

# Evidencia Orientada a Pacientes (EOP) ¿Qué hay sobre el uso de inmunoterapia subcutánea alérgeno específica en asma y rinitis alérgica?

What about the use of specific allergen subcutaneous immunotherapy in asthma and allergic rhinitis?

Juliana Camoirano\*

## Resumen

La inmunoterapia alérgeno específica (ITA) consiste en la administración de cantidades crecientes del alérgeno al cual el paciente es sensible con el propósito de modular la respuesta inmune a ese alérgeno, y se propone como una opción terapéutica en pacientes con rinitis alérgica. A partir de una viñeta clínica de un paciente con esta patología, el médico de familia que lo asiste se pregunta si la ITA podría disminuir la intensidad y duración de los síntomas y su eficacia perdurar a largo plazo. Después de realizar una búsqueda bibliográfica, resumir y evaluar la bibliografía encontrada, se concluye que dicha terapia podría reducir la severidad de los síntomas, la frecuencia de uso de medicación de rescate, y sostener su eficacia clínica luego de la interrupción del tratamiento. Sin embargo, sus riesgos, sus costos, los inconvenientes en el régimen de aplicación y la dificultad para determinar cuando finalizar la inmunoterapia; sumados a la heterogeneidad de estudios incluidos en las revisiones sistemáticas que evalúan su eficacia, hacen imprescindible que el paciente y su médico discutan en forma conjunta las ventajas y desventajas de su utilización.

## Abstract

Allergen-specific immunotherapy involves the administration of increasing amounts of the allergen to which the patient is sensitive for the purpose of modulating the immune response to that allergen, and it is proposed as an optional treatment in patients with allergic rhinitis. From a clinical vignette with a patient with this condition, a family physician wonders if the specific allergen immunotherapy may diminish the intensity and duration of symptoms and whether its efficacy will be long lasting. After searching, summarizing and evaluating the retrieved literature it is concluded that such therapy could reduce the severity of symptoms and the utilized rescue medication. It also maintained its clinical efficacy after discontinuation of treatment. However, risks, costs, disadvantages of its implementation and the difficulty in determining when to finish immunotherapy; coupled with the heterogeneity of studies included in the systematic reviews assessing its effectiveness makes it essential that the patient and doctor discuss jointly its use.

Camoirano J. ¿Qué hay sobre el uso de inmunoterapia subcutánea alérgeno específica en asma y rinitis alérgica? Evid Act Pract Ambul. 2017;20(3):82-83. Jul-Sep.

## Caso clínico

Se presenta a la consulta un paciente de 27 años quien refiere padecer de rinitis alérgica, la cual afecta significativamente su calidad de vida. Consume antihistamínicos en forma frecuente, pero manifiesta no encontrar alivio suficiente con su utilización. Tiene antecedentes de asma bronquial, pero no ha presentado crisis en los últimos años. Comenta que ha escuchado sobre las vacunas para la alergia y pregunta si son útiles en su caso, y cuál sería el beneficio de las mismas.

## Pregunta que generó el caso

¿En pacientes con rinitis alérgica y/o asma bronquial, la inmunoterapia subcutánea disminuye la intensidad y duración de los síntomas de manera clínicamente relevante en el corto y largo plazo?

## Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda en Trip Database ([www.tripdatabase.com](http://www.tripdatabase.com)) utilizando la herramienta "búsqueda PICO", empleando como palabras claves: adults AND allergic rhinitis AND asthma, allergen specific subcutaneous immunotherapy, efficacy. De la búsqueda bibliográfica se seleccionaron dos revisiones sistemáticas, dos ensayos clínicos, un estudio de cohortes y un estudio descriptivo, cuya información se resume a continuación.

## Introducción

La inmunoterapia alérgeno específica (ITA) consiste en la administración de cantidades crecientes del alérgeno al cual el paciente es sensible con el propósito de modular la respuesta inmune a ese alérgeno. La ITA actúa bloqueando cada etapa de la reacción alérgica: producción de IgE, degranulación de mastocitos y eosinófilos, activación de células T y presentación antigénica. De esta manera se induce un estado de tolerancia inmunológica, lo que lleva a una disminución de los síntomas del individuo. Actualmente contamos con dos vías de tratamiento: la inmunoterapia subcutánea, y la ruta sublingual, la cual ha surgido como una alternativa eficaz y segura<sup>1,2</sup>.

## Resumen de la evidencia

### Eficacia en rinitis alérgica estacional

Un metaanálisis Cochrane publicado en 2007<sup>3</sup> que incluyó 51 ensayos clínicos (con 2.871 pacientes, menores de 18 años en solo nueve estudios) evaluó la eficacia de la inmunoterapia subcutánea contra placebo utilizando puntajes de reducción de síntomas, uso de medicación y cuestionarios sobre calidad de vida. Este encontró una reducción significativa en los puntajes de síntomas (15 estudios, diferencia de media estandarizada [DME] -0,73; IC95% -0,97 a -0,50), así como en el uso de medicación (13 estudios, DME -0,57; IC95% -0,82 a -0,33). Sin embargo el estudio encontró una gran heterogeneidad (I<sup>2</sup>) para estos resultados (63,2 y 64 %, respectivamente).

### Eficacia en rinitis alérgica perenne

No se encontraron meta-análisis sobre la ITA para esta forma de rinitis, aunque estudios individuales han demostrado su eficacia para la alergia a los ácaros. Como ejemplo se cita un estudio<sup>4</sup> en el cual después de un año de inmunoterapia las puntuaciones de los síntomas y el uso de medicación se redujeron el 58% (p < 0,002) y 20%, respectivamente.

### Eficacia en asma bronquial

Cochrane publicó un meta-análisis en 2010 donde evaluó el uso de la ITA como tratamiento para el asma alérgica asociada a alérgenos estacionales y perennes<sup>5</sup>. Fueron incluidos 88 ensayos clínicos con un total de 3.792 pacientes. Se observó una mejora significativa en los puntajes de síntomas (DME -0,59; IC95% -0,83 a -0,35), y una reducción significativa en cuanto al uso de medicación de rescate (DME -0,53; IC95% -0,80 a -0,27). En cuanto a función pulmonar, hubo heterogeneidad entre los estudios aunque se observó una tendencia a la mejoría; y respecto de la hiperreactividad bronquial no específica, hubo una mejora marginal (DME -0,35; IC95% -0,59 a -0,11). Por último, se observó una reducción significativa en la hiperreactividad bronquial alérgeno específica (DME -0,61 ; IC95% -0,79 a -0,43).

\* Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria del Hospital Italiano de Buenos Aires [juliana.camoirano@hospitalitaliano.org.ar](mailto:juliana.camoirano@hospitalitaliano.org.ar)

### Efectividad a largo plazo

En un estudio de cohortes realizado en 1996<sup>6</sup>, 40 pacientes asmáticos que habían sido desensibilizados por un período de entre uno y nueve años, fueron evaluados cada seis meses por tres años luego de suspendida la inmunoterapia. El 50% de los pacientes recayeron después del primer año y el 60%, al final del tercero. En este estudio también se mostró que cuanto menor la duración del tratamiento, antes se observa la reaparición de los síntomas: recayeron el 62% de los pacientes tratados menos de 35 meses vs. el 48% de los tratados más de 35 meses ( $p=0,04$ ). En 1999<sup>7</sup> se publicó un estudio en el cual se evaluaron los efectos de la discontinuación de la ITA en pacientes con rinitis alérgica que habían recibido ya tres a cuatro años de terapia de desensibilización. Se conformaron aleatoriamente dos grupos de tratamiento: uno (16 pacientes) que continuo recibiendo ITA, y otro (16 pacientes) que recibió placebo (y por ende, discontinuo ITA); y un tercer grupo control adicional (15 pacientes) que no pertenecían a la cohorte inicial y que nunca habían recibido ITA, que fueron simplemente observados. Todos los pacientes fueron seguidos durante tres estaciones sucesivas de alergia (tres años), comparando puntuación de síntomas y de uso de medicación de rescate. No se encontraron diferencias significativas en las puntuaciones de síntomas y de uso de medicación entre los grupos de tratamiento (que continuaron o discontinuaron ITA) después de tres años de seguimiento ( $p=0,60$  y  $p=0,88$  respectivamente), aunque sus puntajes permanecieron significativamente menores en comparación con el grupo control. En otro estudio<sup>8</sup> la duración de la eficacia clínica se evaluó a través de una encuesta realizada a 108 pacientes con rinitis alérgica estacional, que habían sido tratados con ITA durante tres a cuatro años. Utilizando puntuaciones de síntomas y de uso de medicación se encontró un progresivo incremento en el número de pacientes con empeoramiento de los síntomas con el correr de los años: 2,7; 16,0; 30,0 y 32,8% para el 1er, 2do, 3er y 4to años, respectivamente.

### Conclusión

La utilización de la ITA resulta efectiva para reducir la severidad de los síntomas así como el uso de medicación de rescate en pacientes con rinitis alérgica y asma. Además, ha probado sostener

su eficacia clínica luego de la interrupción del tratamiento en un porcentaje considerable de los pacientes tratados, beneficio que no se obtiene con el tratamiento farmacológico.

### Comentario

Si bien se han realizado meta-análisis que han podido integrar una gran cantidad de estudios presentes sobre rinitis y asma alérgica con un número final de pacientes considerable, la mayoría de los estudios individuales incluidos poseen un bajo poder. Además, si bien han podido compararlos, muchos de los trabajos evaluaron desensibilización a distintos tipos de alérgenos, detalle que se pone de manifiesto en los valores de heterogeneidad publicados. Esto limita la extrapolación de los resultados y el poder tomar una posición a favor o en contra de esta terapéutica, a pesar de haber encontrado artículos que exponen resultados con significancia estadística.

A pesar de los beneficios observados, sus riesgos potenciales, sus costos, pero sobre todo sus inconvenientes en cuanto al régimen de aplicación pueden explicar el hecho que sólo unas pocas personas decidan aceptar este tratamiento. Respecto de este último punto, importa el tiempo que insume comprometerse al tratamiento, ya que se recomienda que la ITA sea administrada en un centro médico al cual los pacientes inicialmente tienen que acudir semanalmente y luego, en la fase de mantenimiento, mensualmente. Ésta es la razón principal por la cual se produce la interrupción prematura de la ITA<sup>9</sup>.

Por último cabe destacar que ante la falta de herramientas diseñadas para identificar a los pacientes que permanecerán o no en remisión, no es claro cuando finalizar la inmunoterapia después de un intervalo fijo<sup>10</sup>.

En el caso del paciente individual que motivó esta búsqueda se deberían compartir los pros y los contras de la ITA y la calidad de evidencia disponible, considerando que adentrarse en un tratamiento efectivo pero invasivo y prolongado, con una recurrencia de los síntomas considerable luego de suspendido el mismo, no es una decisión sencilla de tomar. Todo esto en el contexto de sus síntomas de base y el uso crónico de antihistamínicos; para así tomar una conducta basada tanto en la mejor evidencia disponible como en las preferencias del paciente.

### Referencias bibliográficas

1. Cappella A y col. Allergen immunotherapy for allergic respiratory diseases. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2012;8:10:1499-1512.
2. Pipet A, y col. Allergen-specific immunotherapy in allergic rhinitis and asthma. Mechanisms and proof of efficacy. *Respiratory Medicine*. 2009;103:800-812.
3. Calderon MA, y col. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD001936.
4. Varney VA, y col. Usefulness of specific immunotherapy in patients with severe perennial allergic rhinitis induced by house dust mite: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1076-82.
5. Abramson M, y col. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD001186.
6. Des Roches A, y col. Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. V. Duration of the efficacy of immunotherapy after its cessation. *Allergy*. 1996;516:430-3.
7. Durham SR, y col. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med*. 1999;34:468-75.
8. Durham SR, y col. Booster immunotherapy (BIT). Durham SR and col. *Allergy* 1994;49: 38-42.
9. Cohn JR, y col. Determinants of patient compliance with allergen immunotherapy. *Allergy Clin Immunol*. 1993; 91:734-737.
10. Cox L, y col. Duration of allergen immunotherapy in respiratory allergy: when is enough, enough. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;98:416-426.