

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA INMUNOTERAPIA CON EXTRACTOS DE ÁCAROS EN RINOCONJUNTIVITIS ALÉRGICA Y EN ASMA BRONQUIAL

Efficacy and safety of immunotherapy with mite extract in patients with allergic rhinoconjunctivitis and asthma

Olimpio Rodríguez Santos¹, Rodolfo C. Murillo², Alfredo M. Laurrabaquio Miranda³, Miguel Á. Cruz Suárez⁴

RESUMEN

Para evaluar la eficacia y seguridad de la inmunoterapia subcutánea (ITSC) con extractos de ácaros, se realizó un ensayo clínico doble ciego controlado con placebo en 154 pacientes mayores de 18 años con rinoconjuntivitis alérgica y/o asma bronquial. La ITSC se administró en una fase de incremento de dosis durante 13 semanas y una fase de mantenimiento con inyecciones mensuales. Como placebo se dieron inyecciones de solución diluyente. Se evaluó la eficacia según calidad de vida, consumo de medicamentos y frecuencia de las crisis. Se aplicaron los cuestionarios de calidad de vida para rinoconjuntivitis (RQLQ) y cuestionario de calidad de vida para asma (AQLQ). La seguridad se midió según eventos adversos locales y sistémicos. Concluyeron el estudio 136 pacientes (77 con tratamiento y 59 controles). En ambos grupos hubo incremento de la puntuación de los cuestionarios de calidad de vida, mayores en el grupo de estudio ($p=0,010$). El consumo de medicamentos descendió en rinoconjuntivitis y asma, tanto en el grupo de estudio como en el grupo placebo, sin diferencias significativas entre ambos ($p=0,083$). La frecuencia de las crisis de rinitis y asma disminuyeron en la muestra, con más reducción en el grupo de tratamiento ($p=0,027$). Se reportaron reacciones locales y sistémicas ligeras en ITSC, no así en el grupo placebo, $p=0,0003$. Los resultados revelan que la inmunoterapia subcutánea con ácaros es eficaz y segura en pacientes con rinoconjuntivitis alérgica y asma.

Palabras claves: asma, rinoconjuntivitis, inmunoterapia, eficacia, seguridad.

ABSTRACT

To evaluate the efficacy and safety of subcutaneous immunotherapy (SCIT) a double-blind placebo controlled clinical trial was performed with mite extracts in 154 patient's 18-years elders, with allergic rhinoconjunctivitis and/or bronchial asthma. The SCIT was administered in an increased dosage phase for a 13 week period followed by a maintenance phase with monthly injections. Diluted solution injections were given as placebo. Efficacy was evaluated according to quality of life, medication use, and frequency of crisis. Rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire (RQLQ) and asthma quality of life questionnaire (AQLQ) were applied. Safety was measured according to local and systemic adverse events. 136 patients completed the study (77 with SCIT and 59 with placebo). In both groups there was an increase in the score of quality of life questionnaires, score was higher in SCIT ($p = 0.010$). Medication use declined in both rhinitis and asthma in the SCIT group as in the placebo group with no significant difference between them ($p=0,083$). The frequency of rhinoconjunctivitis and asthma crisis decreased in the study group, with a greater reduction in the treatment group ($p=0.027$). Slight local and systemic reactions were reported in SCIT, none in the placebo group, $p=0.0003$. The results indicate that subcutaneous immunotherapy with mites is effective and safe in patients with allergic rhinoconjunctivitis and asthma.

Key words: asthma, rhinoconjunctivitis, immunotherapy, efficacy, safety.

ARCHIVOS DE ALERGI A E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2015;46(1):15-19

INTRODUCCIÓN

La producción industrial de extractos alérgicos purificados y estandarizados ha tenido un gran avance en los últimos años, lo que ha permitido un mejor diagnóstico etiológico, utilizando los *test* cutáneos. Esto ha llevado a un desarrollo notable de la inmunoterapia de alergia (ITA). A pesar de ello, en padecimientos con elevada prevalencia como la rinoconjuntivitis alérgica y el asma bronquial, aún existen deficiencias en el conocimiento de la sensibilización cutánea y de las variables para medir eficacia y seguridad de la ITA.

Una publicación muy reciente¹ expresa que la prevalencia de sensibilización a los alérgenos de ácaros se incrementa en varios países, constituyendo un factor de riesgo para el desarrollo del asma. Durante varios años se ha venido comprobando que estos alérgenos constituyen una de las principales causas de enfermedades respiratorias de etiología alérgica donde la ITA representa la mejor opción tera-

1. Servicio Alergia Policlínico Universitario Docente, Previsora Camagüey, Cuba.

2. Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP) Campus Tehuacán, México.

3. Servicio de Alergia e Inmunología Clínica Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, México.

4. Centro Médico de Especialidades S.A. de C.V. de Cd. Juárez Chihuahua, México.

Correspondencia: Olimpio Rodríguez Santos | olimpiors@finlay.cmw.sld.cu

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

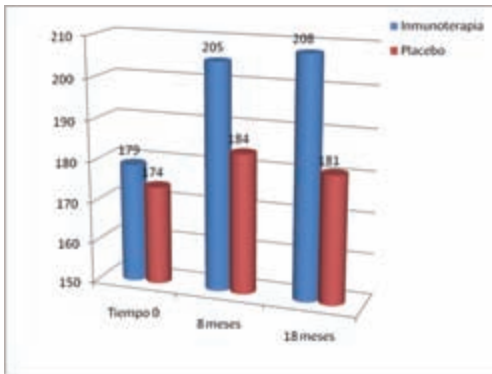


Figura 1. Puntuación de calidad de vida según cuestionarios RQLQ y AQLQ en el grupo de estudio y controles ($p=0,011$).

péutica por lo difícil que resulta evitar el contacto con dichos alérgenos y como única intervención capaz de cambiar el curso natural de la enfermedad. Actualmente, en un estudio multicéntrico europeo², se ha demostrado la eficacia de la inmunoterapia subcutánea (ITSC) contra ácaros domésticos, comparada con placebo, en donde se observó que había una mejoría en la calidad de vida en pacientes con rinoconjuntivitis y asma alérgica. Otro estudio reciente³, en el cual se realizó un metaanálisis de inmunoterapia subcutánea y sublingual contra ácaros del polvo casero, en pacientes con rinoconjuntivitis y asma inducida por este alérgeno, sugiere la necesidad de más ensayos clínicos, a largo plazo, doble ciego, controlados y aleatorios, con criterio de eficacia, que reflejen las características particulares de la enfermedad alérgica inducida por ácaros domésticos. Para lograr esto se requiere que los extractos a utilizar sean de óptima calidad y reflejen las características del contexto en donde se vayan a utilizar.

Independientemente de que cada laboratorio productor de extractos alérgicos para diagnóstico e ITA tiene sus referencias internas (RI), la potencia relativa con extractos alérgicos es similar en varias industrias que producen a ciclo completo, lo que proporciona resultados comparables para el diagnóstico específico⁴, dato que resulta de interés en la ITA cuando se mide eficacia y seguridad en la investigación científica y en el trabajo cotidiano.

El método utilizado en la investigación fue de ensayo clínico, lo cual permitirá comparar en los enfermos diferentes variables y obtener como resultados principales el mejoramiento de la calidad de vida con disminución de las crisis de rinoconjuntivitis y asma. Para lograr estos resultados se plantean como objetivos disminuir el consumo de medicamentos y la frecuencia y severidad de las crisis con un esquema de tratamiento que reduzca al mínimo posible los eventos adversos locales y sistémicos.

Para cumplir con dichos objetivos y valorar la eficacia y seguridad de la inmunoterapia, se realizó un ensayo clínico aleatorio, doble ciego, controlado con placebo.

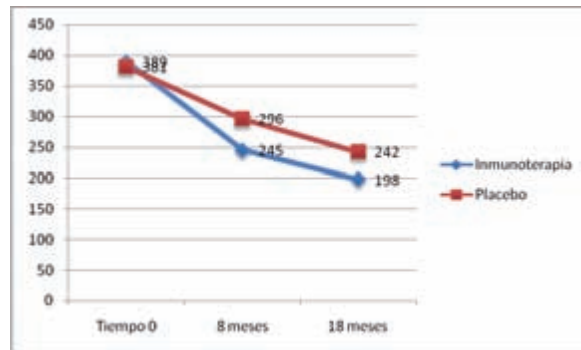


Figura 2. Distribución de la puntuación según consumo de medicamentos ($p=0,083$).

MATERIALES Y MÉTODOS

El universo de estudio fueron 368 individuos derivados al Servicio de Alergia del Policlínico Universitario Docente Previsora, desde marzo 2010 a abril 2013. Se seleccionó una muestra de 154 pacientes (83 del sexo femenino y 71 del masculino), mayores de 18 años, con rinoconjuntivitis alérgica y/o asma bronquial y *test* cutáneo positivo a ácaros domésticos y de almacén. Se incluyeron pacientes mono- o polisensibilizados a *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides siboney*, *Blomia tropicalis*, *Acaro siro*, *Lepidoglyphus destructor*, *Tyrophagus putrescentiae*, *Glycyphagus domesticus*, *Blomia kulagini* y *Chortoglyphus arcuatus*. Todos tenían IgE específica positiva a uno o más de los ácaros. Se excluyeron los que estaban recibiendo ITE con estos u otros alérgenos.

Por asignación aleatoria se formaron los grupos de tratamiento y placebo integrados por 77 individuos en cada uno. Para este estudio, se emplearon extractos a los que se le había determinado la potencia alérgica relativa, como una forma de comparación con los estándares internacionales.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un ensayo clínico aleatorio, doble ciego controlado con placebo. El grupo de estudio recibió vacunas Depot del laboratorio DIATER de Argentina aplicadas, como monoterapia o mezcla de alérgenos, según resultado de las pruebas cutáneas. Se utilizó el criterio de aleatorización simple en el cual el médico investigador asignaba el tratamiento a los pacientes siguiendo el orden numérico de la lista, desconociendo el tratamiento que corresponde a dicho número. Los pacientes desconocían también el tratamiento recibido.

Se prepararon los frascos para cada paciente del grupo de estudio, numerados del 1 al 4 con 10, 100, 1000 y 10000 unidades de nitrógeno proteico por centímetro cúbico (UNP/CC), respectivamente. Se comenzó por el frasco 1

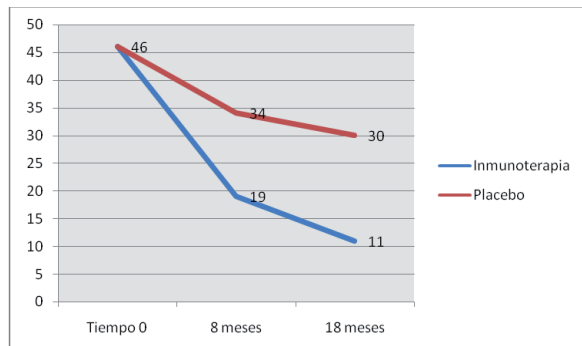


Figura 3. Frecuencia, en la muestra, de crisis de rinoconjuntivitis alérgica y asma ($p = 0,029$)

(10 UNP/CC) con dosis semanales de 0,10 CC a 0, 50 CC y así sucesivamente con los 3 frascos restantes durante 13 semanas. El mantenimiento fue de 0,50 CC del frasco de 10000 UNP/CC, hasta completar 18 meses de tratamiento. Teniendo en cuenta las RI de este laboratorio, los extractos empleados habían sido comparados previamente con similares cubanos y europeos determinado la potencia alérgica relativa.⁴

A los pacientes del grupo control se les aplicaron inyecciones semanales de solución diluyente durante 13 semanas y luego mensuales. Se evaluó la eficacia según variables: calidad de vida, consumo de medicamentos, frecuencia y severidad de las crisis. Se aplicaron los cuestionarios de calidad de vida para rinoconjuntivitis (RQLQ) y cuestionario de calidad de vida para asma (AQLQ).

Fueron seleccionadas, en ambos grupos, las variables numéricas continuas de calidad de vida en un rango de 1 a 7 según las preguntas del cuestionario RQLQ y AQLQ. Se determinó la suma de las puntuaciones en cada corte evaluativo y en ambos grupos.

Se calculó la variable consumo de medicamentos en un rango de 0 al infinito, sumando los puntos de acuerdo con la cantidad y tipo de medicamentos ingeridos en los últimos 14 días. Los medicamentos calculados fueron aquellos que se correspondían con su enfermedad de base aplicados durante el período de observación, así como los utilizados en las crisis. A cada medicamento, a criterio de los autores, se le asignó el valor de 1 punto, excepto los esteroides inhalados que se fijó el valor de 2 puntos y para los esteroides orales e inyectados se asignaron 3 puntos. La frecuencia de las crisis de rinoconjuntivitis y asma se calculó en un rango de valores de 0 a 1, dividiendo el número de días con crisis entre 14 días analizados. A toda la muestra, ante la presencia de manifestaciones de rinoconjuntivitis y asma, se le suministró tratamiento para los síntomas.

Todas las variables se midieron en tiempo 0 y a los 8 y 18 meses de investigación. El tiempo 0 fue considerado como el día en que se informó al paciente el resultado de la prueba de *prick test*.

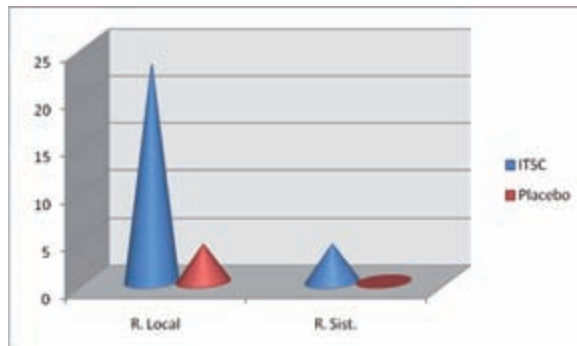


Figura 4. Distribución de las reacciones locales y sistémicas ($p=0,0003$)

La seguridad se midió según eventos adversos locales y sistémicos, detectados en la muestra. Se calcularon las reacciones locales en el sitio de la inyección (eritema, prurito, habones y nódulos mayores de 5 cm de diámetro). Reacciones ligeras (nódulo subcutáneo <8 cm, habón <5 cm, eritema <10 cm y/o prurito) y moderada (nódulo subcutáneo >8 cm, habón >5 cm, eritema >10 cm y/o prurito).

Las reacciones sistémicas, se anotaron según la clasificación por *Grado I*, *Grado II*, *Grado III* y *Grado IV*. El cálculo de las reacciones sistémicas se hizo por separado en ambos grupos, siguiendo el método descrito en el protocolo de investigación: *Grado I* (urticaria localizada, rinitis o asma con disminución del VEF1 <20% de su valor basal); reacción que aparece lentamente después de 30 min de administrar la vacuna, el paciente la tolera y no requiere medicación. *Grado II* (urticaria generalizada, rinitis o asma con una disminución del VEF1 <40% de su valor basal), de aparición lenta después de 15 min de administrada la vacuna, requiere medicación. *Grado III* (angioedema, urticaria generalizada y/o asma con una disminución del VEF1 >40% de su valor basal), de aparición rápida antes de 15 min después de administrada la vacuna, no cede rápidamente con la medicación indicada. *Grado IV* (shock anafiláctico, fundamentalmente bronco espasmo y colapso cardiovascular).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para las variables demográficas se calcularon la mediana y la moda, se compararon las medias geométricas de los grupos, mediante una prueba *t* de Student de muestras pareadas.

Se aplicó la prueba chi cuadrado para relacionar las variables. Para la distribución de la muestra, según tratamiento aplicado, se hizo por inferencia estadística bayesiana con un nivel $\alpha=0,05$.

El procesamiento de los datos se realizó empleando las funciones estadísticas del programa SPSS 11. 5.1 para Windows.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Según lo estipulado en la declaración de Helsinki como estándares de protección para las personas que participan en investigaciones, el protocolo se analizó previamente y aprobó por el Comité de Ética Institucional del Policlínico Universitario Docente Previsora (Resolución No 26/2010).

A cada individuo de la muestra se le dio un impreso de la información y consentimiento del paciente. Una vez leída, si estuvo de acuerdo en participar, firmó el documento, previa información de las particularidades y riesgos del estudio. Los que firmaron su consentimiento, pasaron al registro de pacientes incluidos y se procedió a la aplicación de los cuestionarios y entrevistas. Por asignación aleatoria, se formaron los grupos de tratamiento y placebo. Se justificó la utilización de un grupo placebo, para poder determinar la eficacia y seguridad de la inmunoterapia específica de alérgenos. Los extractos empleados tenían Expediente, N° 1-47-1110-848-02-0 del Registro Nacional de Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) y la autorización de importación D:\AI 2011\AI 7 Argentina-MINSAP (AI 170).

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses, ya que no recibieron ventaja o gratificación alguna por el estudio realizado. Los productos fueron donados por los laboratorios DIATER de Argentina y entraron a Cuba a través de las Instituciones del Ministerio de Salud Pública (MINSAP) y el Ministerio de Relaciones Exteriores (MINREX)

RESULTADOS

Concluyeron el estudio 136 pacientes, integrados por 77 con inmunoterapia (41 femenino y 36 masculino) y 59 con placebo (39 femenino y 20 masculino). La media de la edad fue de 23,62 y la moda 30.

La aplicación de los cuestionarios RQLQ y AQLQ mostró incremento de la puntuación, con valores más altos en el grupo de estudio que en el grupo placebo, $p=0,010$ (**Figura 1**).

No hubo diferencias en el consumo de medicamentos, aunque el grupo estudio necesito menos medicación que el grupo placebo $p=0,083$ (**Figura 2**).

La frecuencia de crisis de rinoconjuntivitis alérgica y asma, descendió más en el grupo de inmunoterapia ($p=0,027$) (**Figura 3**).

Con relación a eventos adversos, se presentaron, en el grupo de estudio, 23 reacciones locales ligeras y 4 de tipo sistémicas Grado I. En el grupo placebo se reportaron 4 reacciones locales ligeras y ninguna sistémica, $p=0,0003$, (**Figura 4**).

DISCUSIÓN

Existen muchos aspectos no resueltos, con relación a la inmunoterapia alérgeno específica. Las razones, entre otras, se deben a insuficientes publicaciones que abarquen todos los antígenos implicados en las enfermedades alérgicas. En Cuba son escasos los trabajos que abordan el tema con cuestionarios validados y otras variables de eficacia y seguridad.

Los cuestionarios de calidad de vida RQLQ y AQLQ, mostraron, en el estudio, incremento de la puntuación en el grupo que recibió inmunoterapia y en el grupo que recibió placebo, con valores significativos desde el punto de vista estadístico en relación al primero. Similar a un estudio paralelo que se hizo en la misma área de salud cubana utilizando como control pacientes apareados que sólo recibieron medidas de prevención ambiental orientadas por los resultados de la prueba cutánea y fármacos en las crisis⁵.

Estudios fuera del país en adultos con rinoconjuntivitis y asma revelan resultados similares en el incremento del *score* de puntos de calidad de vida^{2,6}.

Se aprecia, según consumo de medicamentos, un descenso en la puntuación, siendo mayor en el grupo de estudio que en el grupo placebo, aunque sin diferencias significativas. Sin embargo, utilizando otro diseño en la misma población los resultados fueron estadísticamente significativos⁵. En una publicación realizada fuera del país⁷, se comprobaron resultados similares, al declinar los medicamentos con el tratamiento de ITSC de ácaros, aunque no se comparó con placebo. En otra investigación encontraron resultados significativos, tanto en niños como en adultos⁸, lo cual difiere del estudio local. Las diferencias en los estudios desde el punto de vista estadístico podrían estar relacionadas con el tamaño de la muestra y en la influencia de la prevención en el consumo de medicamentos descendiendo la variable en ambos grupos.

Con relación a los síntomas de rinoconjuntivitis y asma, descendió el *score* de puntos en el grupo de estudio con relación al grupo placebo. En una investigación anterior realizada en pacientes camagüeyanos, los resultados fueron similares⁵. En dos investigaciones recientes, que asocian la inmunoterapia con ácaros a síntomas en niños y adultos, hubo coincidencia en los resultados^{7,8}. También, en una revisión de varias publicaciones que evalúan esta variable se recomienda la ITSC con ácaros⁹, comprobándose su eficacia en períodos prolongados de tratamiento, donde la severidad del asma en niños baja de forma notable, incluso en aquellos donde se combina la rinitis y la dermatitis atópica con el asma¹⁰. El *score* de

síntomas descendió con la ITSC siendo más prominente a partir del año de tratamiento.¹¹ Una revisión sistemática¹² y un metaanálisis muy reciente¹³, en una amplia muestra de enfermos, corrobora el descenso de los síntomas, demostrando la eficacia del tratamiento, sobre todo cuando se trata de asma asociada a rinitis y conjuntivitis, similar a como se demuestra en este ensayo.

Los eventos adversos identificados en el estudio coinciden con los informes nacionales⁵ e internacionales¹⁰⁻¹⁵ en relación con la seguridad de la inmunoterapia.

Se concluye que la ITSC con vacunas Depot de extractos de ácaros es eficaz y segura. El tratamiento durante 18 meses mejora la calidad de vida y reduce los síntomas de rinoconjuntivitis alérgica y asma bronquial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dalkan C; Galip N; Tekguc H; Cobanoglu N; Bahceciler N. High prevalence of allergy in North Cypriot children. *Paediatr Int Child Health* 2014; 34(1):37-42
2. Petersen KD; Kronborg C; Larsen JN; Dahl R; Gyrd-Hansen D. Patient related outcomes in a real life prospective follow up study: Allergen immunotherapy increase quality of life and reduce sick days. *World Allergy Organ J* 2013;6(1):15
3. Calderon MA; Casale TB; Nelson HS; Demoly P. An evidence-based analysis of house dust mite allergen immunotherapy: A call for more rigorous clinical studies. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132(6):1322-36
4. Rodríguez SO; Labrada A; Célio R; Aboukhair F; Meli VR; Barata HJ; Cruz SM; Cruz MM. Comparación de la potencia de extractos alérgicos de ácaros en pacientes con asma y rinitis alérgica. *Vaccci-Monitor* 2012; 21(1):25-29
5. Rodríguez SO; Celio MR; Laurrabaquio MA. Beneficios y riesgos de la inmunoterapia subcutánea con extractos de ácaros en rinoconjuntivitis alérgica y en asma bronquial. *Vaccci Monitor* 2014; 23(3):124-132
6. Petersen KD; Kronborg C; Larsen JN; Dahl R; Gyrd-Hansen D. Patient related outcomes in a real life prospective follow up study: Allergen immunotherapy increase quality of life and reduce sick days. *World Allergy Organ J* 2013; 6(1):15
7. Reinhold T; Osternann J; Thum-Oltner S; Brüggjenjürgen B. Influence of subcutaneous specific immunotherapy on drug costs in children suffering from allergic asthma. *Clin Transl Allergy* 2013;3(1):30
8. Lai X; Li J; Xiao X; Liu E; Zhang C; Wang H; Gjesing B; Zhong N; Spangfort MD. Specific IgG4 production during house dust mite immunotherapy among age, gender and allergic disease populations. *nt Arch Allergy Immunol* 2013;160(1):37-46
9. Eifan AO; Calderon MA; Durham SR. Allergen immunotherapy for house dust mite: clinical efficacy and immunological mechanisms in allergic rhinitis and asthma. *Expert Opin Biol Ther* 2013;13(11):1543-56
10. Liu J; Zhang XB; Feng HY; Huang JF; Zhang MZ; Wang LB. [Impact factors for efficacy of specific immunotherapy in children with dust mite allergic asthma]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2013;15(10):854-9
11. Yukselen A; Kendirli SG; Yilmaz M; Altintas DU; Karakoc GB. Two year follow-up of clinical and inflammation parameters in children monosensitized to mites undergoing subcutaneous and sublingual immunotherapy. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2013; 31(3):233-41
12. Kim JM; Lin SY; Suarez-Cuervo C; Chelladurai Y; Ramanathan M; Segal JB; Erekesima N. Allergen-specific immunotherapy for pediatric asthma and rhinoconjunctivitis: a systematic review. *Pediatrics* 2013; 131(6):1155-67
13. Passalacqua G. Specific immunotherapy in asthma: a comprehensive review. *J Asthma* 2014; 51(1):29-33
14. Rieker-Schwiebacher J; Nell MJ; Diamant Z; van Ree R; Distler A; Boot JD; Kleine-Tebbe J. Open-label parallel dose tolerability study of three subcutaneous immunotherapy regimens in house dust mite allergic patients. *Clin Transl Allergy* 2013; 3(1):16
15. Cox L; Calderón M; Pfaar O. Subcutaneous allergen immunotherapy for allergic disease: examining efficacy, safety and cost-effectiveness of current and novel formulations. *Immunotherapy* 2012;4(6):601-16