

## ¿En qué nos basamos para prescribir Inmunoterapia?.

Pablo Rodríguez del Río.

*Hospital Infantil Niño Jesús, Madrid. España*

*Fundación para la Investigación del Niño Jesús*

*Instituto de Investigación del Hospital de la Princesa*

### Abstract

**Introducción:** A pesar de la relevancia que el tratamiento de inmunoterapia con aeroalérgenos (AIT) tiene tras más de 100 años de su instauración, no existen datos claros sobre cuales son las variables y su interacción en la toma de decisión de la prescripción de este tratamiento.

**Métodos:** Se estableció un estudio prospectivo, internacional, observacional para obtener información sobre médicos prescriptores de inmunoterapia, y los pacientes a los que se les pautaba un ciclo de inmunoterapia. Se describen los resultados obtenidos en Francia y España tras 20 meses de reclutamiento.

**Resultados:** Participaron 103 médicos que aportaron los datos de 1735 pacientes. El 52.1% de los pacientes fueron mujeres, con una edad media de 26.2 años. El 99% y el 51.8% presentaban rinitis y asma alérgica respectivamente. Se realizó un análisis cluster basado en 13 variables predefinidas determinantes en la prescripción de AIT y se identificaron 5 clusters distintos. Cluster 1 (n=355), centrado en la prevención de asma; Cluster 2 (n=293) con pacientes tratados con el objetivo de mantener la eficacia tras la suspensión de la inmunoterapia; Cluster 3 (n=322), con un tratamiento orientado a controlar patología grave respiratoria; Cluster 4 (n=265), con pacientes recibiendo inmunoterapia para controlar sus síntomas presentes; Cluster 5 (n=500), compuesto por pacientes con patología más leve tratados por médicos con una larga trayectoria.

**Conclusión:** Mediante el empleo del análisis dirigido por los datos, se han identificado 5 perfiles distintos de pacientes y criterios de prescripción en lo que supone el primer ejercicio de caracterización de este complejo proceso diagnóstico-terapéutico.

## Introducción

Desde los inicios del desarrollo de la inmunoterapia con aeroalérgenos, se han dedicado grandes esfuerzos en la documentación de su eficacia y seguridad, con la producción de la evidencia de mayor calidad metodológica, como son los ensayos clínicos a doble ciego controlados con placebo, que han sido indispensables en la generación de guías de práctica clínica tanto en rinitis como en asma alérgica [1, 2].

El tratamiento ha evolucionado en paralelo a una gran mejora en la capacidad de diagnóstico mediante la identificación de los alérgenos dominantes en las fuentes naturales, lo que ha facilitado una mayor precisión en el fenotipado de los pacientes, y la prescripción a través del uso de distintos extractos, rutas y pautas constituyendo un tratamiento altamente personalizado [3]. Aunque el diagnóstico molecular es uno de los principales criterios de prescripción, existen sin duda otros parámetros relevantes que apenas han sido estudiados [4], pero que son palpables considerando la gran diversidad en los patrones de prescripción de países vecinos en Europa [5].

En este contexto, un grupo de expertos en inmunoterapia puso en marcha un estudio internacional para identificar los criterios de prescripción de inmunoterapia en diversos países del mundo. En el presente capítulo se describirá la metodología general y los resultados obtenidos de Francia y España, cuyos resultados íntegros están actualmente publicados [6].

## Métodos

El estudio se realizó de manera prospectiva y se recogieron datos durante 20 meses hasta 2021. Se incluyeron pacientes de cualquier edad, que recibiesen una nueva prescripción de inmunoterapia para las indicaciones de rinoconjuntivitis alérgica y/o asma alérgica. Quedaron excluidas otras modalidades de inmunoterapia como los tratamientos para la alergia a alimentos o alergia a venenos de himenópteros.

Se diseñó un cuestionario para recoger información básica demográfica y de las características de la práctica clínica sobre el médico que participaba en el estudio. Por otro lado, era necesario completar un cuestionario más detallado por cada uno de los pacientes a los que se les indicó inmunoterapia en el contexto del estudio. El cuestionario del paciente contenía información sociodemográfica, herramientas diagnósticas empleadas, perfil de patología alérgica y 13 preguntas relacionadas con las preferencias de prescripción basadas en perfil clínico y técnico del producto de inmunoterapia así como las preferencias del paciente. Las bases de datos se diseñaron empleando la plataforma SurveyMonkey®, permitiendo que cada médico accediese en línea para completar los cuestionarios. La metodología del estudio se puede encontrar en detalle en otra publicación [7]. El estudio obtuvo la aprobación de los Comités de Ética locales y siguió la legislación vigente.

Se realizó un cálculo de poder estadístico, estimando que era necesario reclutar un mínimo de 400 pacientes por país para obtener una muestra suficientemente representativa con un error menor del 5% por país. Se empleó Chi cuadrado y test de Fisher para comparar las variables cualitativas estableciendo el límite de significación estadística en 0.05 para los valores de “p”. Se realizaron análisis multivariantes y de cluster mediante el

programa SPAD considerando las 13 variables de prescripción para la generación de los grupos y el resto de variables como explicativas.

## Resultados

### Participantes

Participaron 103 médicos, la mayoría de ellos fueron mujeres (71.8%), con una experiencia de 18.1( $\pm$ SD10,2) años, trabajando en centros públicos (65%) y con una media de 147( $\pm$ 149) pacientes atendidos al mes. Se consiguió reclutar un total de 1735 pacientes, de los cuales el 52.1% fueron mujeres con una media de 26,2 ( $\pm$ SD14,2) años de edad.

La gran mayoría de los pacientes tenían rinitis alérgica (99%) y aproximadamente la mitad presentaban asma alérgica (51.8%). Más de la mitad de los pacientes estaban sensibilizados a polen (74.2%) y ácaros (60.1%), seguido por epitelios (40%) y hongos (10.9%). Entre los 1288 sujetos sensibilizados a pólenes, las gramíneas (84,6%) seguidas del olivo (48.5%) fueron los pólenes más relevantes, seguidos por otros de menor prevalencia (cupresáceas 26%, platanus 19.6%, abedul 17.5%, parietaria 9.6 y artemisa 8.4%),

La clasificación de la rinitis según la guía ARIA [8] en los pacientes fue persistente moderada/grave en su mayoría (58.7%), seguido de intermitente moderada/grave (18.3%), persistente leve (16.8%) e intermitente leve (5.2%). La mayoría de los pacientes con asma ( $n=898$ ) presentaban asma de leve gravedad (escalón 1 y 2 de GINA [9], 38.5% y 32% respectivamente), aunque un 22%, 6% y 0.7% estaban catalogados como escalón 3, 4 y 5 respectivamente. El 82.8% de los pacientes estaban recibiendo algún tratamiento de base, por orden de relevancia, los fármacos más comunes fueron antihistamínicos (76.5%), corticoides nasales (51.7%) y corticoides inhalados (26.1%).

### Inmunoterapia: indicación, composición, formulación y ruta

La enfermedad principal por la que se pautó inmunoterapia fue rinitis alérgica (73.5% de los pacientes), seguido de asma alérgica (40.1%) y conjuntivitis alérgica (16.9%). Se recogieron un total de 1122 tratamientos (64.7%) por vía subcutánea y el resto (35.3%) se administraron por vía sublingual. Los extractos polimerizados y los extractos en gotas fueron las formulaciones más frecuentes entre los tratamientos por vía subcutánea y sublingual, con el 50% y 23% de todos los tratamientos respectivamente. Los alérgenos más empleados fueron los ácaros, 45.5% de todas las composiciones, el 38.7%, 26.1% y 4.7% de los tratamientos contenían gramíneas, árboles y epitelios respectivamente. Otros alérgenos también presentes en menor cuantía fueron los hongos y malezas.

### Objetivo principal y “drivers” para pautar el tratamiento:

La reducción de síntomas mientras se emplea inmunoterapia (35%) y la eficacia persistente tras la suspensión del tratamiento (35%) fueron los motivos más frecuentes para indicar la inmunoterapia. En el 17.3% se indicó debido a una falta de control con farmacoterapia convencional, seguido de la indicación de prevenir asma (12.1%) y tan solo en una minoría (0.6%) el objetivo principal fue evitar la aparición de nuevas sensibilizaciones.

De las 13 variables consideradas para optar por cada uno de los tratamientos individuales (“drivers” de prescripción), las más relevantes fueron la gravedad de la patología del paciente, la seguridad, la actividad biológica y el contenido en alérgenos mayores del extracto seleccionado. Por otro lado, consideraciones como un menor número de visitas al centro sanitario, la presencia de alérgenos menores o el coste para el individuo y la sociedad se valoraron como los menos relevantes.

### **Identificación de los clusters o grupos de prescripción**

El análisis permitió la identificación de 5 clusters o grupos de pacientes con características de prescripción similares, que responden de forma sucinta a la siguiente descripción:

- Cluster 1, con 355 (20.46%) individuos, agrupaba a pacientes en los que las 13 variables eran de máxima relevancia. Los pacientes estaban en su mayoría trabajando y tenían con más frecuencia estudios universitarios, además de sufrir una rinitis moderada grave en su mayoría. Se empleó por encima de la media poblacional tabletas para ácaros con el objetivo de prevenir la aparición de asma.
- Cluster 2, compuesto por 293 (16.89%) sujetos en los que prácticamente todos los parámetros eran relevantes, salvo el coste del producto y que contuviese alérgenos menores. Se trata de un grupo de pacientes más jóvenes, con menos años de decalaje desde el inicio de su patología hasta el momento de la prescripción de inmunoterapia. La ruta preferida fue la subcutánea con el empleo de alergoides para pólenes. El objetivo principal en este subgrupo era la eficacia sostenida del tratamiento.
- Cluster 3: agrupa 322 (18.56%) individuos en los que los drivers dependientes del perfil clínico del producto seleccionado son los más relevantes: seguridad del tratamiento, la experiencia del prescriptor, estudios clínicos de búsqueda de dosis, y datos de eficacia tras la suspensión. También consideran por encima de la media la seguridad y el contenido en alérgenos mayores. Los pacientes presentaban rinitis de menor gravedad, pero asma alérgica más grave y peor controlada que el resto de los clusters. Se identificó también un uso preferente de inmunoterapia sublingual en gotas, con cierto aumento de la relevancia de alérgenos menores como hongos y malezas.
- Cluster 4, incluye 265 (15.27%) sujetos en los que la inmunoterapia se seleccionó principalmente considerando la seguridad y la actividad biológica del extracto, confiriendo poca relevancia al resto de drivers. Los pacientes eran predominantemente adolescentes o adultos, los médicos prescriptores tenían más años de experiencia que la media de sus compañeros, y trabajaban con mayor frecuencia en hospitales grandes con más recursos de personal. Los pacientes tenían una enfermedad de larga evolución, así como peor control de su patología respiratoria. La mayoría de los pacientes recibieron un extracto polimerizado.
- Cluster 5, el más numeroso con 500 pacientes (28.82%) destaca porque ninguno de los 13 drivers propuestos fue evaluado como de alta relevancia, ni siquiera la seguridad o la actividad biológica del tratamiento, dos variables muy relevantes

en los 4 clusters anteriores. Compuesto eminentemente por médicos de larga trayectoria profesional trabajando en centros privados. Los pacientes eran adultos, con rinitis leve y menor prevalencia de asma alérgico. Se emplearon productos subcutáneos con extracto natural y sublinguales en gotas con más frecuencia que en el resto de la población. El objetivo de estos tratamientos eran la reducción de los síntomas y la mejora del control de los síntomas.

## Discusión

El estudio presentado supone un novedoso estudio académico independiente para identificar los factores determinantes en la prescripción de inmunoterapia en vida real. La metodología desarrollada sin incluir los nombres comerciales de los productos, o la participación altruista de los médicos, incrementan el valor y la transparencia de los datos reportados.

Los 5 clusters identificados suponen una manera única de entender como se integran los distintos factores que se tienen en cuenta a la hora de tomar la decisión de pautar inmunoterapia a un paciente, y encierran unos datos que pueden ser de gran utilidad con fines docentes y mejora de este procedimiento.

En caso de que el lector de este trabajo lo haya encontrado de utilidad, recomendamos la lectura de la publicación completa [6,7], así como estar atento a actualizaciones ya que el proyecto está en fase de análisis de los resultados del resto de regiones del mundo, que engloban Latinoamérica, Norteamérica, otras zonas de Europa, Oriente Medio, China, Japón y Australia.

## Bibliografía

1. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*. 2018;73(4):765–798.
2. Agache I, Lau S, Akdis CA, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: house dust mite-driven allergic asthma. *Allergy*. 2019;74(5):855–873.
3. Incorvaia C, Al-Ahmad M, Ansotegui IJ, et al. Personalized medicine for allergy treatment: allergen immunotherapy still a unique and unmatched model. *Allergy*. 2021;76(4):1041–1052.
4. Leatherman B, Skoner DP, Hadley JA, et al. The Allergies, Immunotherapy, and rhinoconjunctivitis (AIRS) survey: provider practices and beliefs about allergen immunotherapy. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014;4(10):779–788.
5. Paoletti G, Di Bona D, Chu DK, et al. Allergen immunotherapy: the growing role of observational and randomized trial «Real-World Evidence». *Allergy*. 2021;76(9):2663–2672.



6. Rodríguez del Río P, Caimmi D, Rico Nieto P, et al. CHOICE international survey: Clusters of allergen immunotherapy prescription from French and Spanish cohorts World Allergy Organization Journal (2023) 16:100791 <http://doi.org/10.1016/j.waojou.2023.100791>
7. Caimmi D, Rodríguez del Río P, Rico P, et al. Criteria used by health professionals on the selection of allergen immunotherapy in real clinical practice: methodology. World Allergy Org J. 2023;16(2), 100749.
8. Bousquet J, Schünemann HJ, Samolinski B, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs. J Allergy Clin Immunol. 2012;130(5): 1049–1062.
9. Global Initiative for Asthma [Internet]. Global initiative for asthma - GINA. [citado 18 de agosto de 2016]. Disponible en: <http://ginasthma.org/>.