta manera, se debería no demorar la prescripción de ITE en este perfil de paciente no sólo por la respuesta terapéutica frente alérgeno sino por esta capacidad preventiva de exacerbaciones por proceso infeccioso.

- ¿Los hallazgos sugieren futuras investigaciones?

Sin duda. Al respecto de otros grupos poblacionales de razas y grupos etarios así como demostrar si esta respuesta se produce en pacientes con otras sensibilizaciones por ejemplo a pólenes.

- ¿El estudio abre nuevas cuestiones no resueltas?

Si. Fundamentalmente con la ausencia de cambios en TSLP, IL-4, IL-13 e IL-10 tan relaciones con la respuesta inflamatoria en asma y que son dianas de otros tratamientos para asma grave por ejemplo. Otra cuestión no resuelta y en mi opinión no claramente explicada es el aumento, aunque no significativo de citoquinas proinflamatorias como IL-6 y TNF- α en el grupo de tratamiento con ITE frente a los niveles basales.

- ¿Los resultados son acordes con aquellos hallados en investigaciones previas?

Van en la misma línea al respecto del papel preventivo frente a exacerbaciones infecciosas que ejerce la ITE.

1) «lo mejor» del trabajo:

El diseño del estudio me parece muy adecuado y destacable la obtención de las muestras por broncoscopia para hacer la estimulación mimetizando una infección viral con poly(I:C). Los grupos son homogéneos con adecuado estudio estadístico y resultados fiables en los que hay significación. De una forma limitada pero razonada se explica el efecto preventivo de la ITE de ácaros frente a las infecciones virales y la reducción de exacerbaciones.

2) «lo peor»:

Hay que ser cauto y no generalizar resultados puesto que el tratamiento de inmunoterapia usado fue Acarizax un producto muy específico y por tanto no extrapolable a toda la inmunoterapia con ácaros.

La respuesta a tratamiento se realizó a los 6 meses cuando el tiempo estimado de inmunoterapia de 3 años, quizá con un tiempo de exploración más largo se podrían haber observados cambios en otros parámetros que no se modificaron o cuyos cambios no fueron significativos.

Habría que estudiar se dan los mismos resultados con otras sensibilizaciones a ácaros, hongos, epitelios o los diferentes pólenes.

En publicaciones previas IL-25 correlaciona con la severidad del asma, en este trabajo IL-25 no fue detectable ni en presencia o ausencia de poly(I:C) en probable relación con las diferencias lógicas entre una infección viral en vida real y la simulación con el estimulante. Se podrían sugerir estudios en vida real donde la muestra se obtenga de pacientes con infecciones por rinovirus.

Es una limitación el estudio de la respuesta innata en células epiteliales como compartimento estanco sin evaluar la respuesta combinada que tendrán células dendríticas plasmocitarias o macrófagos.

No hay diferencias significativas en FEV1 ni en PD25 manitol.

No se incluyeron niños y todos eran no fumadores por lo que a futuro habría que explorar si en el paciente fumador también se reproducen los resultados.

APLICABILIDAD CLÍNICA

Los hallazgos descritos sugieren una unión causal del efecto preventivo frente a infecciones respiratorias en pacientes con asma, lo que supone una enorme relevancia clínica puesto que estas exacerbaciones marcan la calidad de vida y control del paciente con asma alérgica, por lo que debemos valorar el inicio de tratamiento en pacientes con asma y exacerbaciones frecuentes.

Me llama la atención que se usa un punto de corte bajo de IgE específica de 0.70 KUA/L por lo que se interpreta que pacientes con clínica compatible aun con niveles relativamente bajos son buenos candidatos a ITE.

Artículo destacado Febrero 2023

Current advances in house mite allergen immunotherapy (AIT): Routes of administration, biomarkers and molecular allergen profiling.

REVISOR: Dra. Vanesa Sánchez Moreno.

CENTRO DE TRABAJO: Hospital Universitario del Henares. Madrid.

REFERENCIA: Batard T et al. Molecular Immunology 2023; 155:24-134.

Este trabajo destaca los avances actuales de la inmunoterapia con ácaros realizando una revisión de estudios clínicos y realizados en modelos animales, analizando mecanismos de acción, diferentes vías de administración, biomarcadores predictores de eficacia y de su monitorización.

La SCIT con ácaros se considera medicina basada en evidencia por los múltiples ensayos clínicos doble ciego controlados con placebo que demuestran su eficacia y seguridad en el tratamiento de la rinitis alérgica con o sin asma. Sin embargo, nuevas vías de administración de inmunoterapia se han investigado desde 1980, contando con la publicación de un gran número de ensayos clínicos sobre SLIT, en los que se analizan la dosis óptima, eficacia y mecanismos acción implicados. La formulación en gotas tiene la ventaja de ser muy flexible en términos de ajuste de dosis con un óptimo balance de eficacia-seguridad permitiendo combinar en una mismo extracto diferentes fuentes alérgicas, consiguiendo aplicar una medicina de precisión y personalizada.

La SLIT en gotas ha demostrado su eficacia y seguridad en ensayos clínicos controlados con placebo, incluso en pacientes alérgicos a ácaros de edad avanzada, manteniéndose su efecto al menos 3 años después de su suspensión. Los extractos en comprimidos demostraron su eficacia en el tratamiento de rinitis con o sin conjuntivitis en al menos 8 ensayos publicados en la última década, cuyo objetivo principal era disminuir la puntuación de síntomas y medicación. Además se objetivó una rápida respuesta, entre el primer y cuarto mes, y dos estudios con comprimidos realizados en adultos demostraron también su beneficio en asma alérgica. Los eventos adversos registrados fueron leves o moderados, principalmente locales. Por todo ello la ITSL con ácaros es recomendada por la WAO y el grupo ARIA como una adecuada alternativa a la ITSC, tras objetivarse eficacia en el tratamiento de la rinitis en todas sus formas en cualquier grupo de edad.

La inmunoterapia oral con ácaros no pudo demostrar eficacia en un ensayo realizado en 32 niños con una duración menor de un año, e incluso otro estudio realizado con 18 niños (con edades entre 3 y 13 años) con una duración de 24 meses, demostró buen perfil de seguridad pero no eficacia clínica significativa. Por todo ello, la ITO no supone una ventaja frente ITSL, posiblemente dichos resultados se asociaron con la selección de los pacientes, la necesidad de precisar una dosis mayor debido a la biodisponibilidad intestinal resultante de la degradación enzimática a nivel gástrico, así como el papel de la microbioma en la inducción de tolerancia.

Mediante la vía intralinfática se realiza la administración directa de extractos en los ganglios guiado por ecografía, empleando esquemas de corta duración y con dosis bajas (de 100-1000 veces menor que los extractos de ITSC). Se realizó un pequeño estudio piloto abierto no controlado, demostrándose eficacia en menos de 4 meses y manteniéndose su efecto al menos un año, tras 3 inyecciones intralinfáticas a nivel inguinal, pero se reportaron dos anafilaxias en dos pacientes. Otro estudio piloto realizado en 81 pacientes con administración en ganglios cervicales demostró eficacia desde la primera aplicación, manteniéndose la mejoría al menos un año desde el inicio, sin objetivarse reacciones moderadas ni severas en 243 inyecciones aplicadas. Otro ensayo con L-tirosina como adyuvante en lugar de aluminio, no pudo demostrar eficacia, asociando eventos adversos moderados y severos además de dolor en el punto de punción. Esta vía ofrece limitaciones por las reacciones adversas que están relacionadas principalmente con la dosis, en cambio la eficacia depende de la calidad de la inyección, por lo que precisa personal entrenado y más medios técnicos. La vía epicutánea con parches de extractos de ácaros aún se encuentra en desarrollo preclínico, objetivándose un descenso de la IgE total y del número de eosinófilos en la mucosa nasal de ratones. También se ha empleado la vía transdérmica en modelos animales objetivándose mejoría de lesiones de dermatitis atópica y disminución de la hiperrespuesta bronquial.

Dentro de los biomarcadores analizados en grandes respondedores a IT con ácaros destacan el descenso de las poblaciones celulares ILC2, con aumento paralelo de IL10+ CTLA+ ILC, junto con la disminución del cociente ILC2/ IL10+ CTLA+ ILC. En cuanto a la inmunidad adaptativa se objetiva una elevación de células B Der p1 específicas con aumento de la producción de IgA ó IgG4 así como de células B IL10+, IgG4 e IgD en correlación con el aumento de células B Der p2 específicas. Durante la ITSL se objetivó un descenso de células Th2A ó CD38+ sin beneficio clínico asociado. Recientemente se está investigando la respuesta IgG2 asociada con exposiciones repetidas al alérgeno, siendo objetivada en grandes respondedores lo que supone un marcador de eficacia temprana. En ellos a su vez se detecta una correlación entre los niveles séricos de vitamina D, IgG4 e IgG2, lo que demuestra un comportamiento inmunoespecífico con respuestas coordinadas.

El conocimiento de los perfiles de sensibilización es clave para el desarrollo de productos de AIT, de hecho se publicaron estudios donde objetivaron un beneficio terapéutico mayor en aquellos pacientes que reconocían exclusivamente Der p 1 y/o Der p 2, aunque recientemente Potapova et al. sugieren que el grado de complejidad del perfil de sensibilización no es predictivo de la respuesta clínica obtenida, sino del estatus sintomático de los sujetos. Un trabajo reciente demostró que la sensibilización a Der p 5 o Der p 21 era más frecuente en pacientes con asma que en aquellos con rinitis, mientras que con dermatitis atópica expresaban principalmente Der p2, Der p 5, Der p 10, Der p 13, Der p 20 y Der p 21, siendo un 75% formas severas si presentaban niveles de IgE específica frente Der p 20 > de 80 KU/L.

IgE específicas a Der p 23 y a Der f 23 fueron detectados en un 46-86% y un 56% de pacientes alérgicos a ácaros respectivamente, aunque con niveles significativamente menores que frente a Der p 1 o Der p 2, publicándose estudios en los que se objetivaron sujetos únicamente monosensibilizados a Der p 23 ó Der p 10, y de hecho Forchert et al. en 2022 describen casos de rinitis alérgica e incluso asma en jóvenes que sólo expresaban Der p 23.

También en niños < 5 años se ha demostrado en publicaciones recientes que la sensibilización a Der p 23 es un factor predictivo de desarrollo de asma en edad escolar, expresando mayor severidad con niveles séricos más elevados. En pacientes tratados con ITSL en comprimidos durante 1 año se objetivó una elevación de IgG e IgG4 Der p 23 específicas y aquellos que recibieron ITSC durante 3 años mostraron una correlación entre el descenso en la sensibilización a Der p 23 y la eficacia clínica. Por otro lado, Der p 37 llega a ser reconocido por el 19-28 % de los pacientes, asociándose con el desarrollo de asma bronquial, ya que aquellos que recibieron 1 año de ITSL en comprimidos expresaron un aumento significativo de los niveles de IgG e IgG4 Der p 37 específicas.

APLICABILIDAD CLÍNICA

La eficacia de la inmunoterapia con ácaros está directamente relacionada con la composición y formulación de los extractos por lo que deben reflejar los perfiles de sensibilización molecular que derivan de la exposición antigénica, cubriendo el máximo repertorio de epítomos reconocido por los anticuerpos del paciente, además de una concentración óptima ya que la eficacia es dosis dependiente. Se mantiene una constante búsqueda de biomarcadores tanto de la respuesta innata como adaptativa que permitan predecir y monitorizar el beneficio terapéutico, además de definir perfiles específicos de los llamados “grandes respondedores”, como en el caso de la ITSL que se asociaron con respuestas IgE e IgG2 coordinadas frente a *D. pteronyssinus* y *D. farinae*. En diferentes estudios se pone en relieve el aumento de expresión de CD29 en células B alérgeno-específicas considerándose un biomarcador de eficacia temprana.

Actualmente se investigan formulaciones que incluyan moléculas purificadas o proteínas recombinantes fusionadas con péptidos, epítomos de células B, epítomos de células T hipoalergénicas o incluso partículas virus-like como virosomas. También siguen desarrollándose extractos con nuevos adyuvantes como los agonistas de los receptores TLR4, TLR2/7 y TLR9, y probióticos como *Lactococcus lactis* que podrían tener adicionalmente un efecto inmunomodulador además de tolerogénico.

Son necesarios futuros estudios con nuevas vías de administración que aseguren un buen perfil de seguridad además de demostrar una eficacia equivalente a la ITSC e ITSL, ampliamente avalada por ensayos clínicos doble ciego controlados con placebo y confirmadas en estudios en vida real.

Artículo destacado Marzo 2023

La efectividad de la ITA, ¿cómo es en la vida real?

REVISOR: Dra. Paula López González.

CENTRO DE TRABAJO: Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid.

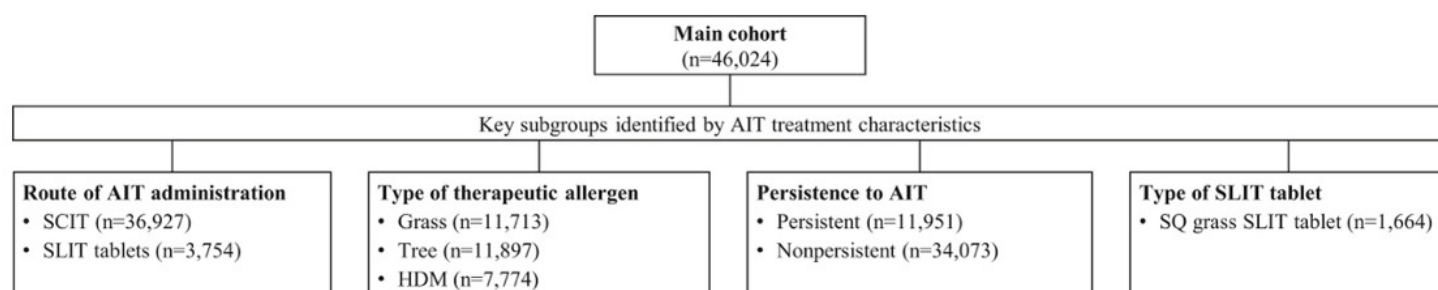
REFERENCIA: Real-world, long-term effectiveness of allergy immunotherapy in allergic rhinitis: Subgroup analyses of the REACT study J Allergy Clin Immunol. 2023 Mar 3:S0091- 6749(23)00284-1. doi: 10.1016/j.jaci.2023.02.024. Epub ahead of print. PMID: 36871918.

El objetivo de este estudio es evaluar la efectividad y seguridad de la inmunoterapia con aeroalergeno (ITA) en la rinitis alérgica (RA) en condiciones de vida real.

Para ello se han extraído subgrupos del estudio, recientemente publicado, REAL-world effectiveness in allergy immunotherapy (REACT) en el que se demuestra la efectividad de la ITA en el tratamiento de la RA en más de 90000 sujetos durante 9 años de seguimiento en condiciones de vida real. Este estudio se llevó a cabo en Alemania entre enero de 2007 y diciembre de 2017, revisando historias clínicas de *German Health Insurance Database*.

Los subgrupos creados se basaban en: 1. La vía de administración (ITSC-ITSL); 2. Tipo de alérgeno: gramíneas, árboles y ácaros de depósito; 3. Persistencia o no de ITA, definida persistencia como administración de ITA durante al menos dos años consecutivos; 4. Pacientes en tratamiento con comprimidos de gramíneas SQ.

En el estudio REACT se incluyeron 46024 pacientes con RA con ITA que comparan 1:1 con pacientes con RA sin ITA (grupo control). La distribución de los subgrupos quedó de la siguiente manera:



La efectividad se midió según la reducción de la medicación pautada (antihistamínicos y corticoides intranasales) para la RA entre la visita previa al inicio de la ITA y en cada visita anual durante la ITA. También se analizó la seguridad de la ITA, definida como la incidencia de shock anafiláctico tras la primera dosis administrada de ITA y durante las primeras 48 horas.

Subgrupo 1. Vía de administración (ITSC-ITSL): la media de prescripciones de medicación sintomática previas al inicio de ITA (tanto de ITSC como de ITSL) fue similar (1.06-1.66). Durante el seguimiento, se produce una reducción de medicación, pero no se especifica de cuanto, ni siquiera los datos son estadísticamente significativos: en el año 3 $p=0.15$ y en el año 5 $p=0.45$.

Subgrupo 2. Tipo de alérgeno: gramíneas, árboles y ácaros de depósito comparados con el grupo control. También se produce una reducción del uso de medicación, pero no consiguen alcanzar la significación estadística. Salvo cuando comparan ITA de árboles vs ITA gramíneas e ITA árboles vs ITA ácaros ($p=0.001$).

Subgrupo 3. Persistencia o no de ITA, se consigue también reducción en la medicación siendo casi estadísticamente significativa en el tercer año ($p=0.09$) y alcanzando la significación estadística en el quinto año ($p=0.006$).

Subgrupo 4. Pacientes en tratamiento con comprimidos de gramíneas SQ. En este grupo los datos obtenidos de reducción de medicación tanto en el año 3 como en el 5 fueron estadísticamente significativos ($p=0.002$; $p=0.03$).

En cuanto a la seguridad, la incidencia de shock anafiláctico fue de 0,027% para ITSL y 0,081% para ITSC. En el uso de comprimidos de gramíneas SQ no se reportó ningún shock anafiláctico.

El análisis de los subgrupos del estudio REACT apoya la efectividad y seguridad a largo plazo del uso de ITA en RA en vida real, establecida previamente en numerosos ensayos clínicos aleatorizados. Hace hincapié en que el uso de comprimidos de gramíneas SQ es más seguro y produce una reducción de uso de medicación más temprana en comparación con ITSC.

La mejoría de síntomas se produjo entre el segundo y quinto mes desde el inicio de ITA, pero se recomienda al menos 3 años de tratamiento para mantener los efectos a largo plazo. El uso de tratamientos por largos periodos de tiempo produce un descenso de la adherencia con el paso de los años. Es un reto de todos tratar de mejorar la adherencia en nuestros pacientes.

La principal fortaleza de este estudio es que recoge una gran cantidad de sujetos en tratamiento con ITA en condiciones de vida real y hace seguimiento prolongado, hasta 9 años.

En cuanto a las limitaciones, los subgrupos creados no eran mutuamente excluyentes ni divididos a su vez en otros subgrupos (por ejemplo: el grupo dividido según el tipo de alérgeno no se divide a su vez según recibieran ITSC o ITSL). Los subgrupos con $n<200$ fueron excluidos (como el de comprimidos de ácaros SQ), así como aquellos que recibían ITA de más de un alérgeno o ITSL en gotas. En cuanto a la seguridad, no se midieron reacciones locales ni sistémicas (diferentes del shock anafiláctico) ni aquellas ocurridas más allá de la primera administración.

A pesar de las limitaciones, nos encontramos ante un estudio que apoya la efectividad y seguridad del uso de ITA en RA en un importante número de pacientes, insistiendo en la administración de al menos 3 años, en condiciones de vida real.

Artículo destacado Abril 2023

Biomarcadores digitales en rinitis y asma: una nueva era médica digital.

REVISOR: Dra. Villalobos Violan.

CENTRO DE TRABAJO: Hospital Universitario de Fuenlabrada.

REFERENCIA: Allergy.2023 Apr 11;doi: 10.1111/all.15740. Online ahead of print.

El artículo para comentar es un análisis extenso del grupo de trabajo ARIA-EAACI en el que reclaman la necesidad de biomarcadores en la práctica clínica, especialmente de pacientes con rinitis o en la inmunoterapia. Confía en que la ya inminente transformación digital de la salud podría permitir optimizar la práctica clínica, y para ello definen y proponen una serie de biomarcadores digitales que pueden utilizarse para distintos fines en la patología respiratoria alérgica.

Por un lado, definen la salud digital como un término que engloba la sanidad electrónica, el uso de big data y la inteligencia artificial, incluyendo componentes como la historia clínica electrónica y la telemedicina, destacando la mHealth a través de Apps en el móvil. Establecen un biomarcador digital como un conjunto de características, recogidas a partir de la salud digital, que pueden no sólo medir e indicar el estado de salud del paciente, sino predecir variables.

Proponen como biomarcadores digitales una serie de medidas de resultados que definen como PROMs (patient-reported outcome measures). Básicamente son resultados que notifican los pacientes de manera autónoma y proporcionan información sobre su estado de salud en tiempo real. Todos los PROMs han sido validados e incluyen escalas analógicas visuales, cuestionarios digitales de calidad de vida y puntuaciones combinadas de síntomas y medicación.

Para facilitar su implementación han aprobado la App MASK-air, que integra todos estos cuestionarios que se resumen en la Tabla I y cuyas características detallamos a continuación:

Table 1: e-PROMs in MASK-air

1- Control digital biomarkers

- Daily: validated CSMS (Allergy), e-DASTHMA, VASnose, eye, asthma
- Monthly: CARAT (A+R), ACT (A)

2- QOL digital biomarkers

- Daily: EQ-5D VAS
- Bi-weekly: Rhinasthma (A+R)

3- Impact digital biomarkers

- VAS work
- VAS school
- VAS sleep

- Proponen, por un lado, el seguimiento a largo plazo mediante un nuevo cuestionario de control: **CARAT** (Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test), con un periodo de recuerdo de 4 semanas, a diferencia de otros cuestionarios que evalúan el control en base a la última semana (como el ACT o ACQ). Así mismo, consideran que, aunque son útiles, no analizan del todo el control de los pacientes con síntomas fluctuantes, como es el caso del asma grave.

- Añaden a la propuesta, por tanto, una monitorización diaria del control a través del cuestionario ARIA-EAACI Combined Symptom-Medication Score (**CSMS**) o la puntuación electrónica diaria de control del asma(e-DASTHMA).

- Allergy-CSMS (Combined Symptom-Medication Score): son puntuaciones muy útiles que combinan síntomas-medicación y que permite analizar diariamente los efectos de los tratamientos alérgicos, incluyendo la inmunoterapia específica con alérgenos.
- e-DASTHMA (daily electronic asthma control score): datos que recogen síntomas de asma basados en escalas EVA validadas, así como el uso de medicación. En este caso, compararon el rendimiento de las puntuaciones obtenidas del **e-DASTHMA** con la clasificación de la GINA y observaron una mejor precisión para identificar pacientes con asma no controlada/parcialmente controlada. También han valorado su aplicabilidad en la monitorización del asma en pacientes con tratamiento biológicos, al registrar mejor las exacerbaciones según la escala VAS y la toma de corticoides orales. Consideran además que esta aplicación puede ser útil en el diagnóstico del asma ocupacional, al registrar síntomas y empleo de medicación dentro y fuera de la exposición laboral.

- Incluyen escalas analógicas visuales (**EVA**) que evalúan los síntomas alérgicos globales diariamente y su impacto en el trabajo, escuela y el sueño. Permite además clasificar a los pacientes en grupos de importancia clínica y estadística.

- Finalmente proponen unos cuestionarios digitales de calidad de vida que se pueden responder a diario (**EQ-5D VAS**) o dos veces a la semana (**RAPP**- RhinAsthma Patient Perspective)

Puntos fuertes:

Destacamos como puntos fuertes del empleo de la APP Mask Air su bajo coste, la rapidez para introducir e interpretar los datos, el tamaño muestral, y que se trata de una aplicación validada. Además, puede incluir datos diarios muy útiles sobre el polen y la contaminación basada en la geolocalización de los pacientes y puede dar la posibilidad de evaluar el asma y la rinitis en función de su gravedad.

Puntos débiles:

Existen posibles limitaciones del empleo de esta App, como es el sesgo de medición, la selección y caracterización de los usuarios, el error en el diagnóstico de rinitis o asma y la introducción de datos no supervisada.

APLICABILIDAD CLÍNICA

Está claro que en esta nueva era, la transformación digital de la salud y la asistencia sanitaria permitirá optimizar la práctica clínica de la alergia. La definición y utilización de estos biomarcadores digitales permitirá seguir el control de la enfermedad en tiempo real (algo que no se recoge por el contrario en las evaluaciones clínicas), facilitando la toma compartida de decisiones, la estratificación de los pacientes, la evaluación y seguimiento de la eficacia y seguridad de las terapias dirigidas. Por otro lado, favorecerá el intercambio de información entre profesionales, el diseño y monitorización de los ensayos clínicos y estudios en vida real, y diversos aspectos cuya aplicabilidad clínica puede ser muy amplia.

Artículo destacado Mayo 2023

Estudio EPITOPE

Phase 3 Trial of Epicutaneous Immunotherapy in Toddlers with Peanut Allergy (EPITOPE)

REVISOR: Dra. Nataly Cancelliere.

CENTRO DE TRABAJO: Hospital Universitario La Paz.

REFERENCIA: M. Greenhawt et al, Phase 3 Trial of Epicutaneous Immunotherapy in Toddlers with Peanut Allergy (EPITOPE) N Engl J Med 2023;388:1755-66. DOI: 10.1056/NEJMoa2212895.

El Ensayo EPITOPE aborda un tema novedoso, se trata de un ensayo clínico fase 3, en el que se valora la eficacia de la inmunoterapia epicutánea con cacahuete en pacientes entre 1 a 3 años en un lapso de 12 meses.

Intenta dar alternativa a una necesidad terapéutica no cubierta como es la alergia alimentaria a cacahuete en lactantes.

Introducción

La **hipótesis** que se plantea es los pacientes con alergia a cacahuete en edad pediátrica entre 1 y 3 años, tratados con inmunoterapia epicutánea durante 1 año, aumentarán la dosis desencadenante de reacciones adversas con el consumo de cacahuete.

El **objetivo principal** del estudio fue medir la respuesta al tratamiento epicutáneo, medida por la dosis desencadenante de proteína de cacahuete a los 12 meses posteriores al inicio de la inmunoterapia. Como objetivos secundarios se evaluó la seguridad de la inmunoterapia.

Previamente se había publicado un estudio similar, pero en pacientes de entre 4 y 11 años (*Fleischer DM, Brown-Whitehorn T, Jones SM, et al. Epicutaneous immuno- therapy (EPIT) for peanut allergy in young children: the EPITOPE clinical trial. J Allergy Clin Immunol 2019;143:Suppl:AB247*).

Material y Métodos

Ensayo clínico de fase 3, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo en niños de 1 a 3 años con alergia al cacahuete. Participaron 51 centros en ocho países de los Estados Unidos, Canadá, Australia y Europa, entre el 31 de julio de 2017 y el 27 de abril de 2022.

Criterios de inclusión:

- Alergia al cacahuete diagnosticada
- IgE específica a cacahuete superior a 0,7 kUA/L.
- Prick Test con un diámetro de roncha mayor de al menos 6 mm.
- Dosis desencadenante de 300 mg de cacahuete o menos demostrado en exposición controlada doble ciego controlada con placebo.

El protocolo seguido para la prueba de exposición a alérgenos de cacahuete al inicio del ensayo y al finalizar los 12 meses fue el siguiente: 1 mg, 3 mg, 10 mg, 30 mg, 100 mg y 300 mg (con 300 mg como dosis máxima) cada 30 minutos. Además, para la exposición del mes 12, se agregaron dosis de 1000 mg y 2000 mg (dosis máxima acumulada, 3444 mg)

Los pacientes fueron aleatorizados, en una proporción de 2:1, (Fármaco: placebo) aplicados diariamente en el área interescapular durante 12 meses.

A los pacientes en el grupo de intervención se le administró Viaskin Peanut® 250 µg (parche de cacahuete) epicutáneo con proteína de cacahuete liofilizada sin modificar dentro de una cámara oclusiva.

El protocolo y el documento de consentimiento informado fueron aprobados por los respectivos comités éticos. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los representantes legalmente autorizados de los pacientes.

Se definió que un paciente cumplía criterio de respuesta si la dosis desencadenante inicial era más de 10 mg de proteína de cacahuete y la dosis desencadenante posterior al tratamiento era de al menos 1000 mg de proteína de Cacahuete (el equivalente de aproximadamente 3 a 4 cacahuetes) o si la dosis desencadenante inicial fue de 10 mg o menos de proteína y la dosis desencadenante posterior al tratamiento fue de al menos 300 mg de proteína de cacahuete (el equivalente a aproximadamente 1 cacahuete).

Los dos puntos clave evaluados fueron el cambio desde el inicio de la inmunoterapia hasta el mes 12 en la dosis reactiva acumulada y la dosis desencadenante en el grupo de intervención en comparación con el grupo placebo.

Resultados

- Del total, el 68,8% eran hombres, la mediana de edad era de 2,5 años y el 63,3% eran blancos.
- Un total de 244 Recibieron el fármaco y 118 placebo
- 67 pacientes se incluyeron en el subgrupo con dosis desencadenante de 10 mg o menos y 295 en el subgrupo de dosis desencadenante de más de 10 mg.
- La adherencia al tratamiento fue alta y similar en los dos grupos, con una adherencia media del 97%.
- El 84,8% de los pacientes (208 en el grupo de intervención y 99 en el grupo de placebo) completaron la intervención asignada o el uso de placebo.

En el objetivo principal en el mes 12, un porcentaje significativamente mayor de pacientes en el grupo de intervención que en el grupo de placebo alcanzó tolerancia a la dosis objetivo (67,0% frente a 33,5%), Con dosis toleradas superiores a 1 mg para una diferencia de 33,4 puntos porcentuales (intervalo de confianza [IC] del 95%). $P < 0,001$.

En los objetivos Secundarios, la muestra tuvo un incremento en la dosis tolerada acumulada desde el inicio hasta el mes 12 de 1300 mg en comparación con un cambio mediano de 0 mg (para los pacientes que recibieron placebo. ($P < 0.001$).

Además, el 64,2% de los pacientes que recibieron el parche de cacahuete tenían una dosis desencadenante de al menos 1000 mg, independientemente de su subgrupo de dosis desencadenante inicial, en comparación con el 29,6% de los pacientes en el grupo de placebo.

Se observó una dosis reactiva acumulada de al menos 3444 mg en el mes 12 en el 37,0% de los pacientes del grupo de intervención, en comparación con el 10,0 % de los pacientes del grupo de placebo (diferencia, 27,0 puntos porcentuales; IC del 95%, 17,9 a 36,1).

El nivel de IgE específica para cacahuete disminuyó desde el inicio hasta el mes 12 en los pacientes que recibieron la intervención y aumentó en los pacientes que recibieron placebo. Por el contrario, el nivel de IgG4 específica para cacahuete aumentó desde el inicio hasta el mes 12 en los pacientes que recibieron la intervención, con pocos cambios en los niveles de IgG4 específica para maní en los pacientes que recibieron placebo.

Evaluaciones de seguridad

Los eventos adversos que ocurrieron durante el período de tratamiento se observaron en el 100% de los pacientes del grupo de intervención y en el 99,2% de los del grupo de placebo.

Los eventos adversos más comunes fueron reacciones locales:

- Eritema (grupo de intervención, 98,0%; grupo de placebo, 90,7%).
- Prurito (94,7% y 61,0%,).
- Inflamación en el sitio (72,5% y 39,0%).

Las reacciones cutáneas fueron más frecuentes al comienzo del estudio (en los 3 primeros meses), pero posteriormente disminuyeron en frecuencia y fueron, en su mayoría, de grado 1 (eritema o eritema e infiltración) o 2 (eritema y pocas pápulas). Un paciente en el grupo de intervención (0,4%) tuvo un evento adverso local grado 4 de especial interés (eritema y vesículas), en la visita del mes 3.

Los eventos adversos locales que ocurrieron durante el período de tratamiento y duraron más de 90 días, ocurrieron en el 81,6% de los pacientes del grupo de intervención y en el 55,1% de los pacientes del grupo placebo.

Se informaron eventos adversos graves, sin contar la exposición controlada inicial (como criterio de inclusión) en 21 pacientes en el grupo de intervención (8,6 %) y en 3 en el grupo de placebo (2,5 %). Un paciente del grupo de intervención (0,4 %) tuvo un evento adverso grave (edema peri orbitario) que los investigadores consideraron relacionado con el tratamiento.

Se notificó anafilaxia en el 7,8 % de los pacientes del grupo de intervención y en el 3,4 % de los del grupo de placebo.

Los investigadores consideraron que 26 reacciones anafilácticas (fuera de las exposiciones controladas a alérgenos) que ocurrieron en 20 pacientes (17 en el grupo de intervención [7 %] y 3 en el grupo de placebo [2,5 %]) fueron eventos adversos sistémicos de especial importancia. Algunas de las cuales incluyeron reacciones a alimentarios que no son cacahuete.

Los investigadores consideraron que cuatro reacciones anafilácticas (1,6%), todas ocurridas en pacientes del grupo de intervención, estaban relacionadas con el tratamiento; tres de las reacciones fueron tratadas con una sola dosis de epinefrina y una sin epinefrina, y todas fueron de gravedad leve o moderada.

El consumo accidental de cacahuete ocurrió en 24 pacientes en el grupo de intervención (9,8%) y 15 pacientes en el grupo de placebo (12,7%), con las siguientes reacciones: 13 reacciones alérgicas [5,3%] y 3 anafilaxia [1,2%] de las cuales (12 [10,2%] pertenecían al grupo placebo y 3 [2,5%], al grupo de intervención).

En siete pacientes, los eventos adversos que condujeron a la interrupción se consideraron posiblemente relacionados o relacionados con la intervención, incluidas reacciones locales en el sitio de aplicación (en cuatro pacientes), eccema (en uno), anafilaxia (en uno) y comportamiento anormal o reacción en el sitio de aplicación o eccema (en uno).

Conclusiones

En este ensayo de fase 3, el tratamiento con un parche de cacahuete fue superior al placebo para desensibilizar a los niños de 1 a 3 años de edad con alergia al cacahuete, con hallazgos de eficacia consistentes en numerosos subgrupos y análisis de sensibilidad. La anafilaxia ocurrió en 19 niños en el grupo de intervención y 4 en el grupo de placebo y los investigadores consideraron que estaba relacionada con el tratamiento en 4 pacientes en el grupo de intervención, de los cuales 1 interrumpió el tratamiento y 3 reanudaron el tratamiento sin más episodios anafilácticos.

APLICABILIDAD CLÍNICA

Sin duda es un estudio novedoso que surge como alternativa terapéutica a pacientes con alergia a cacahuete en población pediátrica de corta edad, que puede ser especialmente susceptible a exposiciones accidentales por sus características madurativas y que pueden ser especialmente difícil controlar por familiares y cuidadores.

Se trata de un estudio bien diseñado, con resultados alentadores y que podrían suponer un cambio en el manejo terapéutico frente a la alergia al cacahuete en pacientes de entre 1 -3 años.

Son pocos los ensayos clínicos existentes con inmunoterapia en pacientes de este rango etario y el primero publicado con Inmunoterapia epicutánea con cacahuete.

Sin embargo, al tratarse de un ensayo clínico queda a la expectativa si en la práctica clínica habitual, en pacientes no tan estrictamente seleccionados, puede tener los mismos resultados tanto de eficacia como de seguridad por lo que sería necesario llevar a cabo más estudios a largo plazo con mayor número de pacientes.

Artículo destacado Junio 2023

Lo breve, si bueno, dos veces bueno.

REVISOR: Dra. Alicia Enríquez Matas.

CENTRO DE TRABAJO: Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

REFERENCIA: de Kam PJ, Zielen S, Bernstein JA, et al. Short-course subcutaneous treatment with PQ Grass strongly improves symptom and medication scores in grass allergy. *Allergy*. 2023;00:1-11. doi: 10.1111/all.15788.

Este artículo recoge los resultados del ensayo “A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Exploratory Study to Explore the Efficacy and Safety of PQ Grass 27600 SU in Subjects With Seasonal Allergic Rhinitis and/or Rhinoconjunctivitis Induced by Grass Pollen Exposure” cuyo promotor es Allergy Therapeutics. Se trata de un ensayo exploratorio previo a un ensayo clínico fase III.

Se trata de un ensayo clínico fase III de grupos paralelos, doble ciego, controlado con placebo (Trial No: PQGrass309, EudraCT No. 2020-000408-13, Clinicaltrials.gov No. NCT04687059) con el objetivo de demostrar la eficacia de un producto de inmunoterapia subcutánea (SCIT) con alérgenos de gramíneas modificado con MicroCrystalline Tyrosine y monofosforil lípido-A como adyuvante (Grass MATA MPL [PQ Grass]) administrado como tratamiento de corta duración (prestacional) para la rinitis y/o rinoconjuntivitis alérgica estacional a polen de gramíneas.

Participan 14 centros de EEUU y Alemania y se incluyen 119 pacientes adultos (edades comprendidas entre 18 y 65 años) con rinitis y/o rinoconjuntivitis alérgica estacional, con o sin asma (bien controlada). Los criterios de inclusión y exclusión se pueden consultar en *ClinicalTrials.gov*; siendo los criterios de inclusión antecedentes de síntomas moderados a graves de rinitis alérgica estacional y/o rinoconjuntivitis atribuidos a la exposición al polen de gramíneas (*Pooideae*) que requirieron el uso repetido de antihistamínicos, corticosteroides nasales y/o modificadores de leucotrienos para el alivio de los síntomas durante las últimas 2 temporadas consecutivas antes de la el estudio; SPT positivo para polen de gramíneas; IgE específica para gramíneas ≥ 2 en una prueba ImmunoCAP El protocolo está aprobado por las autoridades reguladoras/comités de ética aplicables de EE UU y la UE y todos los pacientes firmaron un consentimiento informado.

Se compararon dos pautas de administración de PQ Grass (producto SCIT que contiene un extracto de 13 pólenes de gramíneas diferentes, modificado con glutaraldehído y con de tirosina microcristalina (MCT) y monofosforil lípido-A (MPL) como adyuvante) administrado en pauta prestacional (seis inyecciones preestacionales) con una dosis acumulada de 27 600 SU (Dosis recomendada según estudios previos fase II). Estas pautas se diferencian en que una vez alcanzada la dosis de mantenimiento de 6000 SU, las siguientes 3 dosis se podían administrar bien semanalmente (“pauta convencional”) o mensualmente (pauta “extendida”) y se comparan frente a placebo. En el trabajo enfrentan a dos tipos de placebo “activo” (salino con MC como adyuvante) o placebo “inerte” (salino sin MCT).

El objetivo principal del estudio es demostrar la eficacia medida por score combinado de síntomas y medicación medido durante el pico de la estación polínica como recomienda la EAACI (Pfaar O. AIT Guideline-Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic disease. *Allergy J Int*.2014;23:282-319).

Pero además se recogen múltiples variables secundarias: síntomas, medicación sintomática, TCS (total combined score), score de síntomas diarios, score de medicación diaria durante el pico de la estación polínica y durante toda la estación polínica y cuestionarios de calidad de vida en rinoconjuntivitis (RQLQ SQ); número de días buenos días /malos durante la estación y datos ambientales (humedad, concentración de ozono..) Además como marcadores biológicos se miden IgE específica e IgG4 específica. Se recogen también los efectos adversos.

En total, se aleatorizaron 119 sujetos, de los cuales 41 (34,4%) sujetos recibieron el régimen convencional, 40 (33,6%) el régimen extendido y 21 (17,6%) y 18 (15,1%) el placebo con y sin MCT, respectivamente. El estudio constaba de 15 visitas y se monitorizaba la eficacia en la primera estación polínica tras la administración y evaluando la seguridad hasta 6 meses tras la administración de la misma.

Aunque este estudio es un ensayo exploratorio y no estaba diseñado con potencia estadística suficiente para demostrar superioridad de PQ grass frente a placebo, tanto con la pauta convencional como con la extendida, se observa un efecto clínicamente relevante y una mejoría estadísticamente significativa en la variable primaria CSMS (Combined symptom and medication score) medio frente a placebo, del 33,1% ($p=0,0325$) y del 39,5% ($p=.0112$), respectivamente. Se observan también diferencias estadísticamente significativas a favor del tratamiento en la mayoría de las variables secundarias, en especial con la pauta extendida, a pesar del tamaño muestral, lo que se pone en relación con el tamaño del efecto clínico. De hecho, lo que se exige por las autoridades reguladoras es un efecto absoluto en CSMS en comparación con el placebo de 0,30. Además existe una buena correlación entre este score y los cambios en la calidad de vida medidos por RQLQ-S.

Ambas pautas fueron seguras, sin comunicarse ningún efecto adverso grave. Los efectos adversos se recogieron según la terminología MedDRA, que se trata de un sistema de terminología médica normalizada, desarrollada por el ICH (Consejo Internacional de Harmonización, utilizada en el registro, documentación o seguimiento del perfil de seguridad de cualquier producto médico. El efecto adverso más comunicado (más del 90% en ambos grupos activos) se engloba en el apartado “trastornos generales y reacción en el lugar de administración”. Siendo la reacción adversa sistémica más frecuente ($> 5\%$) sujetos estornudos, congestión nasal, prurito nasal, rinorrea, prurito ocular, lacrimo y fatiga sin diferencia en ambos grupos de tratamiento.

Se observó además una elevación significativa en IgG4 frente a gramíneas en el grupo activo que se mantenía al terminar la estación polínica. No se encontró diferencia entre ambos placebos con respecto a las variables principales ni secundarias.

APLICABILIDAD CLÍNICA

La eficacia de la inmunoterapia con pólenes está directamente relacionada con la composición y formulación de los extractos utilizados. No todos los extractos comercialmente disponibles en la actualidad, tienen una eficacia demostrada en ensayos clínicos y/o práctica clínica habitual. Este ensayo demostró una respuesta de eficacia clínicamente relevante y estadísticamente significativa para PQ Grass, destacando la potencia del efecto obtenido frente a lo publicado con otros extractos. Hay que esperar a la publicación final tras completarse el ensayo clínico pero los datos de este estudio exploratorio son prometedores.

Artículo destacado Julio 2023

La ITO tiene riesgo, pero cura.

REVISOR: Dra. Diana Betancor Pérez.

CENTRO DE TRABAJO: Hospital Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

REFERENCIA: Efficacy and safety of oral immunotherapy for peanut, cow's milk, and hen's egg allergy: A systematic review of randomized controlled trials. Clin Transl Allergy. 2023 Jul;13(7):e12268. doi: 10.1002.

La alergia a alimentos mediada por IgE es una enfermedad cada vez más prevalente que se asocia con reacciones alérgicas graves y un deterioro significativo en la calidad de vida de los pacientes afectados. La inmunoterapia oral (ITO) con alimentos es un tratamiento prometedor que aumenta el umbral de tolerancia al alérgeno tras la exposición continuada y creciente a los mismos, en pacientes alérgicos a ellos. Mientras algunos pacientes necesitan una exposición continua al alérgeno para obtener dicha tolerancia, conocido como “desensibilización”, en otros se mantiene tras interrumpir durante un tiempo la exposición llamado “remisión”. Estudios previamente publicados han demostrado la eficacia y efectividad clínica de la ITO de alimentos así como la frecuencia y gravedad de reacciones adversas y la tasa de remisión clínica usando criterios de inclusión, métodos y medidas heterogéneos, lo cual limita su comparación.

Este artículo revisa los ensayos controlados aleatorizados más robustos sobre la ITO con cacahuete, la leche de vaca y el huevo de gallina para evaluar la eficacia y seguridad en la desensibilización, así como la tasa de remisión. Establecieron como criterio de inclusión aquellos con evaluación por intención de tratar y en los que se realizó una provocación oral con el alimento al principio y al final de la ITO. Se realizó una búsqueda sistemática de artículos en inglés en las bases de datos PubMed EMBASE y Cochrane que debían incluir los términos desensibilización y/o remisión. La búsqueda realizada hasta octubre de 2022 obtuvo 546 artículos, de los cuales 18 fueron incluidos al cumplir los criterios: ocho con ITO de cacahuete (1414 participantes en total), seis con ITO de huevo de gallina (294 participantes) y cuatro con leche de vaca (106 participantes).

En cada estudio se usaron formas del alimento, criterios de exclusión, procesos de randomización, protocolos (dosis y tiempos de incremento) y evaluación de la gravedad de reacciones adversas, heterogéneos. Esta revisión demuestra la eficacia de la ITO para desensibilización con alta evidencia mostrando mayor tasa de desensibilización en el grupo de ITO con todos los alérgenos: cacahuete (RR 11,32; IC del 95%: 5,93-21,60, evaluando 8 estudios); huevo (RR 4,67; IC del 95%: 2,66-8,21, evaluando 5 estudios); leche de vaca (RR 13,98; IC del 95%: 3,51-55,65, evaluando 4 estudios).

Estos resultados se corresponden con los publicados previamente en otras revisiones con valores de RR de eficacia que oscilan entre 5.7 hasta 12.3 por ejemplo para ITO de leche de vaca.

Paralelamente demuestra, con evidencia moderada, mayores tasas de remisión tanto para ITO de cacahuete (RR 7.74; IC del 95%: 2.90-20.69, evaluando 3 estudios) como para huevo (RR 6.91; IC del 95%: 1.67- 28.57, evaluando 2 estudios). Mientras que en la ITO de cacahuete se necesita tratar a 1.8 personas para que logre que una se desensibilice (8 estudios) y 3.4 para que en una remita (3 estudios), en la ITO de huevo serían preciso tratar 4 personas para ambos resultados (5 y 2 estudios respectivamente). Esta información no está disponible para la ITO con leche, puesto que ninguno de los estudios incluidos para leche de vaca evalúa la remisión.

La revisión objetivó una mejoría general en la calidad de vida de los pacientes tratados con ITO tanto comparado con placebo como con la evitación del alimento. Además, demostró que las reacciones alérgicas sucedían con mayor frecuencia en el grupo de intervención respecto a placebo para los 3 alimentos. Tras evaluar 7 estudios de ITO de cacahuete se estimó un RR 1.11; (95% CI 1.03, 1.20), y con 2 estudios en la ITO de leche se obtuvo un RR 3.75; (95% CI 0.28, 49.93). Respecto a la ITO de huevo, solo 1 estudio evaluó el RR de reacciones adversas estimando un valor de 9.17 (95% CI 0.55, 152.78), mientras que los otros 5 estudios sin grupo placebo determinaron la presencia de al menos una reacción en 71.4% de los participantes. Esta revisión determinó una tasa de esofagitis eosinofílica tras ITO de cacahuete que oscila 0.3-3.4% en los 4 estudios donde se menciona, lo cual concuerda con datos de publicaciones previas (0.3-3.9%). Este acontecimiento no se menciona en ninguno de los estudios para ITO de huevo o de leche de vaca. El uso de adrenalina fue también mayor en el grupo de intervención en los 3 grupos especialmente para la ITO de leche de vaca (RR 8.45; 2.02, 35.27, evaluando 4 estudios) seguido de la de cacahuete (RR 2.96; 1.63, 5.35, evaluando 8 estudios) y en último lugar la de huevo (RR 1.71; 0.42, 6.92 evaluando 6 estudios). Se determinó que, en las ITO de cacahuete, un paciente recibía adrenalina por cada 21 pacientes que se encontraban en tratamiento, no siendo posible calcular este parámetro para ninguno de los otros dos alimentos.

1) «Lo mejor» del trabajo

Los selectivos criterios en la inclusión de los estudios, empleados en la revisión, garantizan la selección de pacientes realmente alérgicos. Según los estudios evaluados, entre un 12-18% de los pacientes candidatos a iniciar ITO fueron finalmente excluidos al descartarse alergia alimentaria mediante prueba de provocación oral. Sin embargo, sin dichos criterios de inclusión, estos pacientes hubieran sido incluidos en el análisis. La exclusión de estos pacientes ha permitido obtener resultados con mayor veracidad.

2) «Lo peor»

Los estrictos criterios en la selección de artículos suponen una menor cantidad de ellos incluidos en la revisión y, por tanto, una menor cantidad de pacientes a evaluar (fundamentalmente para la ITO de leche de vaca). Este hecho es una limitación para extrapolar los datos al resto de población, pues se podrían obtener resultados que difieren de la realidad. Además, supone la ausencia de resultado para algunos parámetros como la evaluación de la remisión tras la ITO de leche de vaca, que se mantiene desconocida con esta revisión o resultados poco valorables como la frecuencia de reacciones adversas en la ITO de huevo al contar solo con 1 estudio a evaluar.

Por otro lado, los estudios emplean formas del alimento, proceso de randomización, criterios de exclusión y protocolos dispares. A pesar de que se han seleccionado los ensayos clínicos más robustos, sería necesario la unificación de dichos criterios para obtener mayor potencia en las conclusiones y evaluar cada una de las intervenciones por separado.

APLICABILIDAD CLÍNICA

La ITO con alimentos es realizada rutinariamente en muchos centros. Se han realizado revisiones de eficacia y seguridad de ITO con alimentos, estudios con criterios de inclusión laxos y métodos no especificados lo cual compromete la extrapolación de los resultados a la población general.

Esta revisión selecciona solamente ensayos clínicos aleatorizados con provocación con el alérgeno previa y tras la ITO, cuyos datos hayan sido evaluados por intención de tratar. A pesar de la heterogeneidad de pautas y protocolos de los estudios, la revisión aporta evidencia de la efectividad de la ITO con cacahuete, huevo y leche considerando la tolerancia al alérgeno principalmente en desensibilización, y en menor medida en la remisión clínica para cacahuete y huevo.

Las reacciones alérgicas durante las ITO de alimentos son frecuentes. La revisión establece ratios de frecuencia de las mismas y uso de adrenalina durante las ITOs separadas por cada uno de los alimentos. Demuestra que las reacciones adversas suceden con menor frecuencia en la ITO de cacahuete, seguido de la de leche de vaca y la de huevo; siendo durante la de leche de vaca la que más uso de adrenalina requiere seguido de la de cacahuete y huevo, respectivamente.

Artículo destacado Agosto 2023

Inmunoterapia linfática intracervical para la rinoconjuntivitis alérgica inducida por ácaros del polvo en niños: un ensayo controlado aleatorio prospectivo de 3 años.

REVISOR: Dra. Cristina Cuevas.

CENTRO DE TRABAJO: Hospital Gregorio Marañón. Madrid.

REFERENCIA: Intra-cervical lymphatic immunotherapy for dust mite-induced allergic rhinoconjunctivitis in children: a 3-year prospective randomized controlled trial. Front Immunol. 2023 Aug 1;14:1144813. doi: 10.3389/fimmu.2023.

Bajo el título, Inmunoterapia intralinfática cervical para rinoconjuntivitis por alergia a ácaros en niños: un ensayo prospectivo randomizado a 3 años, nos presentan un estudio que tiene por objetivo evaluar la eficacia y seguridad a largo plazo de la inmunoterapia intralinfática.

Los datos obtenidos con esta vía de administración se comparan con los obtenidos de pacientes en tratamiento con inmunoterapia subcutánea convencional, tratando de resaltar el potencial beneficio de acortar el tiempo de tratamiento y disminuir el número de administraciones.

Resulta de especial interés el análisis de los datos a 3 años del inicio del tratamiento.

La hipótesis del estudio se plantea ante inconvenientes objetivados en la inmunoterapia subcutánea, como pueden ser el tiempo que conlleva el tratamiento, los altos costes y la falta de cumplimiento por parte de los pacientes.

Realizan un estudio en el que se incluyen 50 niños con edades comprendidas entre 6 y 17 años, diagnosticados de rinoconjuntivitis por alergia a ácaros con sensibilización confirmada mediante prick test e IgE específica.

Se excluyeron aquellos pacientes sensibilizados a otros neuroalérgenos y con otros antecedentes de atopia, pacientes con trastornos psicológicos graves, aquellos cuyos familiares no comprendieran los riesgos y limitaciones del tratamiento, pacientes con hipertrofia amigdalina o adenoidea severa y pacientes con enfermedades congénitas, inmunológicas o cardiovasculares.

Los pacientes incluidos se aleatorizaron a recibir inmunoterapia subcutánea frente a ácaros en pauta convencional mensual durante 3 años o 3 administraciones de inmunoterapia intralinfática cervical, en ratio 1:1.

Los pacientes fueron monitorizados mediante consultas presenciales o telefónicas a los 3, 6, 12, 24 y 36 meses después del tratamiento.

El extracto utilizado fue Novo- Helisen-Depot, Allergopharma. En el grupo de inmunoterapia intralinfática se realizaron 3 administraciones ecoguiadas en ganglios cervicales superficiales con intervalos de 1 mes entre ellas. Los pacientes permanecían en observación una hora tras la administración. En el grupo de inmunoterapia subcutánea se administraron dosis semanales durante 15 semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento en la que se continuaba la administración de forma mensual.

Se comparan durante los 3 años de seguimiento scores de síntomas nasales, oculares y síntomas totales, medicación de rescate precisada y calidad de vida a través de un cuestionario de calidad de vida en rinoconjuntivitis.

Como objetivos secundarios se comparan percepción del dolor, a través de escala visual analógica, efectos adversos durante el tratamiento y cambios en los niveles séricos de IgE frente a *Dermatophagoides*.

Todos los pacientes del grupo de inmunoterapia intralinfática completaron el tratamiento, sin embargo, se perdió el seguimiento de 2 de ellos. En el grupo de inmunoterapia subcutánea, 7 pacientes abandonaron el tratamiento. Finalmente, fueron incluidos 23 y 18 pacientes, respectivamente.

Al inicio del estudio no se observaron diferencias entre los valores basales de ambos grupos.

Como resultados, obtienen que en ambos grupos se percibe un descenso significativo en las escalas de síntomas nasales, oculares y síntomas totales, una reducción significativa en el uso de medicación y una mejoría significativa en calidad de vida a los 36 meses del inicio del tratamiento.

En el grupo de inmunoterapia intralinfática, con respecto a la subcutánea, se observa una mejoría de síntomas más rápida, con una mejoría significativa en la escala de síntomas totales en el análisis a 3 meses. La pauta de inicio utilizada en el grupo de inmunoterapia subcutánea fue de 15 semanas, a los 3 meses aún no se había alcanzado la fase de mantenimiento lo que quizás podría haberse subsanado con una pauta de inicio rush.

En la eficacia a corto plazo no se observaron diferencias entre grupos, sin embargo, a largo plazo la eficacia fue mayor en el grupo tratado con inmunoterapia subcutánea.

La percepción del dolor se estratificó del 1 al 10 en cada administración y se comparó la suma total de administraciones. Ésta fue inferior en el grupo tratado con inmunoterapia intralinfática. Al realizarse el análisis por el compendio total de administraciones no podemos obtener información sobre la percepción del dolor individual de cada tipo de administración.

En el grupo de inmunoterapia intralinfática se observó un mejor perfil de seguridad al reportarse únicamente reacciones locales leves y ninguna reacción sistémica. En el grupo de inmunoterapia subcutánea se observaron 14 reacciones sistémicas, 13 leves o moderadas y 1 grave, que precisó tratamiento con adrenalina.

LO MEJOR: Se trata de un estudio prospectivo aleatorizado con análisis de resultados a 3 años que aporta datos de eficacia y seguridad de una potencial vía de administración de inmunoterapia que reduciría los tiempos de administración.

LO PEOR: El estudio está diseñado de forma abierta lo que podría conducir a mayores sesgos. Presenta un pequeño tamaño muestral lo que hace que los resultados puedan ser difícilmente extrapolables.

La mejoría sintomática rápida de la inmunoterapia intralinfática se hace comparando con una pauta de inicio muy prolongada, que no es la práctica clínica habitual.

APLICABILIDAD CLÍNICA

La inmunoterapia intralinfática abre una puerta a explorar nuevas vías de administración de inmunoterapia con la considerable ventaja de la reducción en el tiempo de administración y manteniendo un buen perfil de seguridad. Presenta como inconveniente una mayor dificultad técnica en la administración al precisar control ecográfico con la consiguiente necesidad de cualificación en el personal encargado de la administración.

Los resultados a 3 meses aportan una reducción de síntomas más rápida que con la inmunoterapia subcutánea utilizando una pauta de inicio de 15 semanas, sin embargo, los resultados en el análisis a 3 años indican una mayor eficacia para el grupo de inmunoterapia subcutánea. Serían necesarios estudios de eficacia a más largo plazo para evaluar la consistencia de la mejoría clínica en el tiempo.

Artículo destacado Septiembre 2023

El futuro de la inmunoterapia con alérgenos deberá abordar diferentes aspectos no satisfechos.

REVISOR: Dr. Adrián Germán Sánchez.

CENTRO DE TRABAJO: Hospital General Universitario de Castellón. Castellón de la Plana.

REFERENCIA: Pfaar O, Portnoy J, Nolte H, et al. Future directions of Allergen Immunotherapy (AIT) for allergic rhinitis: an experts' perspective. J Allergy Clin Immunol Pract. 2023; S2213-2198(23)01015-2. doi: 10.1016/j.jaip.2023.08.047.

El estudio objeto de la presente revisión, ofrece la perspectiva de varios expertos internacionales que abordan siete importantes cuestiones del posicionamiento futuro de la inmunoterapia con alérgenos. Para ello, se han seleccionado 114 artículos publicados entre 1975 y 2023 en los que se han evaluado diferentes aspectos.

La primera cuestión trata de responder si las rutas alternativas de administración de inmunoterapia podrían remplazar a la inmunoterapia sublingual y subcutánea. La inmunoterapia intralinfática con un total de 3 inyecciones muestra una reducción significativa de síntomas y medicación a largo plazo, aunque se requiere precisión para evitar una reducción de la eficacia. Por otro lado, la inmunoterapia nasal local ofrece un beneficio efímero, y la inmunoterapia epicutánea presenta efectos adversos leves que reducen la continuación del tratamiento. La opinión de los autores es que se precisa mayor evidencia de la eficacia, seguridad y aplicabilidad de la administración intralinfática y epicutánea con alérgenos, ya que la inmunoterapia intranasal fue abandonada hace 20 años debido a los frecuentes efectos adversos.

La segunda cuestión aborda el papel de los recombinantes que, aunque pueden estandarizarse e incluso ser modificados genéticamente para ser hipoalérgicos, únicamente actúan sobre una o muy pocas moléculas en comparación con extractos procedentes de fuentes naturales. Los recombinantes de epítomos de células T y B deberían evitar la activación mastocitaria, pero se han reportado reacciones alérgicas, incluyendo varias anafilaxias. La opinión de los autores es que no se ha demostrado superioridad de los alérgenos recombinantes respecto a los extractos naturales, y que los epítomos de células T y B plantean problemas de seguridad.

La tercera cuestión expone el papel del diagnóstico molecular. La selección del paciente sensibilizado mediante la prueba cutánea ofrece el acceso a múltiples alérgenos, mientras que el diagnóstico molecular permite discriminar entre una verdadera sensibilización, co-sensibilización o reactividad cruzada, potenciando la predicción de efectividad de la inmunoterapia. La opinión de los autores es que la composición de extractos alérgicos y productos de inmunoterapia basados en la tecnología de nuevos recombinantes incrementará la preferencia hacia un diagnóstico basado en componentes.

La cuarta cuestión aborda el desarrollo de las formulaciones como son el empleo de hidrogeles y VLPs (virus like particles), que reducen la inflamación y los síntomas alérgicos. Las vacunas de inmunoterapia con alérgenos basadas en ARNm o ADN aún están siendo investigadas. El empleo de nanopartículas en modelos murinos ha mostrado tolerancia inmunológica a cacahuete en roedores sensibilizados. La opinión de los autores es que estas formulaciones presentan un potencial como vehículos de vacunas hiposensibilizantes.

La quinta cuestión trata de responder si la combinación con anticuerpos monoclonales en la inmunoterapia con alérgenos potencia la respuesta Th2. La combinación con Omalizumab y Tezepelumab, ha evidenciado una mejor tolerabilidad y eficacia, pero la combinación con Dupilumab aunque mejora la tolerancia, no ha mostrado beneficios clínicos adicionales. La opinión de los autores es que, aunque se potencia la eficacia y la seguridad de la inmunoterapia, es necesario evaluar otros aspectos.

La sexta cuestión aborda las innovaciones en la inmunoterapia de niños y adolescentes de alto riesgo. Se hipotetiza que la introducción temprana en la infancia de alérgenos fuertemente asociados a la atopía podría prevenir el desarrollo de asma. Dado que la alta exposición a alérgenos podría inducir una tolerancia, una exposición repetida en la mucosa protege frente a la sensibilización. La opinión de los autores es que la adopción de medidas preventivas y la introducción temprana en los primeros estadios de la marcha atópica podrían ser beneficiosos.

La séptima cuestión debate el futuro de la regulación de la inmunoterapia, considerando que la FDA y la EMA difieren para demostrar un nivel de eficacia clínicamente relevante en un ensayo. La opinión de los autores es que la armonización de la regulación global de la inmunoterapia minimizaría la subjetividad de los pacientes, la participación en ensayos, los costes y la necesidad de recursos haciéndola más accesible.

Como conclusión, en la inmunoterapia con alérgenos todavía existen muchas necesidades no satisfechas que requieren ser científicamente abordadas como son las nuevas formas de vacunación, el mapeo de pacientes, la profundización en los mecanismos de las enfermedades atópicas, los efectos a largo plazo o la armonización de la posición reguladora global.

LO MEJOR: Aporta una visión actualizada sobre diversos aspectos que deben tenerse en cuenta en la inmunoterapia de cara al futuro.

LO PEOR: El trabajo no define como se realizó la revisión bibliográfica y como se seleccionaron los estudios.

APLICABILIDAD CLÍNICA

A día de hoy, se pueden utilizar diferentes estrategias en la práctica clínica para obtener una mayor eficacia de la inmunoterapia, aunque algunas de ellas no están estandarizadas. El empleo de nuevas formulaciones requiere un abordaje más profundo para poder ser introducido en el tratamiento de nuestros pacientes. La adopción de un consenso regulatorio unificado también contribuiría a beneficiar a un mayor número de pacientes.

Artículo destacado Octubre 2023

La ITA consigue “prevenir además de curar”

REVISORA: Dra. M José Castillo Marchuet.

CENTRO DE TRABAJO: Hospital de Terrassa. Barcelona.

REFERENCIA: Arshad H, Lack G, Durham SR, Penagos M, Larenas-Linneman D, Halken S. Prevention Is Better Than Cure: Impact Of Allergen Immunotherapy On The Progression Of Airway Disease. J Allergy Clin Immunol Pract. 2023 Oct 14:S2213-2198(23)01130-3

En este artículo se realiza una revisión bibliográfica de 126 referencias bibliográficas.

LA PREGUNTA QUE INTENTAN RESPONDER es SI LA INMUNOTERAPIA SUBLINGUAL CON ALTAS DOSIS DE ALÉRGENO EN BEBÉS DE RIESGO PUEDE PREVENIR LAS ALERGIAS INHALADAS Y EL ASMA. Una pregunta no contestada todavía por la especialidad de Alergología.

Describen como PREVENCIÓN PRIMARIA, la prevención de manifestaciones alérgicas como el eczema, la alergia alimentaria, la rinitis o el asma. La PREVENCIÓN SECUNDARIA como prevención de la progresión de síntomas, exacerbaciones o deterioro de la función pulmonar en aquellos que ya tienen una enfermedad alérgica y PREVENCIÓN TERCIAARIA referida a la mejora/eliminación de síntomas, exacerbaciones o deterioro de la función pulmonar que persisten después de discontinuar el tratamiento (también con inmunoterapia específica), en aquellos que ya tienen una enfermedad alérgica.

En el artículo contestan a las preguntas:

1. **¿La inmunoterapia con alérgenos para las alergias por inhalación modifica la enfermedad, induciendo remisión a largo plazo?** Encuentran evidencia de que la inmunoterapia frente a pólenes es modificadora de la enfermedad, tanto en adultos como en niños y encuentran evidencia de que 3 años con inmunoterapia, ya sea vía subcutánea o vía sublingual, con alérgenos estandarizados, es el tratamiento “gold standard” para inducir tolerancia a largo plazo. No se sabe si la tolerancia se puede extender más allá de 3-5 años después de la discontinuación de la inmunoterapia o si estos hallazgos son generalizables a otros inhalantes.
2. **¿Puede la intervención con inmunoterapia con alérgenos para inhalantes en niños pequeños con rinitis alérgica prevenir la progresión de la enfermedad, el asma y las alergias múltiples?** La ITA puede reducir la progresión de la gravedad de la rinitis y el asma. Estudios fase III sugieren un efecto preventivo secundario de la ITA con pólenes en el desarrollo de asma/síntomas de asma en niños con rinoconjuntivitis alérgica. Estudios en vida real han mostrado una reducción en las infecciones de vía aérea baja y un estudio prospectivo doble ciego con placebo con ITA sublingual en tabletas frente a los ácaros del polvo ha demostrado una mejora en la inmunidad innata anti-viral. Hay buena evidencia de que la ITA reduce la gravedad de la rinitis y el asma y que previene el desarrollo de asma en niños con rinoconjuntivitis. Sin embargo, hasta el momento, falta evidencia del efecto preventivo de la ITA en la aparición de nuevas sensibilizaciones.
3. **¿Qué lecciones pueden extraerse de las intervenciones tempranas para prevenir la alergia alimentaria en relación con la prevención de alergias por inhalación?** Un estudio de revisión sistemático concluye que hay un alto nivel de evidencia en la introducción temprana de cacahuete y huevo en la infancia para prevenir las alergias a estos alimentos. La introducción de cacahuete en bebés con eczema a los 4 meses de vida y en bebés sin eczema a los 6 meses de vida fue efectivo para prevenir la alergia al cacahuete. Una dosis de 2 gramos de cacahuete a la semana (durante 5 años) o 2 gramos de clara de huevo a la semana se demostró suficiente para prevenir el 80-90% de los casos de alergia alimentaria. La inmunoterapia sublingual con cacahuete y la administración epicutánea en microgramos también son

exitosas en el tratamiento de la alergia a cacahuete.

Para la prevención primaria de las alergias respiratorias (ácaros, gato, abedul, gramíneas) se deberían realizar estudios que incluyan a pacientes con IgE específicas positivas pero asintomáticos.

4. **¿Puede la intervención temprana en lactantes de riesgo sin alergia prevenir el desarrollo de asma en la infancia?** La mayoría de las sensibilizaciones a aeroalérgenos ocurren sobre los 2-3 años de vida. La ventana de oportunidad para una prevención primaria estaría en el primer año de vida. La historia familiar identifica a los niños con riesgo, pero sin dejar de lado el papel de los factores ambientales. Se ha demostrado que la exposición a altas dosis de alérgenos puede inducir tolerancia inmunológica en la infancia (corrección del balance células T efectoras alérgeno específicas hacia células T reguladoras) por lo que es posible que la inmunoterapia profiláctica pueda corregir el mismo balance en niños con riesgo. Se ha demostrado la eficacia de la ITA oral (tableta) a los ácaros del polvo en niños y adultos, así que se contempla como potencial candidata para la prevención primaria del asma en niños. Describen el estudio MAPS e ITEC donde se incluyeron bebés entre 5 y 9 meses de vida con alergia en ambos progenitores y se les administró inmunoterapia sublingual con 11 µg Der p 1+2 y Der f1+2 durante un año y se comparó con un grupo placebo. Se comprobó una disminución estadísticamente significativa en el desarrollo de asma a los 6 años de vida (grupo activo: 2,9%; placebo: 16,8%). La inmunoterapia fue segura sin efectos adversos significativos y los autores indican que se precisan estudios para confirmar o rechazar los esperanzadores resultados de estos pequeños estudios, posiblemente utilizando una inmunoterapia con mayor dosis de alérgenos y durante 3 años.

LA HIPÓTESIS DE LOS AUTORES ES QUE DOSIS ALTAS DE INMUNOTERAPIA SUBLINGUAL CON ÁCAROS Y DURANTE TIEMPO PROLONGADO de inicio a los 4-6 meses de vida en bebés **de riesgo** puede suprimir la sensibilización a alérgenos y el asma en la infancia.

Lo peor:

No se definen bien en qué pacientes se aplicaría la prevención primaria: en bebés entre 4 y 6 meses de vida, pero con los dos progenitores alérgicos solamente o también con sensibilización IgE específica (atopia) sin alergia.

Los autores han dirigido el artículo hacia la evidencia de la inmunoterapia sublingual frente a ácaros y han escogido este tipo de inmunoterapia para la prevención primaria. Parece ser que la inmunoterapia sublingual (que ha demostrado igual eficacia que la subcutánea) es más fácil de administrar en bebés y con menos efectos secundarios que la subcutánea.

Lo mejor:

Se muestra la evidencia de la inmunoterapia como modificadora de la historia natural de la alergia.

Se propone un avance importante para la prevención primaria del asma en la infancia. Somos los alergólogos los que debemos realizar los estudios que podrían evitar el desarrollo de sensibilización alérgica y asma en la infancia.

APLICABILIDAD CLÍNICA

La hipótesis de exposición dual a alérgenos explica que la exposición cutánea a alérgenos alimentarios en bebés con eczema puede inducir respuestas Th2 que dan lugar a alergia. La exposición temprana vía oral a cacahuete en la dieta suprime la respuesta Th2, mediante múltiples mecanismos, resultando en tolerancia. De manera similar, los alérgenos ambientales estimulan las respuestas Th2 vía nasal, bronquial y posiblemente vía cutánea. La alergia a los ácaros del polvo es un factor de riesgo importante para el desarrollo de asma. **Encontrar una manera de prevenir el asma sería un éxito colosal de la medicina moderna.** Este artículo plantea la oportunidad de la prevención primaria para las alergias alimentarias e inhaladas. Para ello se precisan estudios con mayor número de pacientes.

Anexo B. Lista de verificación para evaluar la calidad de las publicaciones científicas

	Sí	Dudoso	No
Título/Resumen			
¿Tiene interés el estudio?			
○ ¿Es el estudio relevante para la búsqueda?	SI		
○ ¿Es el tema actual y relevante?	SI		
○ ¿Son interesantes los resultados?	SI		
○ ¿Es el título original y sugerente?	SI		

Introducción			
¿Por qué se llevó a cabo el estudio?			
○ ¿Se plantea una hipótesis de partida?	SI		
○ ¿Se especifican y justifican los objetivos?			NO NO
○ ¿Hay publicados estudios previos similares?			

Material y Métodos

¿Cómo se llevó a cabo el estudio?

- ☐ ¿Se describe la población de estudio y los criterios de inclusión y exclusión?
- ☐ ¿Se describe el periodo de estudio y el lugar?
- ☐ ¿Tiene el mejor diseño posible para contestar la pregunta de investigación?
- ☐ ¿Se escribió un protocolo antes de empezar el estudio?
- ☐ ¿El estudio es aleatorizado? ¿Se describe el método de aleatorización?
- ☐ ¿Se ha utilizado método de ciego en el estudio?
- ☐ ¿Son los métodos de medida adecuados?
- ☐ ¿Hay información sobre la pérdida de datos?
- ☐ ¿Existe la aprobación del comité ético?
- ☐ ¿Se ha calculado el poder del estudio previamente?
- ☐ ¿Se describe el análisis estadístico?

SI

SI

NO
NO

NO

NO
NO

NO

NO
NO

NO

NO

NO
NO

Resultados

¿Qué ha encontrado el estudio?

- ☐ ¿Sirve el texto como guía rápida del contenido más relevante?
- ☐ ¿Complementan las tablas y figuras del texto?
- ☐ ¿Se describen los intervalos de confianza?
- ☐ ¿Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas?

SI

SI

NO
NO

Discusión/Conclusiones			
¿Cuál es la relevancia del estudio?			
○ ¿Se pueden generalizar los resultados?	SI		
○ ¿Qué novedad aporta a la práctica clínica?	SI		
○ ¿Cómo se añade el estudio al cuerpo de conocimiento del tema determinado?	SI		
○ ¿Qué conclusiones se extraen de los resultados?	SI		
○ ¿Los resultados conducirán al lector a reconsiderar o cambiar su comportamiento profesional?	SI		
○ ¿Los hallazgos sugieren futuras investigaciones?	SI		
○ ¿El estudio abre nuevas cuestiones no resueltas?	SI		
○ ¿Los resultados son acordes con aquellos hallados en investigaciones previas?	SI		

Artículo destacado Noviembre 2023

ITA, más de 100 años y un gran futuro

REVISOR: Dr. Juan José Liñana Santafé.

CENTRO DE TRABAJO: Hospital Universitario La Ribera. Alzira. Valencia.

REFERENCIA: Magdalena Zemelka-Wiacek, Ioana Agache, Cezmi A. Akdis, Mübeccel Akdis, Thomas B. Casale, Stephanie Dramburg, Karina Jahnz-Rózyk, Anna Kosowska, Paolo M. Matricardi, Oliver Pfaar, Mohamed H. Shamji, Marek Jutel. Hot topics in allergen immunotherapy, 2023: Current status and future perspective. Allergy. 2023 Nov 20. doi: 10.1111/all.15945. Epub ahead of print. PMID: 37984449.

Se trata de una revisión y puesta al día de los puntos más importantes en la inmunoterapia con alérgeno (AIT): estado actual y perspectivas futuras. Se describen las diferentes vías de administración de inmunoterapia (subcutánea, sublingual, oral, epicutánea e intralinfática), así como su duración, usos y seguridad, con referencias bibliográficas de las diferentes publicaciones.

Se revisan los mecanismos de acción de la AIT, los cambios inmunológicos y la inducción de tolerancia a los alérgenos mediante los cambios en las células T reguladoras, B reguladoras, mastocitos, basófilos y eosinófilos, y células linfoides innatas, así como los cambios ocurridos en la IgE alérgeno específica e IgG.

La medicina de precisión es esencial para el éxito de la AIT. Es necesario definir los fenotipos y endotipos para poder elegir mejor a los pacientes que puedan beneficiarse de la AIT. Tenemos nuevas herramientas para el diagnóstico y nuevos biomarcadores para una mejor selección de los pacientes y mejor distinción de aquellos potencialmente respondedores de los no respondedores.

El diagnóstico molecular nos permite discernir entre una verdadera sensibilización, co-sensibilización o reactividad cruzada, siendo útil para aquellos pacientes con test cutáneos positivos múltiples y una historia clínica no muy precisa, con lo que se puede facilitar la elección en la formulación de la AIT. Asimismo, la presencia de IgE específica a determinados alérgenos (Der p23, Phl p7), nos puede servir como un marcador de riesgo clínico para tomar la decisión de prescribir o no AIT.

Se describen los métodos para la investigación clínica: los ensayos clínicos randomizados, con grupo activo y grupo control y los estudio en vida real, que recogen información complementaria a los anteriores; con estos estudios se ha demostrado que la AIT es efectiva en la reducción de los síntomas alérgicos y esta mejoría se mantiene en el tiempo y en diferentes grupos de pacientes.

Se valora también la fármaco-economía de la AIT y la relación coste-beneficio. De acuerdo con las guías de práctica clínica de la EMA, la AIT se debe mantener durante 2-3 años para que los beneficios obtenidos se mantengan en el tiempo al finalizar dicho tratamiento.

Se revisan los avances en la fabricación y composición de la AIT. Disponemos en la actualidad de nuevas preparaciones, como los alérgenos recombinantes, los péptidos sintéticos (epítomos de células B y T), anticuerpos IgG contra alérgenos, nuevos adyuvantes (productos microbianos como el MPLA, partículas virus-like, nanopartículas), todo ello para mejorar la eficacia, seguridad y cumplimentación de la AIT. También se aborda el tema de la combinación de la AIT con fármacos biológicos como omalizumab, dupilumab y tezepelumab por su efecto sinérgico junto a la AIT para producir el cambio de fenotipo T2 a T1.

Finalmente se revisan los nuevos desafíos y caminos a seguir en el futuro: se necesita una medicina más personalizada y precisa para conseguir los mejores resultados y es crucial desarrollar nuevas formas de AIT que no solo sean más eficaces sino también más seguras para los pacientes, aunque los recursos limitados de los sistemas de salud representan un reto.

LO MEJOR del artículo es la puesta al día en el mecanismo de acción de la AIT.

LO PEOR es que no se define como se han elegido las diferentes publicaciones en cada campo que se aborda.

APLICABILIDAD CLÍNICA

Es una puesta al día en todo lo referente a la inmunoterapia con alérgenos, lo que sabemos hasta ahora y lo que deberíamos realizar para seguir mejorando este tratamiento tan propio de nuestra especialidad.

Anexo B. Lista de verificación para evaluar la calidad de las publicaciones científicas

	Sí	Dudoso	No
Título/Resumen			
¿Tiene interés el estudio?			
○ ¿Es el estudio relevante para la búsqueda?	x		
○ ¿Es el tema actual y relevante?	x		
○ ¿Son interesantes los resultados?	x		
○ ¿Es el título original y sugerente?			

Introducción

¿Por qué se llevó a cabo el estudio?

- ¿Se plantea una hipótesis de partida?
- ¿Se especifican y justifican los objetivos?
- ¿Hay publicados estudios previos similares?

x

x

x

Material y Métodos

¿Cómo se llevó a cabo el estudio?

- ☐ ¿Se describe la población de estudio y los criterios de inclusión y exclusión?
- ☐ ¿Se describe el periodo de estudio y el lugar?
- ☐ ¿Tiene el mejor diseño posible para contestar la pregunta de investigación?
- ☐ ¿Se escribió un protocolo antes de empezar el estudio?
- ☐ ¿El estudio es aleatorizado? ¿Se describe el método de aleatorización?
- ☐ ¿Se ha utilizado método de ciego en el estudio?
- ☐ ¿Son los métodos de medida adecuados?
- ☐ ¿Hay información sobre la pérdida de datos?
- ☐ ¿Existe la aprobación del comité ético?
- ☐ ¿Se ha calculado el poder del estudio previamente?
- ☐ ¿Se describe el análisis estadístico?

x

x

x

x

x

x

x

x

x

x

Resultados

¿Qué ha encontrado el estudio?

- ¿Sirve el texto como guía rápida del contenido más relevante?
- ¿Complementan las tablas y figuras del texto?
- ¿Se describen los intervalos de confianza?
- ¿Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas?

x

x

xx

Discusión/Conclusiones

¿Cuál es la relevancia del estudio?

- ¿Se pueden generalizar los resultados?
- ¿Qué novedad aporta a la práctica clínica?
- ¿Cómo se añade el estudio al cuerpo de conocimiento del tema determinado?
- ¿Qué conclusiones se extraen de los resultados?
- ¿Los resultados conducirán al lector a reconsiderar o cambiar su comportamiento profesional?
- ¿Los hallazgos sugieren futuras investigaciones?
- ¿El estudio abre nuevas cuestiones no resueltas?
- ¿Los resultados son acordes con aquellos hallados en investigaciones previas?

x

x

x

x

x

x

Artículo destacado Diciembre 2023

¡Lo más importante del año en alergia a alimentos!

REVISORA: Dr. Isabel Garcimartín.

CENTRO DE TRABAJO: Hospital Río Carrión, Palencia.

REFERENCIA: Bartha I, Almulhem N, Santos AF. Feast for thought: A comprehensive review of food allergy 2021-2023. J Allergy Clin Immunol. 2023 Dec 12;S0091-6749(23)02414-4. doi: 10.1016/j.jaci.2023.11.918. Epub ahead of print. PMID: 38101757.

La alergia a alimentos es un problema de salud global, afectando al 8% de los niños y al 10% de adultos, con gran impacto en la calidad de vida para el paciente y los familiares.

El artículo resume las nuevas evidencias publicadas entre 2021-2023 sobre epidemiología, genética, mecanismos inmunes, diagnóstico, tratamiento y prevención de la alergia a alimentos.

La prevalencia de alergia a alimentos, varía en el mundo y los patrones cambian, aumentando en los países en desarrollo y permanece estable en otros países como los del sur de Europa, donde la alergia a LTP (proteínas transportadoras de lípidos), es considerada como la primera causa de alergia a alimentos y anafilaxias fatales.

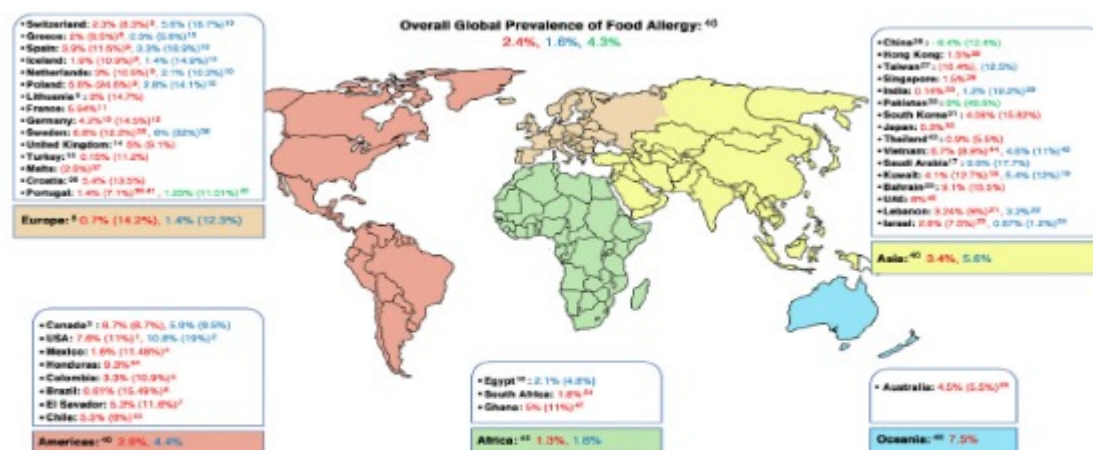


Figura 1. Prevalencia de alergia alimentaria en el mundo.

La alergia a alimentos está influida por factores genéticos (historia personal y familiar de atopia...) y existen ciertos polimorfismos HLA asociados con alergias a determinados alimentos (alergia a cacahuete con H-DQA1*01:02).

En cuanto a los mecanismos inmunes implicados en la alergia a alimentos (FA) se ha visto la que las respuestas específicas de células T se han asociado con mayor sensibilidad alérgica y respuesta clínica a inmunoterapia oral.

Así mismo, se ha comprobado que, a pesar de pertenecer a poblaciones diferentes (Ej. UK y US) los epítomos de IgE lineales y conformacionales inmunodominantes se encuentran localizados en un solo segmento de Arah2.

La respuesta de los basófilos a los alérgenos refleja el fenotipo clínico y la combinación de las características funcionales de las IgE específicas (especificidad, actividad específica, diversidad y afinidad).

La EAACI, ha publicado una nueva guía para el diagnóstico de alergia a alimentos mediada por IgE con gran utilidad clínica.

Los estudios de tolerancia oral con alimentos siguen siendo el gold estándar para el diagnóstico de FA, recomendando los estudios doble ciego controlado con placebo para los estudios de investigación y las provocaciones orales abiertas para la práctica clínica habitual.

Las técnicas in vitro están demostrando utilidad en el diagnóstico y valoración del riesgo de reacciones. Destaca el test de activación de basófilos (BAT) y los péptidos específicos de IgE (indicadores de la reactividad cruzada entre los alimentos). El BAT, se está convirtiendo en el mejor biomarcador para identificar reacciones severas durante los estudios de tolerancia oral en estudios de alergia al huevo.

Se han validado nuevos scores (**Food Allergy Severity Score**, **DE**inition of **Food Allergy Severity**) para la medida de la severidad de reacciones alérgicas provocadas por FA.

La inmunoterapia oral, sublingual (SLIT) y epicutánea está siendo empleada cada vez más en la práctica clínica, demostrando su eficacia en niños preescolares con alergia a cacahuete.

Se ha desarrollado un nuevo tipo que actúa en la mucosa oral (con mayor número de células de Langerhans) que está demostrando una eficacia mayor que SLIT puesto que se logra el depósito de mayor cantidad de alérgeno.

El uso de fármacos biológicos (Omalizumab y Dupilumab), demuestra eficacia en el manejo y tratamiento de FA solos o combinados con ITA. Los agentes modificadores del microbioma (prebióticos, probióticos,...) constituyen una alternativa para el tratamiento de FA.

Los avances en el diagnóstico han motivado la transición de la evitación de los alérgenos a realizar un tratamiento activo basado en intervenciones precoces en la piel afectada por dermatitis atópica y la introducción temprana de los alimentos alérgicos en la dieta. Sin embargo las intervenciones durante el embarazo y lactancia tienen resultados más controvertidos.

El consumo de vegetales y yogur se ha asociado a la prevención de enfermedades alérgicas pero no de FA. La aplicación de emolientes en la piel de los niños, no previene y además puede aumentar el riesgo de FA.

Existe cierta controversia con la introducción precoz del cacahuete en la dieta, puesto que no produce disminución significativa en la prevalencia (se plantean cuestiones como la dosis, tiempos, frecuencia de la administración, influencias culturales...)

Una mejor comprensión de los cambios epidemiológicos y genéticos en la alergia alimentaria puede ayudar a diseñar intervenciones diagnósticas y terapéuticas. Es de esperar que los ensayos clínicos en curso nos lleven a diagnósticos más precisos y a una actividad más activa manejo de la alergia a alimentos.

En general, estas intervenciones terapéuticas y, en particular, las medidas preventivas, pueden reducir la prevalencia de la alergia a alimentos, mejorando la calidad de vida de los pacientes y sus familias.