



Allergologia et immunopathologia

www.elsevier.es/ai



SESIÓN ESPECIAL: CIEN AÑOS DE INMUNOTERAPIA
(MODERADORA: ANA MARTÍNEZ-CAÑAVATE BURGOS)

Duración óptima y eficacia de la inmunoterapia en alergia respiratoria: dónde estamos

A.I. Tabar, E. Arroabarren y S. Echechipía

Servicio de Alergología, Complejo Hospitalario de Navarra, España

La inmunoterapia específica (SIT) es considerada, a día de hoy, como un tratamiento efectivo, capaz de reducir de una forma eficiente tanto los síntomas como la necesidad de tratamiento farmacológico en pacientes con alergia respiratoria (rinitis y asma) causada por alérgenos inhalados como el polen y los ácaros del polvo^{1,2}.

Sin embargo, y a pesar de las pruebas respecto a su eficacia (18 metaanálisis que evalúan la eficacia de la ITE en sus distintas indicaciones, rutas de administración e incluso en función del alérgeno implicado, 4 de los cuales evalúan la eficacia de la ITSC en el manejo del asma), algunos aspectos todavía, y 100 años después de su primera aplicación, siguen sin resolverse:

- ¿Disminuye la inmunoterapia la necesidad de medicación de base? Es decir, ¿podemos considerarla un “ahorrador” de corticosteroides o, lo que es lo mismo, es realmente un tratamiento antiinflamatorio?
- ¿Cuál ha de ser la duración adecuada? Y ¿por qué?
- ¿Cuánto tiempo mantiene su eficacia?
- ¿Es real su capacidad preventiva?

A lo largo de esta charla vamos a intentar resolver al menos las dos primeras cuestiones.

Con el objetivo de investigar la eficacia de la inmunoterapia frente a ácaros con una preparación hipoalergénica (alergoide) como agente ahorrador de corticoides en los niños con asma alérgica, 65 niños (niveles de tratamiento II y III de GINA, 6-17 años de edad), y tras alcanzar un buen control de la enfermedad, se asignaron aleatoriamente a un brazo de tratamiento: SCIT y propionato de fluticasona (FP) o la terapia de FP sólo durante 2 años.

Los niños tratados con SCIT + FP fueron capaces de reducir significativamente la dosis de FP ($p < 0,05$) en comparación con el grupo tratado sólo con FP. La dosis media diaria en el grupo de inmunoterapia disminuyó de 330,3 mg

en el período de referencia para 151,5 mg después de 2 años de tratamiento, mientras que en el grupo control la dosis se redujo de 290,6 mg a 206,3 mg.

Este nuevo estudio realizado por Zielen et al³ alienta a los que creen (o quisieran creer) que el efecto ahorrador de corticosteroides puede ser considerado legítimamente como un beneficio que se espera de la inmunoterapia.

La mayoría de la controversia clínica sobre este beneficio terapéutico gira en torno a los resultados de múltiples estudios mal diseñados y con resultados discutibles. Por el contrario, este efecto ahorrador de la ITE se visualiza en unos pocos estudios bien contruidos y resulta de una importancia clínica incuestionable⁴⁻⁸.

La duración del tratamiento no ha sido establecida todavía y se decide caso por caso, es decir, para tomar la decisión de cuándo finalizar el tratamiento nos basamos en decisiones individuales⁹.

Disponer de un estudio específico en este sentido, capaz de establecer con un diseño adecuado la duración óptima de la inmunoterapia específica con neumoalérgenos, tendría implicaciones clínicas inmediatas. Esta información podría influir no sólo en el cumplimiento del tratamiento, sino también en los costes que de él se derivan.

Con el objetivo de evaluar las diferencias en la eficacia clínica de la ITE, entre los límites de duración recomendados actualmente (3-5 años) diseñamos un estudio a 5 años, prospectivo, con asignación aleatoria de una duración de tratamiento de 3 o 5 años.

Tras una primera fase en la que se cerró la pauta de inicio y se demostró la eficacia del tratamiento y su consecución más rápida en el grupo de pauta cluster¹⁰, los pacientes fueron aleatorizados para recibir 3 o 5 años de tratamiento (fig. 1).

De los 239 pacientes con alergia respiratoria causada por *D. pteronyssinus* incluidos inicialmente, 142 completaron 3 años de SIT con buen cumplimiento.

La muestra incluye 71 niños (rinitis: 7; asma: 17; rinitis y asma: 47) (edad mediana: 5 años), 40 tratados con ITE durante 5 años (grupo IT5) y 31 (IT3) durante 3 años (fig. 2).

La eficacia de la ITE después de 3 (T3) y 5 años (T5) se evaluó mediante el uso de scores clínicos combinados de síntomas y medicación y pruebas de función pulmonar en los pacientes con asma, escala visual analógica (EVA), cuestionarios de calidad de vida para rinitis (RQLQ) y asma (AQLQ), pruebas cutáneas y determinación de inmunoglobulinas séricas.

Resultados

En T3 (al cumplir 3 años de tratamiento), se observaron reducciones significativas en los scores combinados para rinitis (44% en IT3 y 50% en IT5; $p < 0,001$) y asma (80,9% en IT3 y 70,9% en IT5; $p < 0,001$), cambios en la VAS ($p < 0,001$ en ambos) y en los cuestionarios de calidad de vida RQLQ ($p < 0,001$ en ambos) y AQLQ ($p < 0,001$ en ambos).

En T5, el beneficio clínico se mantuvo en ambos grupos y los pacientes con 5 años de tratamiento (IT5) presentaron

disminuciones adicionales (19%; $p = 0,019$) en las puntuaciones de la rinitis (figs. 3 y 4).

Entre todos los pacientes del estudio que recibieron SIT, el 70% permaneció libre de asma después de la SIT, incluso aquellos que dejaron la SIT después de 3 años.

En Tf (al final de los 5 años), los valores de IgG4 específica fueron menores en los pacientes que realizaron el tratamiento 3 años solamente (IT3) ($p = 0,03$) sin detectar diferencias en IT5¹¹.

La evaluación efectuada en la *población pediátrica* todavía fue mejor. Tras 3 años de inmunoterapia, se constata una reducción significativa en el score global de rinitis del 44% en el grupo IT3 ($p = 0,002$) y del 50% en el grupo IT5 ($p < 0,001$). En la valoración del asma, ambos grupos presentaron reducciones del 100% en las puntuaciones de síntomas (IT3: $p = 0,001$; IT5: $p = 0,001$), medicación (IT3: $p = 0,001$; IT5: $p = 0,001$) y puntuaciones globales (IT3: $p = 0,001$; IT5: $p = 0,002$). Además, se detectaron diferencias significativas en las puntuaciones de EVA (IT3: reducción del 70%; $p = 0,001$; IT5: reducción del 62,5%; $p = 0,001$); al 5.º año, el grupo IT5 presentó una reducción adicional del 40% en el score global de rinitis ($p = 0,012$), sin detectarse modificaciones en el resto de variables en ambos grupos. No se observaron diferencias en la severidad de rinitis ($p = 0,055$), gravedad del asma ($p = 0,948$), ni en la puntuación de EVA ($p = 0,519$) en la comparación intergrupo (*datos no publicados*).

Los autores encontraron, por tanto, que después de sólo 3 años de SIT, los pacientes mostraron una mejoría en los

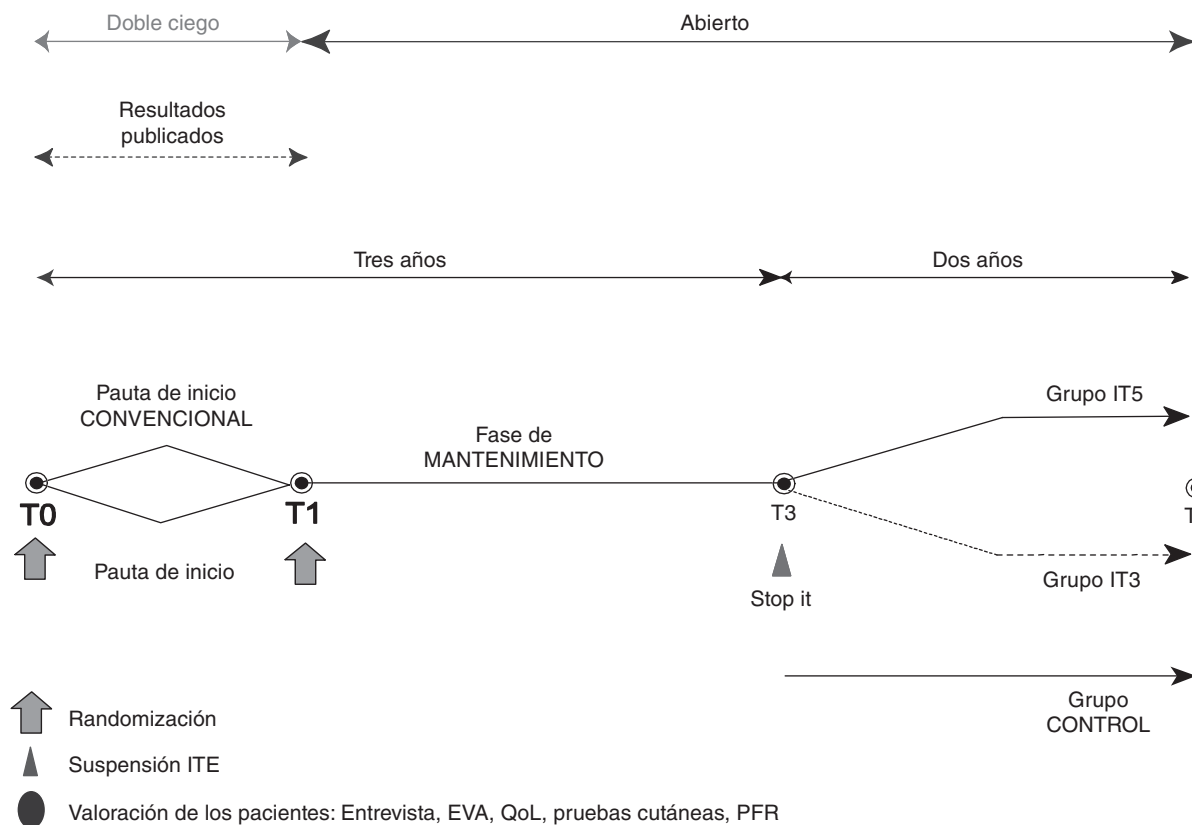


Figura 1.

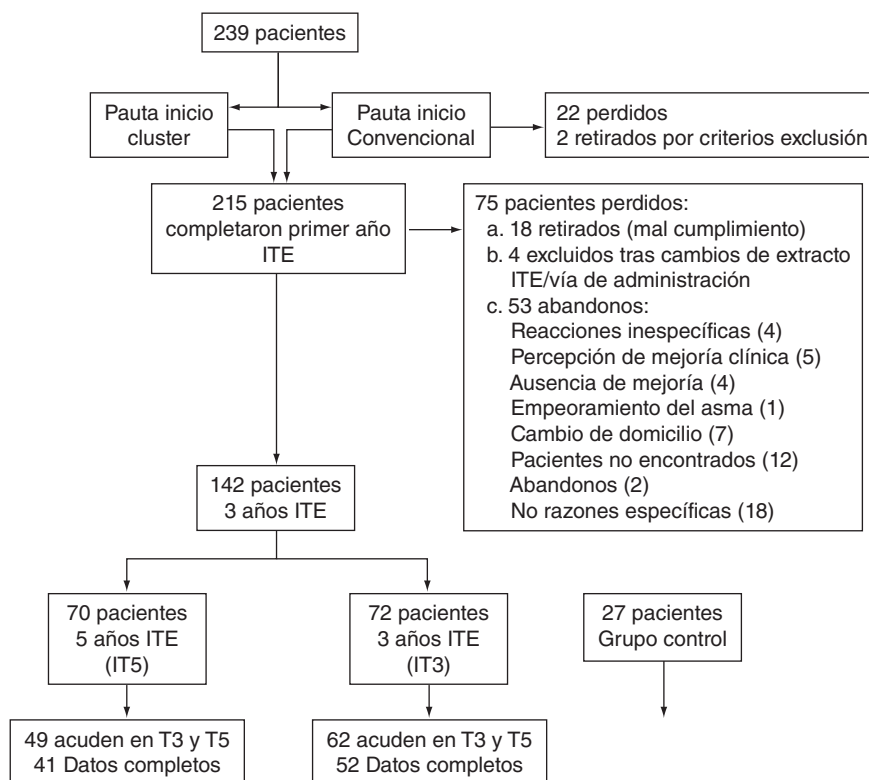


Figura 2.

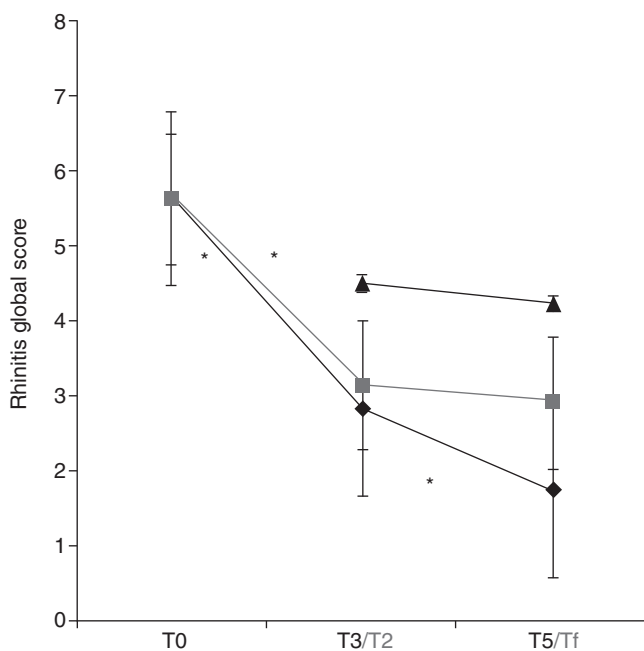


Figura 3.

síntomas de la rinitis y el asma, y que el beneficio continuaba en los años siguientes.

Los pacientes que recibieron la TIE por un período de 5 años tuvieron una disminución adicional de los síntomas de la rinitis.

Estos hallazgos hacen pensar que 3 años es un período de duración óptima de la ITE en el tratamiento de la alergia a

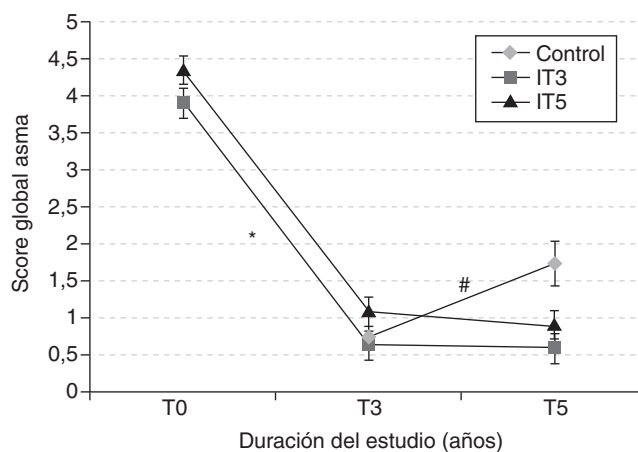


Figura 4.

los ácaros del polvo doméstico y que los beneficios clínicos de la TIE continúan al menos hasta 2 años después de su interrupción.

Los estudios futuros deben incluir períodos más largos de observación para determinar si un curso de 5 años de la TIE daría lugar a una eficacia tanto o más prolongada.

Por tanto, estamos en condiciones de responder a ambas cuestiones: 100 años después podemos considerar a la inmunoterapia como un tratamiento “ahorrador” de corticosteroides y sabemos que 3 años es una duración adecuada para tratar niños con alergia respiratoria y que añadir 2 años más conlleva un beneficio adicional en el tratamiento de la rinitis.

Bibliografía

1. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4):CD001186.
2. Calderón MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(1):CD001936.
3. Zielen S, Kardos P, Madonini E. Steroid-sparing effects with allergen-specific immunotherapy in children with asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:942-9.
4. Adkinson NF, Eggleston PA, Eney D, Goldstein EO, Schuberth KC, Bacon JR, et al. A controlled trial of immunotherapy for asthma in allergic children. *N Engl J Med*. 1997;336:324-31.
5. Blumberg G, Groes L, Haugaard L, Dahl R. Steroid-sparing effect of subcutaneous SQ-standardized specific immunotherapy in moderate and severe house dust mite allergic asthmatics. *Allergy* 2006;61:843-8.
6. Maestrelli P, Zanolla L, Pozzan M, Fabbri LM, on behalf of the Regione Veneto Study Group. Effect of specific immunotherapy added to pharmacologic treatment and allergen avoidance in asthmatic patients allergic to house dust mite. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:643-9.
7. Pham-Thi N, Scheinmann P, Fadel R, Combegias A, Andre C, and the Study Group. Assessment of sublingual immunotherapy efficacy in children with house dust mite induced allergic asthma optimally controlled by pharmacologic treatment and miteavoidance measures. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007;18:47-57.
8. Ozdemir C, Yazi D, Gocmen I, Yesil O, Aydrogan M, Semic-Jusufagic A, et al. Efficacy of long-term sublingual immunotherapy as an adjunct to pharmacotherapy in house dust mite-allergic children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007;18:508-15.
9. Cox L, Cohn JR. Duration of allergen immunotherapy in respiratory allergy: when is enough, enough? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;98:416-26.
10. Tabar AI, Echechipia S, Garcia BE, Olaguibel JM, Lizaso MT, Gomez B, et al. Double-blind comparative study of cluster and conventional immunotherapy schedules with *Dermatophagoides pteronyssinus*. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:109-18.
11. Tabar AI, Arroabarren E, Echechipia S, García BE, Martín S, Álvarez-Puebla MJ. Three years of specific immunotherapy may be sufficient in house dust mite respiratory allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:57-63, 63.e1-3.