

---

## Inmunoterapia cluster versus convencional en pacientes alérgicos a *Dermatophagoides pteronyssinus*. Eficacia y tolerancia

A.I. Tabar, M.D. Muro, A. Rodríguez, B.E. García, J.M. Olaguibel

---

### INTRODUCCIÓN

Las enfermedades alérgicas en general y la alergia respiratoria en particular constituyen un grupo importante por su frecuencia y morbilidad. En Navarra, el neumoaérgeno al que mayor parte de la población alérgica está sensibilizada es el *Dermatophagoides pteronyssinus* (ácaro del polvo) por lo que el estudio de su patología constituye un tema importante para nuestro grupo de trabajo.

El tratamiento específico de las enfermedades alérgicas respiratorias se basa en las medidas de desalergenización y la inmunoterapia. La inmunoterapia es un tratamiento efectivo si se utiliza en condiciones óptimas como son la enfermedad mediada por anticuerpos IgE específicos, uso de extractos de gran calidad a dosis apropiadas y una correcta indicación.

La inmunoterapia requiere una fase de incremento de dosis hasta llegar a la dosis terapéutica que debe ser administrada en la Unidad de Inmunoterapia<sup>1</sup>. Existen diversas pautas para la administración de esta fase de inicio: rápida ("rush"), agrupada ("cluster"), semirrápida y convencional. Actualmente la pauta más utilizada es la de dosis semanales (convencional) pero esta fase es demasiado larga e incómoda, ya que el paciente debe desplazarse sema-

nalmente durante 13 semanas consecutivas hasta nuestra Unidad. El Subcomité de Inmunoterapia de la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica recomienda realizar estudios para mejorar diferentes aspectos de la inmunoterapia<sup>1</sup>. En este sentido, diseñar una pauta "cluster" que acorte la fase de inicio, sin perder por ello las garantías de eficacia y seguridad que proporciona la pauta convencional, solucionaría el problema. Existen muy pocos trabajos encaminados a validar una pauta "cluster" que pretendan hacer un estudio comparativo de eficacia y seguridad con la pauta convencional.

El objetivo global de este trabajo consiste en diseñar una pauta de inmunoterapia "cluster" con un extracto de *Dermatophagoides pteronyssinus* biológicamente estandarizado y cuantificado en unidades de masa, con una tolerancia similar a la observada habitualmente con la pauta convencional, comparando su eficacia con la de la pauta convencional y con un grupo control sin inmunoterapia. Nos proponemos:

1. Cuantificar la incidencia de reacciones locales y sistémicas con las diferentes pautas.

2. Comparar y cuantificar los cambios clínicos e inmunológicos inducidos por la

ANALES Sis San Navarra 1997, 20 (Supl. 3): 95-99.

Hospital Virgen del Camino. Sección de Alergología.

pauta "cluster" frente a la convencional y al grupo control mediante la valoración de los siguientes parámetros en el curso del tratamiento:

a. Medición de la mejoría clínica por medio de:

- Escala de valoración clínica cumplimentada por el paciente mediante la Línea analógica visual.

- Graduación de la severidad de la enfermedad valorada por el clínico.

- Registro de síntomas y consumo de medicación durante un período de tiempo por medio de cartillas de seguimiento.

- Cuantificación del valor medio y variabilidad del PEF en los pacientes asmáticos.

b. Parámetros "in vivo"

- Estudio de reactividad cutánea antígeno-específica mediante ensayo de líneas paralelas.

- Estudio de la reactividad conjuntival antígeno-específica.

c. Parámetros "in vitro"

- Cuantificación de IgE, IgG, IgG1 e IgG4 específicas séricas frente a *Dermatophagoides pteronyssinus* y frente a los alérgenos mayores Der p 1 y Der p 2.

3. Con todo ello se pretende efectuar un estudio comparativo de tolerancia y eficacia de la pauta "cluster" diseñada por nosotros con la pauta convencional y con un grupo control que no recibe tratamiento hiposensibilizante.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se seleccionaron 63 pacientes con historia clínica de asma leve o moderada y/o rinoconjuntivitis por alergia a *Dermatophagoides*

*pteronyssinus* y se distribuyeron de forma aleatoria en tres grupos de tratamiento:

- Grupo "CLUSTER": formado por 29 pacientes (14 rinitis y 15 asma). Recibieron una pauta de inmunoterapia "cluster" diseñada por nosotros.

- Grupo CONVENCIONAL: formado por 15 pacientes (6 rinitis y 9 asma). Recibieron la pauta convencional que es la que utilizamos de forma rutinaria.

- Grupo CONTROL: formado por 19 pacientes (10 rinitis y 9 asma). No recibieron inmunoterapia aunque sí tratamiento farmacológico y medidas de desalergenización.

Los pacientes fueron controlados en diferentes ocasiones, o Tiempos, a lo largo del estudio. Dichos tiempos de estudio fueron: T0 antes de comenzar la inmunoterapia. T1: cuando se alcanzó la dosis de mantenimiento (tras la 3ª administración de la dosis máxima prefijada o de la dosis máxima tolerada si no se pudiera llegar a ella). T2: tras la sexta dosis mensual de mantenimiento. T3: tras la 12ª dosis mensual de mantenimiento. T4: tras la 18ª dosis mensual de mantenimiento.

Se utilizó un extracto de *Dermatophagoides pteronyssinus* parcialmente purificado y estandarizado biológicamente y en unidades de masa de tal forma que 100 UB contenían 40 µg de Der p 1 y 10 µg de Der p 2, fabricado por Alergia e Inmunología Abelló S.A. Dicho extracto se empleó a lo largo de todo el estudio tanto para diagnóstico como para tratamiento.

La pauta de inmunoterapia "cluster" y los momentos en que se realizó cada prueba se detallan en las tablas 1 y 2.

Tabla 1. Diseño del estudio.

	T0	T1	T2	T3	T4
Línea analógica	X	X	—	—	X
Graduación Severidad de la Enfermedad	X	X	—	—	X
Cartilla Síntomas/Consumo Medicación	X	X	X	X	X
Valor medio y Variabilidad de PEF	X	X	—	—	X
Prueba Cutánea	X	X	X	X	X
Prueba Conjuntival	X	X	X	X	X
IgE frente D. pt, Der p 1 y Der p 2	X	X	X	X	X
IgG frente a D. pt, Der p 1 y Der p 2	X	X	X	X	X
IgG1 frente a D. pt, Der p 1 y Der p 2	X	X	X	X	X
IgG4 frente a D. pt, Der p 1 y Der p 2	X	X	X	X	X

**Tabla 2.** Inmunoterapia cluster.

SEMANA	EXTRACTO	VIAL	VOL (ml)	INTERVALO ENTRE DOSIS
1	Acuoso	B (0,1 UB/ml)	0,2 0,4 0,6 0,8	30 minutos
2	Acuoso	C (1 UB/ml)	0,1 0,2 0,4	30 minutos
3	Acuoso		0,6 0,8	30 minutos
4	Acuoso	D (10 UB/ml)	0,1 0,2	60 minutos
5	Acuoso		0,2 0,3	60 minutos
6	Acuoso		0,3 0,4	60 minutos
7	Acuoso		0,8	

*Parámetros Clínicos*

1. La valoración subjetiva de la evolución de la enfermedad se realizó mediante el estudio de la Línea analógica<sup>1</sup>.

2. La graduación de la enfermedad se realizó según las escalas modificadas de Meltzer<sup>2</sup> y Aas<sup>3</sup> basándose en la puntuación combinada del nivel de sintomatología, el nivel terapéutico y también en la función respiratoria en los pacientes asmáticos.

3. El control de síntomas y consumo de medicación se realizó mediante cartillas de seguimiento durante 15 días consecutivos. El paciente cumplimentó así su estado diario según una escala facilitada por nosotros. A los pacientes asmáticos se les entregó también un medidor del Pico Máximo de Flujo para evaluar su función respiratoria.

*Estudio "in vivo"*

1. La prueba cutánea en prick se realizó de acuerdo a los criterios de Dreborg<sup>4</sup> y el cambio de sensibilidad cutánea durante la inmunoterapia se determinó mediante ensayo de Líneas Paralelas (PLA)<sup>5</sup>.

2. Para la Provocación conjuntival se siguió el método descrito por Möller<sup>6</sup>.

*Estudio "in vitro"*

1. Se realizó determinación de IgE, IgG, IgG1 e IgG4 específicas séricas frente a extracto completo de *Dermatophagoides pteronyssinus* y frente a los alérgenos Der p 1 y Der p 2 mediante técnica de ELISA.

**RESULTADOS**

*Tolerancia y características de las pautas*

1. La tolerancia de la pauta "cluster" fue equiparable a la de la pauta convencional. Todos los pacientes tratados alcanzaron la dosis máxima prefijada de 8 UB. En ninguno de ellos aparecieron reacciones locales y un solo paciente, perteneciente al grupo Cluster, presentó una reacción sistémica inmediata leve (RSI-2) que fue controlada sin dificultad con tratamiento pudiendo alcanzar nuevamente esta dosis tras la reacción.

2. La disminución real del tiempo empleado en llegar a T1, 42%, fue similar a la que se había preestablecido al principio del estudio, 40%. La dosis total acumulada recibida por ambos grupos fue equiparable: 42,2 UB en el Cluster y 39,2 UB en el Convencional.

*Estudio controlado de eficacia*

1. Parámetros clínicos. El estudio mediante Línea analógica, graduación de

la severidad de la enfermedad, control de síntomas y consumo de medicación y valores del PEF arroja resultados similares en el sentido de una mejoría de los parámetros estudiados similar para ambos grupos tratados con inmunoterapia y que no se aprecia en el grupo control.

2. Parámetros "in vivo". El estudio de la prueba cutánea y de la provocación conjuntival muestra que ya desde T1 existe un aumento significativo de la tolerancia de la piel o de la conjuntiva al alergen similar en ambos grupos tratados con inmunoterapia y que no se aprecia en el grupo control.

3. Parámetros "in vitro". Los grupos Cluster y Convencional presentan variaciones significativas y similares, en el sentido de una disminución de la IgE específica sérica y un aumento de la IgG, IgG1 e IgG4 específicas séricas, desde T1 ó T2, mientras que no hay modificaciones en el grupo Control.

## DISCUSIÓN

Durante las dos últimas décadas la inmunoterapia ha experimentado un gran avance y hoy está perfectamente demostrado que es un tratamiento eficaz<sup>7</sup>. La estandarización de los extractos, el conocimiento de las indicaciones precisas y la posibilidad de utilizar dosis óptimas han permitido trabajar en buenas condiciones aunque todavía mejorables. Uno de los puntos que deben mejorarse y que el Subcomité europeo de inmunoterapia ha recomendado es perfeccionar la pauta de administración, fundamentalmente en la fase de incremento de dosis, puesto que la pauta convencional resulta demasiado larga obligando al paciente y al personal sanitario a una pérdida de tiempo que sería innecesaria en caso de existir una pauta que abreviara el tiempo empleado. Nosotros hemos diseñado una pauta "cluster" de una tolerancia y eficacia similar a la convencional a pesar de que existen pocos trabajos publicados con este tipo de pautas, siendo la mayoría de ellos con veneno de himenópteros y muy pocos con neumoalergenos. Al acortar el tiempo de inicio podemos conseguir un mejor funcionamiento de nuestra Unidad de Inmunoterapia al evitar la masificación a

que nos vemos sometidos antes de que el paciente logre llegar a una fase más estable, de mantenimiento, en la que el tratamiento pueda administrarse en su centro de salud<sup>18</sup>.

Del presente trabajo se han extraído las siguientes conclusiones:

1. Con nuestra pauta "cluster" acortamos el tiempo en alcanzar la dosis máxima en un 49% respecto a la convencional y el tiempo en llegar a T1 en un 40%.

2. En los pacientes estudiados, la tolerancia de la pauta "cluster" no se diferencia significativamente de la tolerancia de la pauta convencional.

3. Existe una mejoría progresiva y significativa en ambos grupos tratados con inmunoterapia objetivada mediante valoración subjetiva de la enfermedad, graduación de la severidad de la enfermedad, control de síntomas y consumo de medicación y pico espiratorio de flujo que no aparece en el grupo control.

4. La pauta "cluster" provoca un aumento de la tolerancia cutánea y conjuntival antigénica específica similar al de la convencional, ya desde T1, que no aparece en el Control.

5. Las modificaciones de la IgE, IgG, IgG1 e IgG4 específicas séricas frente a extracto completo de *Dermatophagoides pteronyssinus* y los alérgenos Der p 1 y Der p 2 provocadas por la pauta "cluster" son similares a los provocados por la convencional, apreciándose los cambios ya desde T1. Tales cambios no se detectan en el grupo Control.

6. Dado que para la mayoría de los parámetros estudiados los cambios favorables aparecen ya en T1, y teniendo en cuenta que con la pauta "cluster" se alcanza antes el T1 que con la convencional, se puede decir que esta pauta, además de tener una tolerancia y eficacia similar a la de la convencional, adelanta en el tiempo el inicio de la mejoría clínica e inmunológica del paciente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. IMMUNOTHERAPY SUBCOMMITTEE E.A.A.C.I. Immunotherapy. Position Paper. Allergy 1993; 48 (Supp 14): 1-45.

INMUNOTERAPIA CLUSTER VERSUS CONVENCIONAL EN PACIENTES...

2. MELTZER EO. Evaluating rhinitis: Clinical, rhinomanometric, and cytologic assessments. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 900-908.
3. AAS K. Heterogeneity of bronchial asthma. *Allergy* 1981; 36: 3-14.
4. DREBORG S. Skin test used in type I allergy testing. *Allergy* 1989; 44( Suppl 10): 1-59.
5. FINNEY DJ. Statistical method in biological assay. 3th ed. London: Charles Griffin & Co Ltd. 1978; 69-104.
6. MÖLLER CH, BJÖRKSTEN B, NILSSON G, DREBORG S. The precision of the conjunctival provocation test. *Allergy* 1984; 39: 37-41.
7. ABRAMSON MJ, PUY RM, WEINER JM. Is allergen immunotherapy effective in asthma? *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 969-974.
8. TABAR AI, GARCÍA BE, RODRÍGUEZ A, OLAGUÍBEL JM, MUÑOZ MD, QUIRCE S. A prospective safety-monitoring study of immunotherapy with biologically standardized extracts. *Allergy* 1993; 48: 450-453.