



Este sitio web es posible gracias a una beca educativa irrestricta de



## Duración de la Inmunoterapia con Alérgenos en Alergia Respiratoria: ¿Cuándo es suficiente?

Linda Cox y John R. Cohn. Ann Allergy Asthma Immunol 2007; 98:416-426



### Journal Club del COMEDIA (20/07/2007)

**Objetivos:** Investigar la duración de la inmunoterapia subcutánea efectiva (ITSC) reportada en la literatura publicada y determinar si existe algún biomarcador específico o predictor clínico que pueda identificar a los pacientes que quedan en remisión por largo tiempo después de terminar el tratamiento.

**Fuente de datos:** Fueron seleccionados artículos de la fuente de datos de Pub Med de 1976 al 2006 con los términos de búsqueda inmunoterapia e inmunoterapia alérgica en combinación con veneno, rinitis alérgica, asma, mecanismo, eficacia y duración así como también artículos conocidos por los autores y referencias en artículos de revisión

**Selección de estudio:** Los artículos fueron seleccionados si la evaluación de eficacia de la enfermedad alérgica primaria tratada después de terminar el tratamiento de la ITSC fue estimada como uno de los objetivos del estudio.

**Resultados:** El índice de recaída después de terminar el tratamiento de la ITSC fue de 0 a 55% de los pacientes en estudios revisados en este artículo. La duración de la inmunoterapia alérgica específica y del tipo del alérgeno (perenne o estacional) puede ser variable que afecta la duración de la remisión clínica después del término de la inmunoterapia. Un estudio encontró la duración de ITSC eficaz después del término dependiente de la duración del tratamiento y la correlación con la disminución en la reactividad de las pruebas cutáneas.

**Conclusión:** Hasta que pruebas específicas o marcadores clínicos sean identificados que claramente distingan entre pacientes que recaerán de aquellos que tendrán una remisión clínica larga después de terminar la inmunoterapia efectiva alérgica específica, la decisión de continuar o detener la inmunoterapia debe ser individualizada.

### INTRODUCCIÓN

Múltiples estudios controlados han demostrado la eficacia de la inmunoterapia alérgica específica (ITE) en el tratamiento de la rinitis alérgica, asma e hipersensibilidad a venenos. La inmunoterapia alérgica puede ser única en que es un tratamiento para la enfermedad y una intervención que puede potencialmente modificar la enfermedad alérgica y producir remisión clínica de largo tiempo. Además, puede prevenir la progresión de la enfermedad alérgica y el desarrollo de sensibilizaciones a nuevos alérgenos. En años recientes, los avances considerables han ocurrido en el avance en el conocimiento de cambios inmunológicos asociados con inmunoterapia efectiva, pero los mecanismos responsables que producen la eficacia clínica de larga evolución no son conocidos. No han sido desarrollados parámetros bien definidos para determinar cuales pacientes alérgicos quedaran en remisión clínica después de terminar la inmunoterapia subcutánea (ITSC). La ITSC exitosa puede ser costo-eficiente porque al reducir la severidad de los síntomas, resulta en un menor gasto médico (por ejemplo, visitas a la consulta sin cita o visitas al departamento de urgencias) y disminución de los requerimientos de medicamentos. La eficacia en el costo de la ITSC comparada con el manejo farmacológico solo, puede ser particularmente evidente durante la

IMPRIMIR

ENVIAR POR EMAIL

AGREGAR A MIS FAVORITOS

### ARTICULOS MEJOR VOTADOS DE Journal Club del COMEDIA

- Mejoría de la urticaria idiopática crónica con L-tiroxina (96 votos buenos)  
Tejido Adiposo, Adipocinas e Inflamación. (68 votos buenos)
- Evaluación clínica y de laboratorio de las deficiencias del complemento (57 votos buenos)

### OTROS ARTICULOS CON LAS MISMAS PALABRAS CLAVE

- Carta de los niños asmáticos - A children's asthma charter (17/05/2010)
- LXIV Congreso Nacional de Inmunología Clínica y Alergia (16/05/2010)
- Reclaman diagnósticos más eficaces frente a las alergias a alimentos (13/05/2010)
- Guía para la determinación de IgE específica para los alimentos (05/05/2010)
- El Hospital Clínic de Barcelona acogió el 1er curso de actualización en alergia alimentaria (20/04/2010)
- Alergia a los Medicamentos (19/04/2010)
- El estrés durante el embarazo puede propiciar asma y alergia en los hijos (24/03/2010)
- Llega el otoño y empeoran las alergias en el hemisferio sur (24/03/2010)
- Una doctora navarra lidera una investigación sobre la alergia al cacahuete (mani) (22/03/2010)
- El cambio climático podría extender la temporada primaveral de alergia (01/03/2010)
- Muchos niños son alérgicos a los alimentos, ¿se pueden curar? (26/02/2010)

fase de mantenimiento. Además, la inmunoterapia puede también proveer eficacia clínica prolongada después de terminado el tratamiento, mientras que este beneficio no se observa con el tratamiento farmacológico.

A pesar de los evidentes beneficios de la ITSC, los riesgos, molestias y costos, pueden ser disuasivos, lo cual se observa por el hecho de que solo unos pocos pacientes alérgicos se subscriben en este tratamiento. La molestia es primariamente debida al tiempo que concierne recibir este tratamiento (por ejemplo, viajes del paciente, periodo de espera), debido a que es recomendado que la ITSC sea administrada en el consultorio o clínica médica. Los riesgos inherentes de la ITE son reacciones sistémicas como rinitis leve o urticaria. Las reacciones severas y fatales de la ITSC son raras. La inconveniencia es la razón más frecuentemente citada para dejar el tratamiento y aproximadamente el 50% de los pacientes lo hacen antes de que su alergólogo lo indique. Las molestias son más grandes durante la fase de inicio, la cual requiere múltiples visitas semanalmente. Una de las preocupaciones potenciales que los pacientes pueden tener después de haber dejado la ITSC es repetir la fase de incremento si ellos recaen.

A pesar de que la ITSC tiene importantes implicaciones, pocos estudios han sido diseñados específicamente para preguntarse cuando terminar la inmunoterapia alérgica efectiva. Estudios disponibles, que incluyen este tema, son generalmente pequeños y cubren un amplio rango de pacientes de diferentes edades y severidad de la enfermedad, lo que hace más difíciles las conclusiones. El objetivo primario de este artículo de revisión es examinar la literatura publicada para la ITSC para determinar si existen biomarcadores relevantes o predichos clínicos para identificar cuales pacientes permanecerán en remisión clínica por largo tiempo después de terminar la ITSC efectiva. Un objetivo adicional de esta revisión es extender la información acerca del rango de duración de la eficacia clínica y la incidencia de recaída después del término de la inmunoterapia en la literatura publicada. Los estudios fueron seleccionados de la búsqueda de literatura de la base de datos PubMed desde 1976 a 2006 con los términos de búsqueda, inmunoterapia e inmunoterapia alérgica en combinación con veneno, rinitis alérgica, asma, mecanismo, eficacia y duración, así como artículos bien conocidos por los autores y referencias en los artículos de revisión.

Los estudios de inmunoterapia fueron seleccionados si la evaluación de la eficacia clínica de la enfermedad primaria tratada después del término de la inmunoterapia fue tomada como uno de los objetivos primarios del estudio en las secciones de resumen y métodos. Los estudios de inmunoterapia con veneno (ITV) fueron incluidos para proveer algunas perspectivas en la duración de eficacia debido a la investigación tan extensa que se ha hecho en esta área. Los diseños de los estudios seleccionados incluyeron doble-ciego, placebo-controlado, randomizados controlados y de observación abiertos, y el tiempo de puntos examinados fue de 1 a 12 años después del término de la inmunoterapia.

#### LECCIONES APRENDIDAS DE ITV

La duración de la ITE efectiva ha sido probablemente más extensamente estudiada en la hipersensibilidad a himenópteros. (La tabla 1 contiene un resumen de los estudios ITV que evalúan duración de eficacia). Los estudios con seguimiento a largo plazo sugieren que a 5 años de tratamiento con inmunoterapia para hipersensibilidad a himenópteros puede ser suficiente para la mayoría de los individuos alérgicos. Sin embargo, han sido reportados índices de recaída tan altos como del 15% de los pacientes en un periodo de 10 años después de terminada la ITV. En un estudio de seguimiento a 10 años de pacientes que descontinuaron la ITV, 16 (14%) de 113 pacientes que habían sido tratados con ITV por 5 años o más experimentaron reacciones sistémicas a la picadura, 4 de las cuales fueron clasificadas como severas. La frecuencia de reacciones sistémicas a la picadura fue de 10.7% de pacientes en los primeros 4 años después de haber descontinuado la ITV y 10% de pacientes más de 5 años después de haber descontinuado la ITV. En un estudio reciente por el mismo grupo, la mitad de los pacientes que experimentaron reacciones sistémicas a la picadura después de descontinuada la ITV tuvieron reacciones sistémicas durante el tratamiento con la ITV. Interesantemente, la respuesta de las pruebas cutáneas fue negativa en 8 pacientes que experimentaron una reacción sistémica a la picadura, aunque virtualmente todos ellos tuvieron IgE veneno específica detectable

Nuevo tratamiento que podría curar la alergia al cacahuate (mani) (24/02/2010)

El Estudio Pasture - Petra Ina Pfefferle et al. JACI 2010; 125: 108-15 (24/02/2010)

Enfermedad gastrointestinal eosinofílica y alergia al maní (23/02/2010)

Tratamiento de la congestión nasal en enfermedades de la vía aérea superior (23/02/2010)

Exposición alimentaria temprana y prácticas de alimentación (22/02/2010)

Pieles sensibles (04/02/2010)

Nuevo papel de los mastocitos en la defensa contra patógenos y en la enfermedad alérgica (03/02/2010)

Nuevo papel de los mastocitos en la defensa contra patógenos y en la enfermedad alérgica (03/02/2010)

Neiker investiga para conseguir alternativas al látex natural de Asia (02/02/2010)

#### INMUNOTERAPIA ALERGIA RESPIRATORIA

DNI

PAIS

Argentina

CLAVE

#### ARTICULOS MAS RECIENTES DE Journal Club del COMPEDIA

Rinitis alérgica local: una nueva entidad, caracterización y nuevos estudios (17/05/2010)

El rol de las neurotrofinas en la fisiopatología de la rinitis alérgica (10/05/2010)

Efecto de la inflamación mínima persistente en la mucosa nasal en rinitis alérgica experimental (07/05/2010)

#### ARTICULOS MAS LEIDOS DE Journal Club del COMPEDIA

Factor Reumatoide y Autoanticuerpos anti-CCP en Artritis Reumatoide: Una Revisión (01/12/2008)

Farmacocinética y farmacodinamia de los glucocorticoides inhalados (25/03/2009)

Dermatitis Atópica y Dermatitis por Contacto en el Departamento de Emergencias (12/10/2007)

con niveles del rango de 1 a 30 ng/ml. Todas las reacciones sistémicas a la picadura fueron similares en severidad a las reacciones pre-ITV en el mismo paciente. No fueron observadas diferencias aparentes en reacciones sistémicas a la picadura entre los pacientes tratados por 3 a 5 años en este estudio, pero los autores concluyeron que por el número pequeño de pacientes en el grupo de 3 años de tratamiento no fue posible realizar una conclusión acerca del riesgo de discontinuar el tratamiento a los 3 años. No se encontró relación entre la duración de la ITV y el riesgo de recaída en un estudio de 75 pacientes sensibles a la picadura de avispa tratados por una duración media de 40 meses (rango de 7-120 meses) en los 3 años subsecuentes después de haber discontinuado el tratamiento de la ITV. Fueron observadas recaídas en 6 pacientes, 2 de las cuales fueron clasificadas como reacciones anafilácticas severas. No se observaron recaídas entre pacientes sin IgE veneno específica detectable. Otro estudio encontró que los pacientes que habían experimentado reacciones re-picadura después de discontinuar la ITV recibieron ITV por una significativamente corta duración (43.45 meses) que aquellas con protección continua (54.65 meses) ( $P < .01$ ).

Estos estudios sugieren que la eficacia persistente no puede ser predecida basada en los cambios en la reactividad de las pruebas cutáneas. Las reacciones sistémicas durante la ITV y la detección de IgE veneno específica, aun en la presencia de resultado de pruebas cutáneas negativas, fueron 2 características que se identificaron en el grupo de pacientes que recayeron después de discontinuada la ITV. Características clínicas que fueron asociadas con una posibilidad más alta de recaída fueron una historia de reacción severa a la picadura, una reacción sistémica durante la ITV (a la picadura o a la inyección del veneno), alergia al veneno de la abeja y tratamiento con duración menor de 5 años. Sin embargo, las reacciones sistémicas a la picadura después de discontinuada la ITV fueron generalmente moderadas que las reacciones pre-tratamiento y fueron raramente severas.

#### INMUNOTERAPIA PARA ALÉRGENOS INHALADOS

Un número limitado de estudios han sido específicamente diseñados para evaluar la duración de la inmunoterapia para alérgenos inhalados eficaz después de discontinuado el tratamiento. Los 8 estudios (9 artículos) identificados que incluyeron esto como uno de los objetivos de estudio son discutidos en el resto de esta revisión. Los estudios que fueron diseñados para evaluar la habilidad de la ITSC para prevenir la progresión de la enfermedad alérgica (por ejemplo, el desarrollo de asma o la sensibilización a nuevos alérgenos) no fueron consideradas en esta revisión, a menos que la eficacia persistente fuera también uno de los objetivos.

#### ALÉRGENOS PERENNES

##### Ácaro del polvo

La duración de la inmunoterapia eficaz para alérgenos inhalados no ha sido extensamente estudiada. Algunos estudios han sugerido que la duración del tratamiento de 3 a 5 años es suficiente para inmunoterapia para alérgenos inhalados, pero otros han reportado un índice de recaída significativa dentro de los 3 años después de discontinuada la ITSC.

La mayoría de los estudios que ha evaluado la duración de la ITSC eficaz han sido en pacientes con alergias a los pólenes estacionales (la tabla 2 contiene un resumen de los estudios con inmunoterapia para inhalados). Un estudio prospectivo controlado diseñado para estudiar el índice de recaída de la inmunoterapia en 40 pacientes asmáticos alérgicos a los ácaros del polvo con seguimiento a 3 años después de discontinuada la inmunoterapia con extracto estandarizado de ácaros (*Dermatophagoides pteronyssinus*) con una dosis de mantenimiento de 3,000 BU (4 $\mu$ g de Der p 1) para adultos y 1,500 BU (2 $\mu$ g de Der p 1) para niños menores de 10 años. La duración del tratamiento fue de 12 a 96 meses. Al final del tratamiento de la ITSC los pacientes estaban libres de síntomas, tenían resultado de las pruebas de función pulmonar en el rango normal, y no requirieron tratamiento farmacológico con algún otro medicamento que el  $\beta$ -agonista por razón necesaria. La recaída fue definida como la recurrencia de síntomas de asma y/o de rinitis alérgica y/o alteración de la prueba de función pulmonar. Las pruebas cutáneas por prick tituladas para *D pteronyssinus* fueron realizadas al inicio y al final del tratamiento con

inmunoterapia, y el puntaje de los medicamento para sintomatología fue obtenido cada 6 meses.

Cincuenta y cinco por ciento de los pacientes recayeron. Cincuenta por ciento recayó en los primeros 18 meses y posteriormente un 10% adicional en los próximos 36 meses después del cese del tratamiento con inmunoterapia. Hubo una relación significativa con la duración de la ITSC y el índice de recaída, con 62% del grupo tratado por menos de 35 meses comparado con 48% de los pacientes tratados por más de 36 meses ( $P < .04$ ). En adición a la duración, la reducción en la reactividad de las pruebas cutáneas parece ser un predicho para aquellos que no recaen. La mayoría de los pacientes que no recayeron tuvieron disminución de la respuesta a las pruebas cutáneas, mientras que la mayoría de los que recayeron no tuvieron cambio en la reactividad de las pruebas cutáneas al acaro del polvo ( $P < .003$ ).

#### Perro y Gato

Otro estudio diseñado para evaluar la duración de la eficacia del curso de 3 años con inmunoterapia con alérgenos perennes, perro y gato, encontró un incremento significativo en la sensibilidad bronquial inducida por alérgenos 5 años después de completar un curso de ITSC comparado con retos bronquiales con alérgeno al termino de ITSC.

En este estudio, 32 pacientes con asma inducida por perro y gato quienes habían sido tratados con 3 años de ITSC, fueron contactados 5 años después de haber terminado el tratamiento. Treinta pacientes (12 adultos y 18 niños) fueron estudiados por cuestionario. Diecisiete de 19 pacientes (13/21 de los pacientes en el grupo de ITSC con gato y 6/11 pacientes en el grupo de ITSC con perro) quienes se sometieron a pruebas de reto bronquial, tuvieron un incremento de la reactividad comparado con las realizadas al término de la IT ( $P = .01$ ). El resultado de los retos bronquiales no fue significativamente diferente al previo de la ITSC. En el grupo de la inmunoterapia para gato, todos, excepto 1 paciente, tuvieron una disminución en la concentración de la dosis de provocación que causó una caída en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo de 20% (PC20) de una media de 1.6 equivalentes de histamina por prick (HEP) al final de la ITSC a HEP en la evaluación del seguimiento ( $P < .001$ ).

#### ALÉRGENOS ESTACIONALES

##### Polen de Pastos

En contraste con los alérgenos perennes, muchos estudios han evaluado la duración de eficacia en pacientes con alergia al polen. La eficacia clínica prolongada fue demostrada en un estudio doble-ciego, placebo-controlado de pacientes con rinitis alérgica severa a polen de pastos que habían sido tratados por 3 a 4 años con ITSC. Hubo un cambio a placebo en la mitad del grupo (16 pacientes) después de 3 a 4 años de ITSC, y los parámetros de eficacia fueron monitorizados durante los siguientes 3 años. Los parámetros medidos incluyeron puntaje de síntomas y medicación, y medidas objetivas como reto conjuntival, respuesta inmediata y tardía de las pruebas cutáneas a alérgenos y biopsia cutánea tomada 24 horas después del reto con alérgenos intradérmico para examinar la expresión de las citocinas de las células T (Th2 e interleucina 4).

De los 40 pacientes originales, 32 pacientes fueron tratados por 3 a 4 años. De este grupo, 16 continuaron inmunoterapia y 16 recibieron inyecciones con placebo durante los siguientes 3 años. No se encontraron diferencias significativas en los puntajes de síntomas y medicación entre el grupo que continuó o discontinuó la inmunoterapia después de 3 años de seguimiento. Sin embargo, al examinar las áreas debajo de la curva para el puntaje de síntomas mostró que la parte de arriba del rango fue más alta virtualmente en cada síntoma medido en el grupo placebo (al termino del tratamiento), lo que sugiere variabilidad dentro de los grupos que favoreció a los pacientes con incremento de los síntomas y fue más comúnmente encontrado en el grupo que terminó el tratamiento.

En otro estudio, fue evaluada la eficacia de la duración clínica a través de un estudio de 108 pacientes con rinoconjuntivitis estacional, quienes habían sido tratados con extracto de polen de Lolium o pastos por 3 a 4

años. El cuestionario fue diseñado para evaluar el curso clínico después de descontinuada la IT, con puntajes de síntomas y medicación. Ocurrió un aumento progresivo en el número de pacientes que empeoraron sus síntomas durante los 4 años. En el año 1, 105 de 108 pacientes no tuvieron cambio y 3 (2.7%) de 108 tuvieron incremento de los síntomas. En el año 2, 90 de 108 pacientes no tuvieron cambio, y 18 (16%) tuvieron incremento de los síntomas. En el año 3, 75 de 108 no tuvieron cambio, y 33 (30%) de 108 tuvieron incremento de los síntomas. En el año 4, un subgrupo de 67 pacientes que había suspendido la IT 4 años antes: 45 (67.2%) de 67 tuvieron buen control y 22 (32.8%) de 67 incrementaron los síntomas.

Este estudio demostró el índice de recaída después de la terminada la IT efectiva es de aproximadamente 30% dentro de los primeros 3 años. El riesgo de recaída después de más de 3 años de descontinuada fue pequeño.

Un estudio abierto controlado evaluó la duración de la eficacia de un curso de 3 años de IT con polen de pastos. Veintiocho niños con rinoconjuntivitis alérgica, con o sin asma estacional fueron tratados con inmunoterapia con polen de pastos (n=14) o tratamiento farmacológico (n=14), si ellos no aceptaban la ITSC. Trece de 14 niños en el grupo de previa inmunoterapia (PIT) y 10 de 14 en el grupo control fueron contactados 6 años después de haber descontinuado el tratamiento y seguidos de forma prospectiva a través de las épocas de polinización de los pastos. El resultado de las medidas fueron puntajes de síntomas en polinización y puntajes de medicación. El puntaje total de síntomas en el grupo de PIT fue más bajo comparado con los controles no tratados (P=.0038). También fue vista una diferencia significativa entre los 2 grupos en los síntomas individuales y síntomas combinados y el puntaje de medicación (P< .002). Sin embargo, no se encontró diferencia significativa en el puntaje de medicación entre los 2 grupos, con 31% del grupo de ITP requiriendo no medicación comparado con 20% del grupo control (P=.08). La sensibilidad de las pruebas cutáneas permaneció más baja en los pacientes del grupo de PIT comparado con los controles (P=.001). Se desarrolló nueva sensibilización con alérgenos en 8 (61%) de 13 pacientes de PIT y todos los 10 niños en el grupo control (P <.02). La sensibilidad de las pruebas cutáneas permaneció significativamente más baja que en el grupo control (P=.001). Aunque este estudio aparentó demostrar un efecto preventivo persistente de la inmunoterapia con polen de pastos en niños, un alto porcentaje en ambos grupos requirió medicación para síntomas durante la época de polinización: 69% del grupo de PIT versus 80% del grupo control (P=.08).

## CONCLUSIÓN

Un numero limitado de estudios han sido específicamente diseñados para evaluar la duración de la eficacia de la IT, y aún menos estudios han buscado biomarcadores para identificar a los pacientes que permanecerán en remisión por largo tiempo. Muchos estudios han demostrado la eficacia clínica a largo plazo a pesar del aparente regreso de la hipersensibilidad inmediata para alérgenos, pero otros estudios demostraron un índice de recaída significativa en términos de parámetros objetivos y clínicos dentro de 1 a 3 años de descontinuado el tratamiento.

En ausencia de herramientas de diagnóstico adecuadas para identificar a los pacientes quienes permanecerán en remisión después de descontinuada la ITSC, sería inapropiado establecer lineamientos para la terminación de inmunoterapia. Así como muchos otros tratamientos médicos, los pacientes y los médicos necesitan evaluar la severidad de la enfermedad del paciente antes del tratamiento, los beneficios obtenidos y los inconvenientes que la inmunoterapia representa para un paciente en específico, y la decisión de continuar o suspender la inmunoterapia debe ser individualizada.

El costo-beneficio del tratamiento médico se ha incrementado más importantemente en los últimos años, y puede ser difícil realizar un análisis costo-beneficio de la inmunoterapia con alérgenos si no se ha especificado la duración. Sin embargo, múltiples estudios han demostrado una reducción significativa en el uso de medicamentos con inmunoterapia con alérgenos. La inmunoterapia puede proporcionar eficacia clínica prolongada después de descontinuada y los costos reducidos podrían ser mantenidos en estos pacientes, mientras que la farmacoterapia podría no

proveer un beneficio sustancial después de la su discontinuación.

En una era en la que la medicina está en incremento el manejo de protocolos, ésta es un área donde parece que el médico y el paciente tienen aún que decidir. Suficiente puede ser suficiente para un paciente, pero no para otro. Hasta que sea identificado que pruebas específicas o marcadores clínicos, que claramente distingan entre los pacientes que tendrán recaída de aquellos que permanecerán en remisión clínica después de descontinuada la inmunoterapia efectiva, la decisión para continuar o suspender la inmunoterapia debe ser individualizada.

Dra. med. Sandra N. González Díaz

Dra. med. María del Carmen Zárate Hernández

Dra. Diana Muñoz Mendoza

Dra. Alejandra Macías Weinmann

Sociedad Latinoamericana de Alergia, Asma e Inmunología  
SISTEMA DE CONTENIDOS DESARROLLADO POR CONNEMED































