



# ¿Cómo evaluar la eficacia en la inmunoterapia alérgeno específica en rinitis y asma?

Dr. Pablo Herrera Morgado  
Inmunólogo Clínico  
Hospital Barros Luco Trudeau  
Clínica Las Condes

# Declaración de Conflictos de Interés

- Sin conflictos de interés para este tema

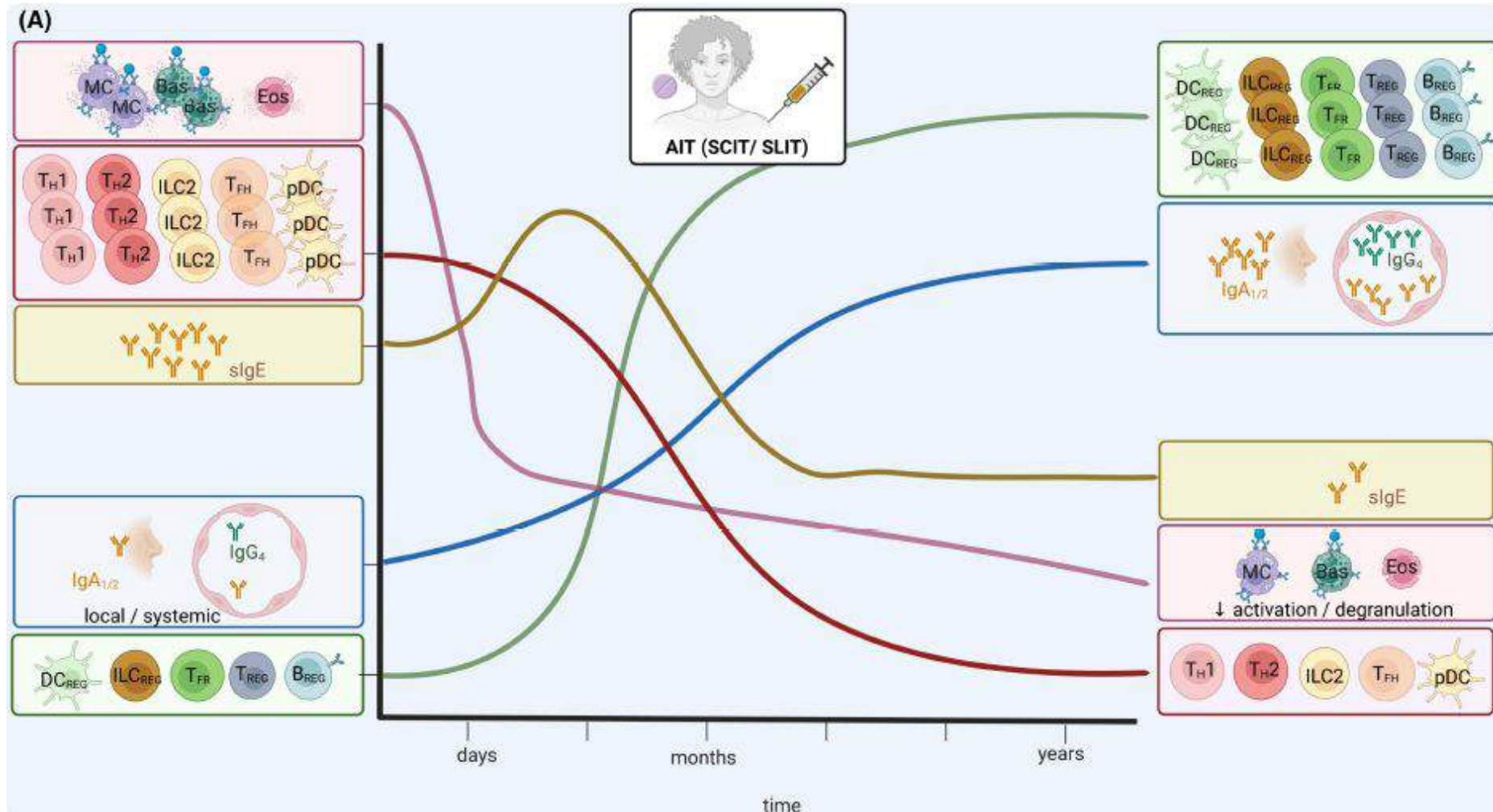
# Temario

- Introducción
- Eficacia
  - Prevención alergia
  - Eficacia en RA
  - Eficacia en Asma
- Factores que afectan la eficacia
- Biomarcadores
- Cómo mejorar la eficacia
- Conclusiones

# Introducción

- AIT  Único tratamiento capaz de modificar el curso de las enfermedades alérgicas
- Beneficios duraderos a corto y largo plazo
- Costo-efectiva a largo plazo, especialmente para asma y rinitis, reduciendo medicamentos y hospitalizaciones
- Eficacia depende de múltiples variables en la práctica clínica
- Problemas actuales:
  - Falta de estandarización universal de extractos alérgicos
  - Heterogeneidad entre productos
  - Dificultades para comparar resultados de distintos estudios y metaanálisis.
- Desafío clave  Polisensibilización (presente en >80% de los pacientes)
  - Complica selección de extractos
  - Reduce la probabilidad de éxito si no se eligen los alérgenos adecuados

# Introducción



# Introducción

- ¿Cómo medimos la eficacia de la Inmunoterapia alérgica específica?
  - ¿Prevención de nuevas sensibilizaciones?
  - ¿Respuesta clínica? ¿Disminución/uso de medicación?
  - ¿Exposición controlada a aeroalérgenos?
  - ¿Biomarcadores?
  - ¿Calidad de vida?

# Introducción

- La evaluación de la eficacia de la AIT se realiza principalmente:
  - Medición de parámetros clínicos relevantes para el paciente
  - Utilizando herramientas validadas y criterios objetivos
  - Métodos de evaluación dependen de la patología
- Rinitis y Asma
  - Eficacia determinada principalmente por:
    - Reducción de síntomas
    - Disminución de medicación basal y de rescate
  - Utilizar escalas validadas (Ej. ACT) y registros del consumo de fármacos
  - En asma se pueden considerar tasa de exacerbaciones, función pulmonar
  - En ambas se pueden utilizar cuestionarios de calidad de vida
  - Pruebas de provocación nasal y exposición controlada en cámaras de aeroalergenos se reservan para investigación



# Eficacia AIT



# Eficacia: Prevención

- Prevención de la aparición de la primera enfermedad alérgica
  - Estudio en niños para prevención de eccema, sibilancias, alergia alimentaria y nuevas sensibilizaciones
    - Infantes con alto riesgo de atopia se randomizaron a recibir SLIT (gotas) a HDM o placebo BID por 1 año □ Sin diferencias entre los grupos
  - Adultos asintomáticos sensibilizados al polen del Cedro japonés
    - Se randomizaron a recibir SLIT o placebo □ Al 2do año ningún paciente del grupo activo desarrolló polinosis vs 7 en el grupo placebo
- Metanálisis de estos estudios no demostró reducción del riesgo.

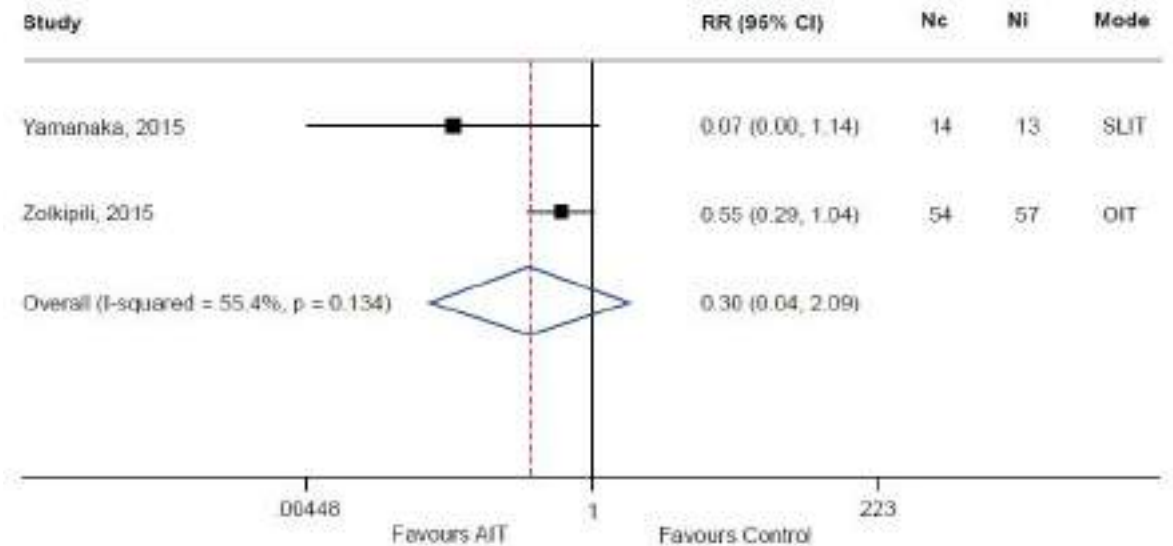
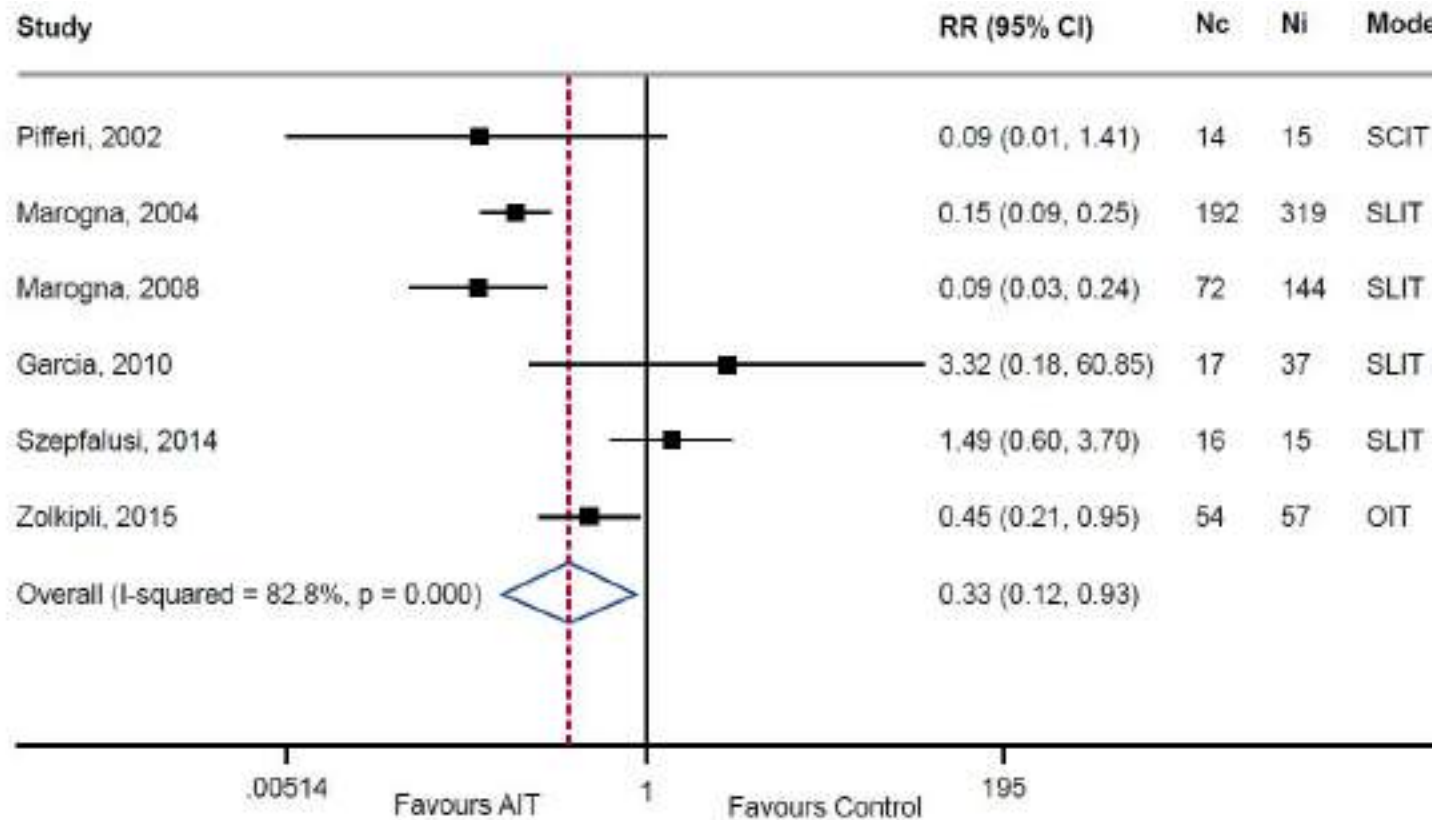


Figure 3 Random-effects meta-analysis of effectiveness of AIT in preventing short-term risk of developing first new allergic disease. Nc = number in control group; Ni = number in intervention group; mode = route of administration of AIT.

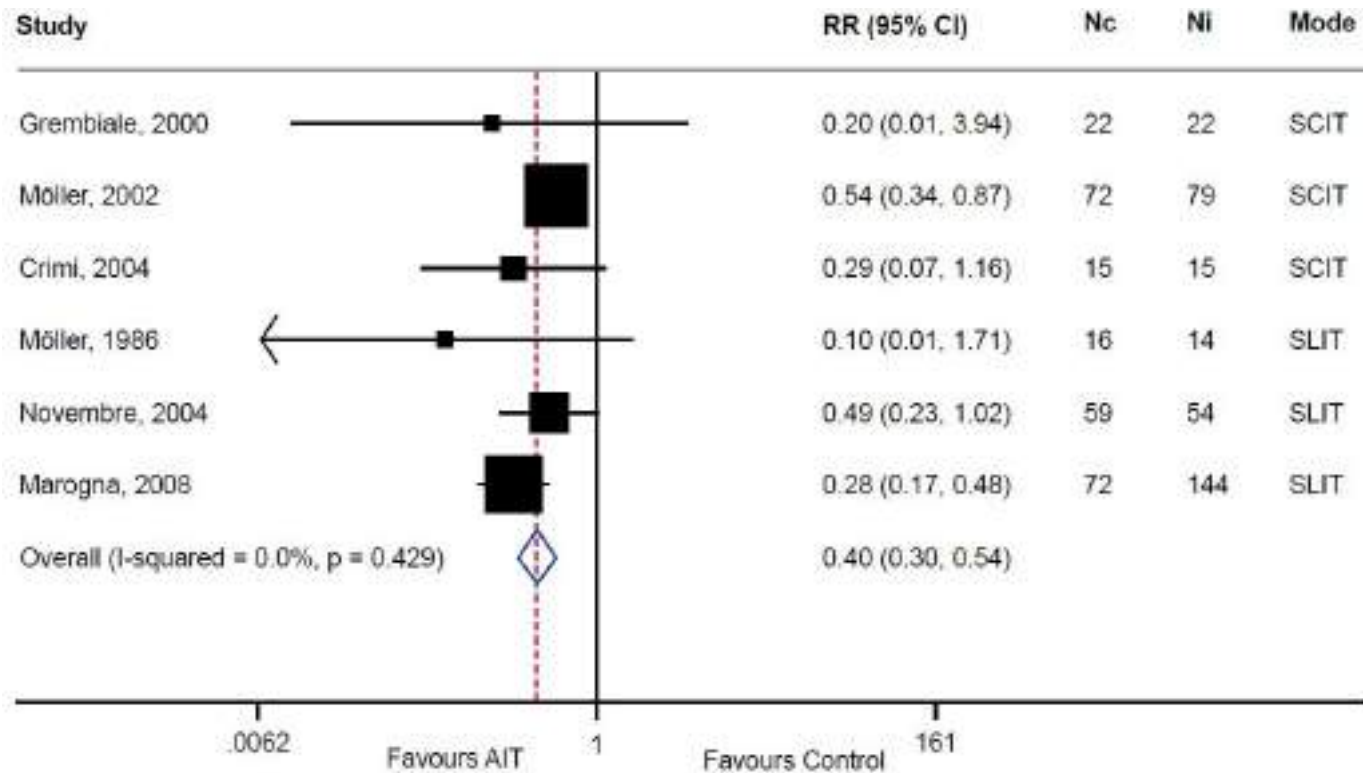
# Eficacia: Prevención



- Prevención de nuevas sensibilizaciones
  - Mayor beneficio en <18 años
  - Duración del tratamiento  $\geq 3$  años
  - Mayor beneficio en SCIT vs SLIT
  - Mayor beneficio en HDM

**Figure 6** Random-effects meta-analysis of effectiveness of AIT in short-term prevention of allergic sensitization. Nc = number in control group; Ni = number in intervention group; mode = route of administration of AIT.

# Eficacia: Prevención



- Prevención del asma en personas con RA establecida
  - Mayor beneficio en:
    - Edad <18 años
    - Uso de SLIT y SCIT
    - AIT a pólenes (no se observó en HDM)

**Figure 4** Random-effects meta-analysis of effectiveness of AIT in short-term prevention of asthma in those with allergic rhinitis. Nc = number in control group; Ni = number in intervention group; mode = route of administration of AIT.

# Eficacia: Rinitis Alérgica

- Eficacia a corto plazo RA (score de síntomas)
  - HDM: -0,73 (95% CI -1,37; -0,1)
  - P. pastos: -0,45 (95% CI -0,54; -0,36)
  - P. árboles: -0,57 (95% CI -0,92; -0,21)
  - P. malezas: -0,68 (95% CI -1,06; -0,3)
  - Hongos: -0,56 (95% CI -2,29; 1,18)

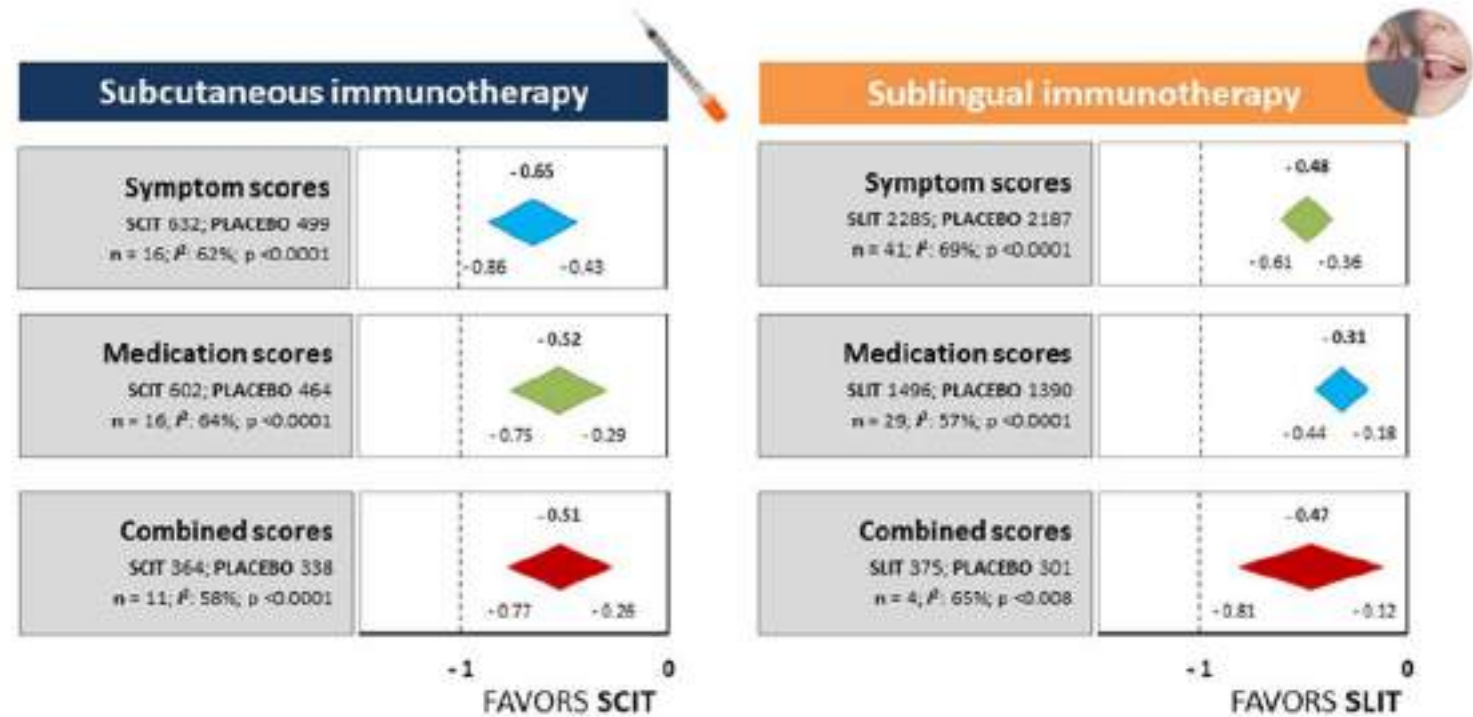
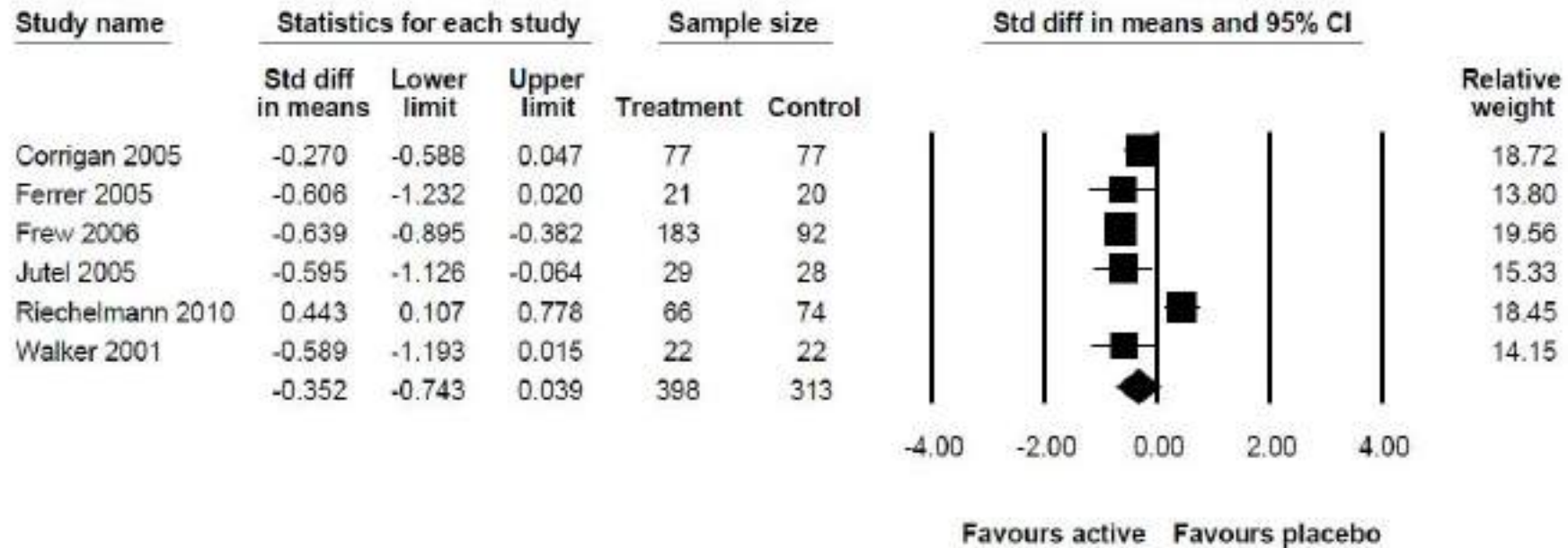


FIGURE 2. Indirect comparisons of SCIT vs placebo and SLIT vs placebo. Reproduced with permission of Dr Martin Penagos.

# Eficacia: Rinitis Alérgica

- Calidad de vida



**Figure 9** Meta-analysis of double-blind RCTs comparing quality of life scores between SCIT and placebo groups (random-effects models). Heterogeneity:  $\tau^2 = 0.186$ ;  $\chi^2 = 28.432$ ,  $df = 5$  ( $P < 0.0001$ );  $I^2 = 82\%$ ; Test for overall effect:  $Z = -1.764$  ( $P < 0.078$ )

# Eficacia: Asma

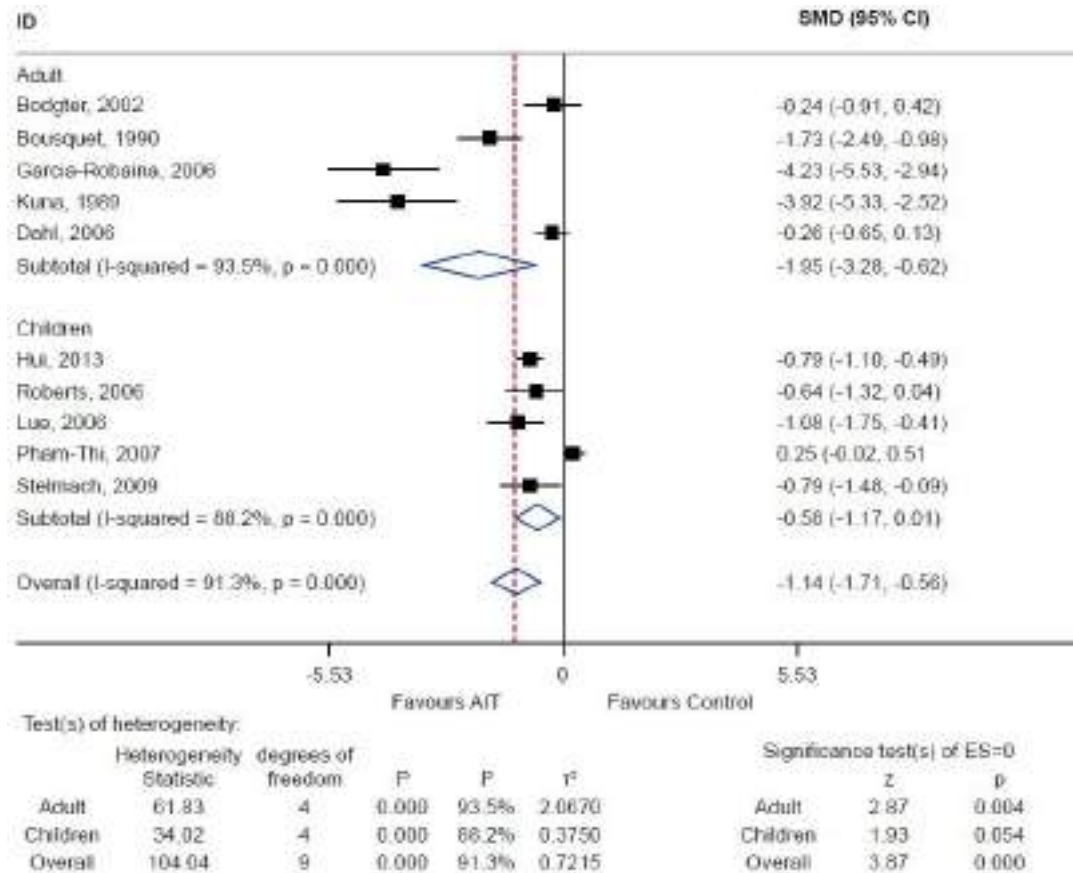


Figure 3 Meta-analysis of double-blind RCTs, comparing symptom scores between AIT (SLIT and SCIT) and placebo groups in children < 18 versus adults ≥ 18 years (random effects model)

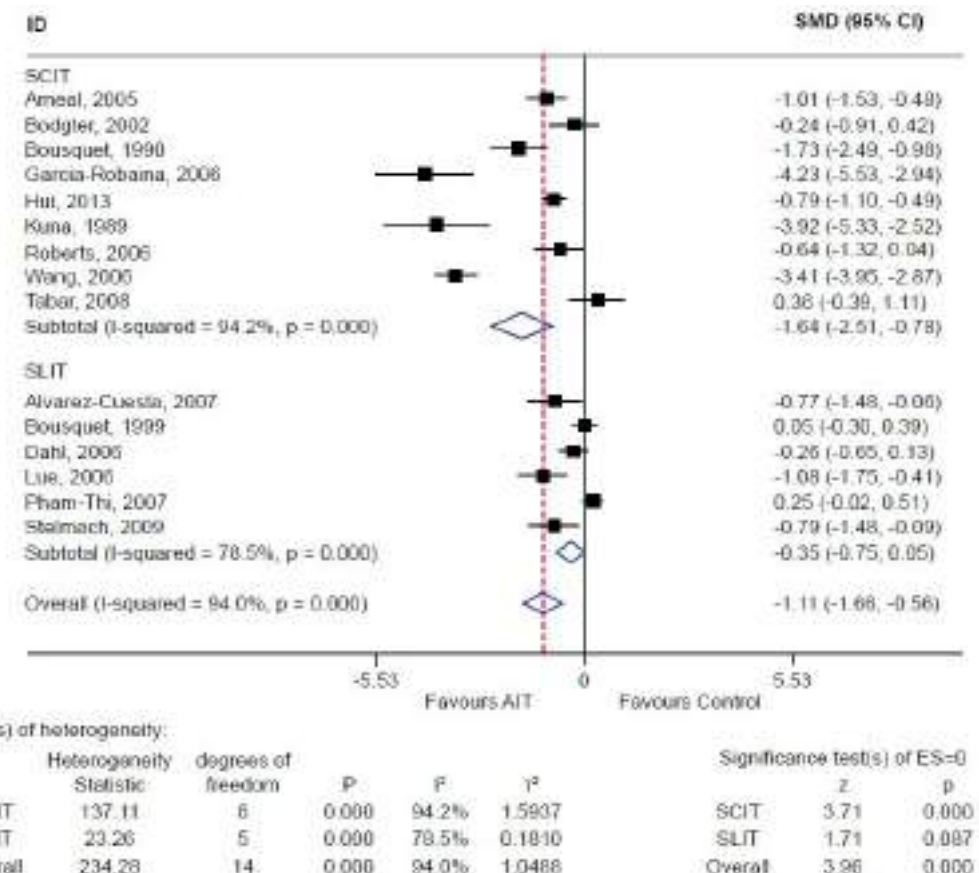
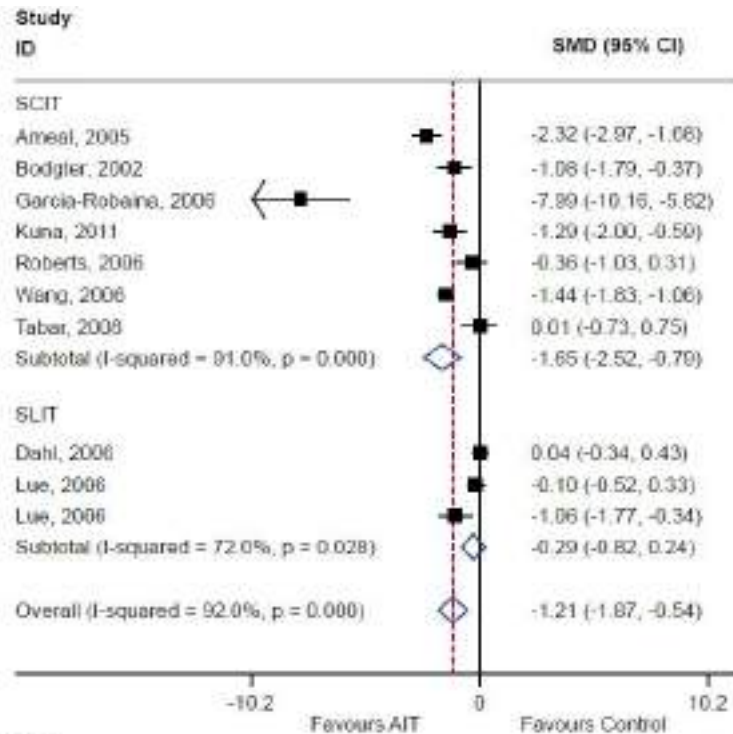


Figure 4 Meta-analysis of double-blind RCTs, comparing symptom scores between SCIT versus SLIT (random effects model)

# Eficacia: Asma



	Test(s) of heterogeneity:					Significance test(s) of ES=0		
	Heterogeneity Statistic	degrees of freedom	P	I <sup>2</sup>	I <sup>2</sup>	z	p	
SCIT	66.59	6	0.000	91.0%	1.1642	3.74	0.000	
SLIT	7.14	2	0.028	72.0%	0.1533	1.06	0.287	
Overall	112.48	9	0.000	92.0%	0.9957	3.56	0.000	

Figure 7 Meta-analysis of double-blind RCTs, comparing medication scores between SLIT and SCIT (random effects model)

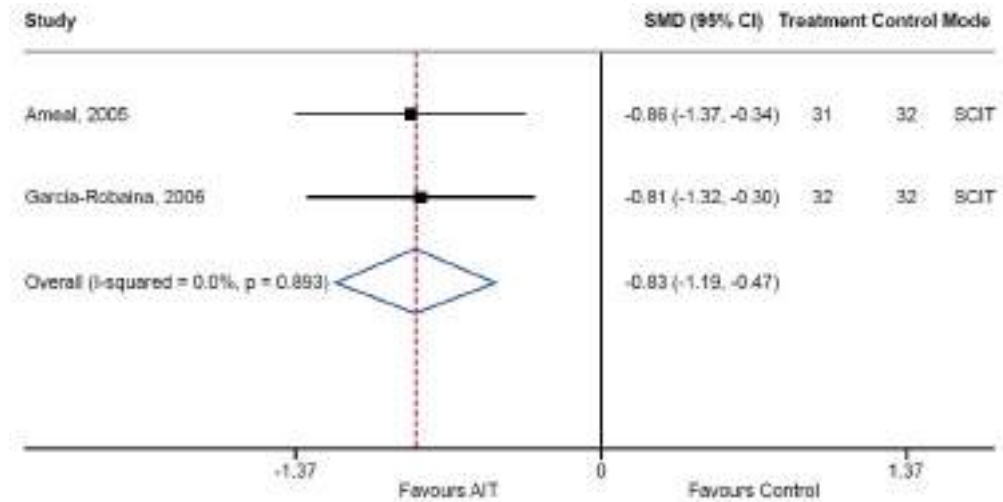


Figure 9 Meta-analysis of double blind RCTs of AIT (SCIT and SLIT) versus placebo for asthma specific quality of life (random effects model). Test of SMD=0: z= 4.48 p = 0.000; Heterogeneity  $\chi^2 = 0.02$  (d.f. = 1) p = 0.893; I<sup>2</sup> (variation in SMD attributable to heterogeneity) = 0.09%; Estimate of between-study variance  $\tau^2 = 0.0000$



# Factores que afectan la eficacia



# Factores: Alergenos

- Estandarización de los extractos alérgicos
  - Gran mayoría de compañías ofrecen preparaciones estables, estandarizadas y caracterizadas (recomendación EMA)
  - Problemas: hongos □ complejidad, variabilidad y estabilidad de los alérgenos
  - Siempre utilizar, dentro de lo posible, productos con alérgenos estandarizados
- Formulación SLIT
  - No es lo mismo SLIT con tabletas que con gotas
    - Factores asociados: diferencias en el contenido alérgico, volumen utilizado, número de participantes, sesgos estadísticos
  - Utilizar productos con eficacia clínica demostrada

# Factores: Alergenos

- Mezclas de alergenos
  - Mezclas entre pólenes de pastos y árboles es efectiva
  - Uso de mezclas alérgicas no taxonómicamente relacionadas  Evidencia limitada
  - Problemas de mezclar alergenos:
    - Efecto dilucional
    - Potencial degradación del alergeno por actividad enzimática de algunos
    - Dificultades para demostrar eficacia en combinaciones de alto número de alergenos
  - EAACI recomienda usar sólo mezclas de alergenos homólogos
- Alergenos específicos
  - Eficacia varía según alergeno
  - Se debe evaluar la evidencia de los productos

# Factores: Paciente

- Pacientes polisensibilizados
  - Diferenciar entre pacientes polisensibilizados clínicamente mono-alérgicos vs polisensibilizados clínicamente poli-alérgicos.
  - Mayor eficacia en primer caso
- Comorbilidad RA/Asma
  - Asma debe estar controlado
  - Comorbilidad no afecta eficacia de IT
- Aspectos pediátricos
  - Evidencia limitada en <5 años de edad
  - Preferir SLIT por sobre SCIT (estrés de las inyecciones)

# Factores: Paciente

- Adultos mayores
  - Eficacia limitada en >65 años (generalmente criterio de exclusión)
  - SLIT con pastos y HDM ha demostrado ser efectiva
  - Precaución por mayor prevalencia de comorbilidades
- Embarazo
  - No existe mayor riesgo de parto prematuro, malformaciones congénitas u otros eventos adversos en el embarazo
  - Se recomienda no iniciar en este periodo, se puede mantener el tratamiento
- Adherencia
  - Adherencia variable en estudios clínicos y estudios de vida real (18% - 90%)
  - Principales factores que afectan la adherencia: eventos adversos, inconveniencia, falta de eficacia, olvidos

# Duración de la Inmunoterapia

- Mayoría de los estudios evalúa eficacia tras 1 o 2 años de terapia
- Estudios con tabletas SLIT (pastos) han demostrado eficacia sostenida por 2 años tras 3 años de tratamiento
- 1 estudio con SLIT (HDM) demostró eficacia sostenida por 1 año tras 1 año de tratamiento (tabletas) y tras 3 años (gotas)
- SCIT (pastos) por 3 a 4 años ha demostrado eficacia a largo plazo hasta por 3 años tras discontinuación
- SCIT (malezas) por 3 años ha demostrado eficacia hasta 2 años posterior a tratamiento
- 1 estudio demostró que SCIT y SLIT por 2 años no serían suficiente para lograr eficacia a largo plazo
- EAACI recomienda un mínimo de 3 años de IT para lograr eficacia a largo plazo

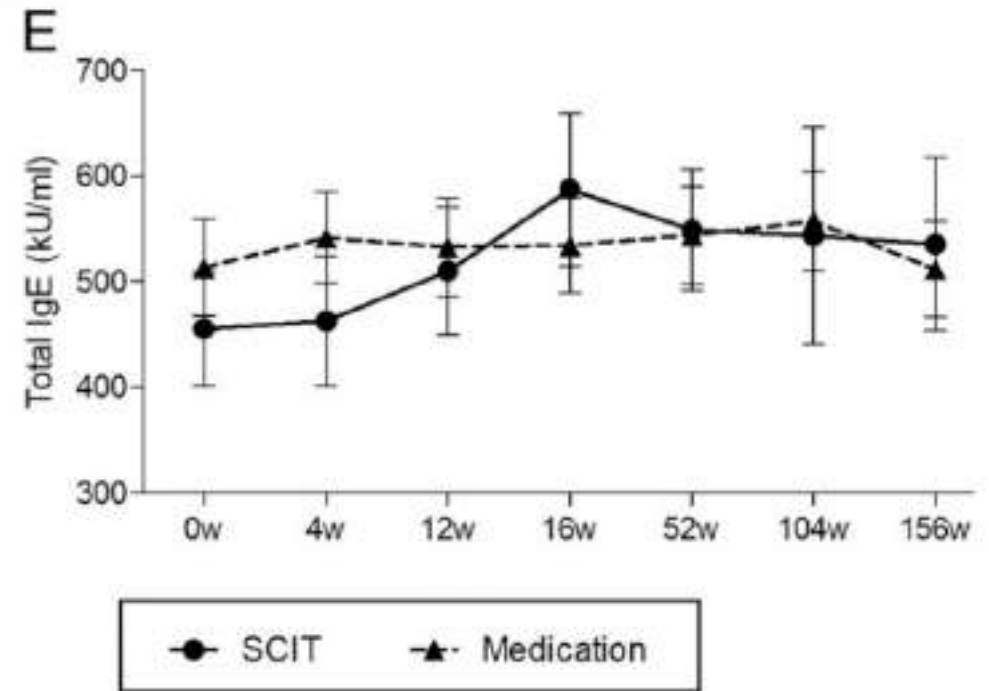


# Biomarcadores



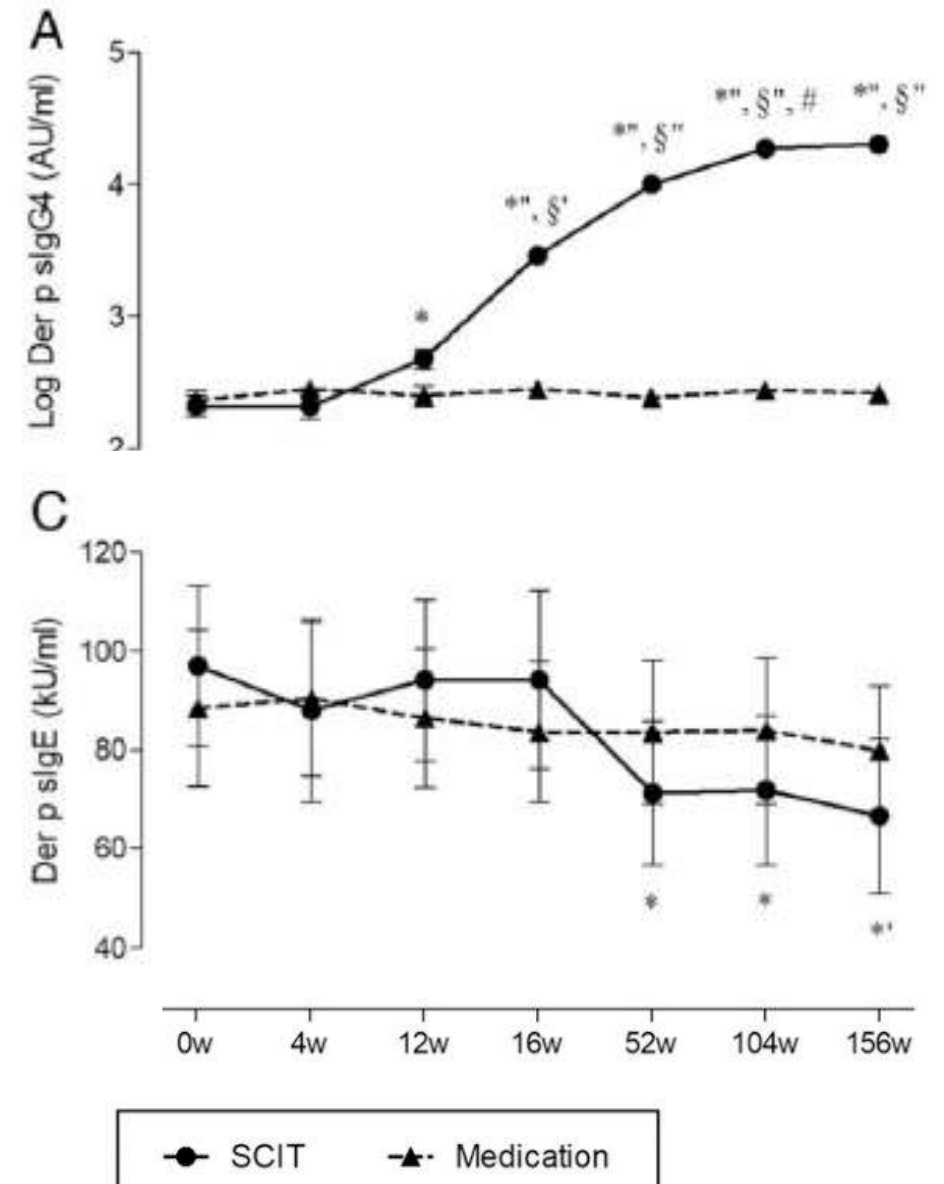
# Prick test, IgE total, IgA

- No se recomienda la repetición de las pruebas de prick test
- IgE total no sería útil en la evaluación de la respuesta
- IgA mucosa (SLIT)   
Producción de anticuerpos  
bloqueadores eficaces en  
mucosas



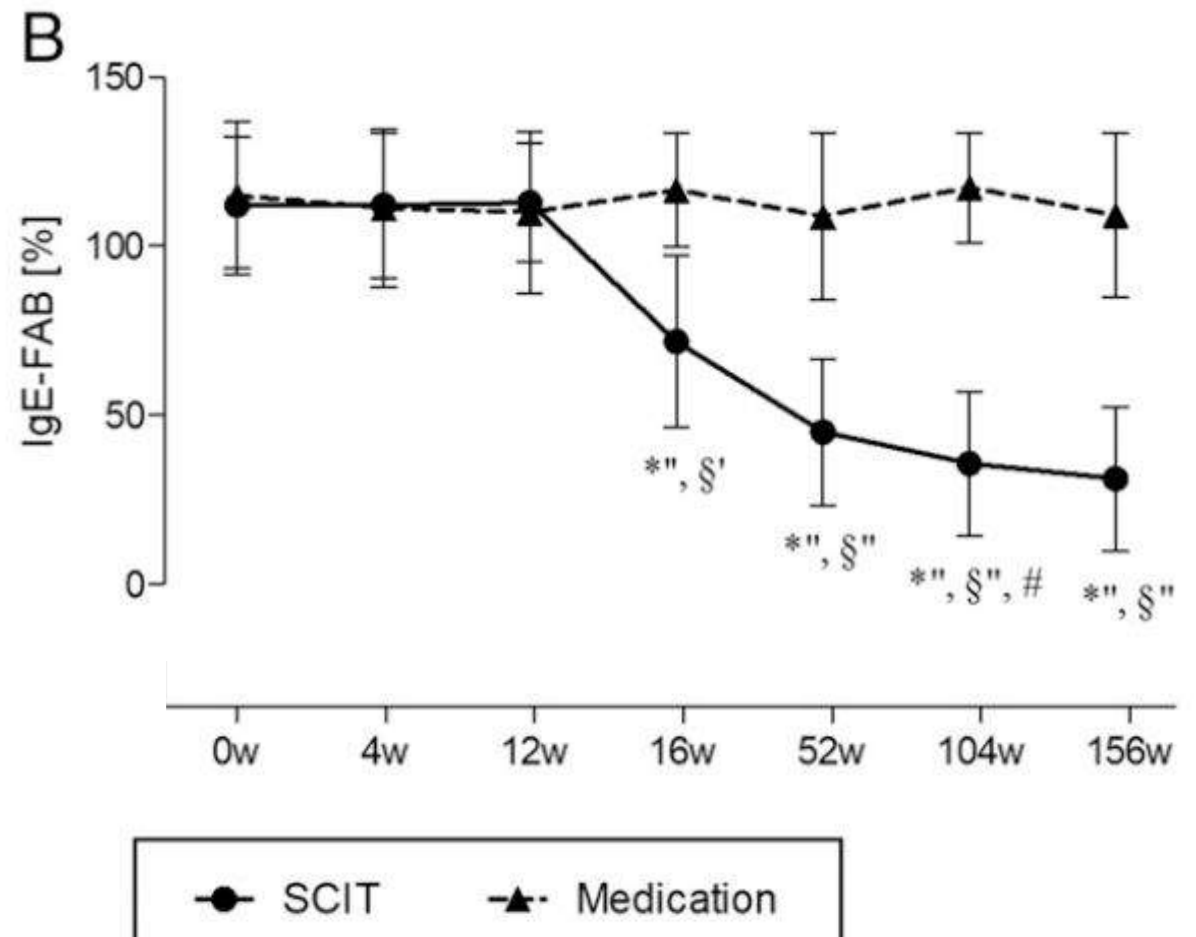
# slgE y slgG4

- Se ha demostrado que la AIT induce cambios inmunológicos como aumento de slgG4 y la modulación de la slgE
- slgE puede persistir pese a AIT exitosa
- Estos parámetros no se correlacionan de manera fiable con la respuesta clínica individual
- No se recomiendan de rutina para monitorizar la eficacia



# slgE y slgG4

- AIT no sólo incrementa el nivel de anticuerpos IgG4, también altera su especificidad.
  - Evaluación no debería depender únicamente de las concentraciones de IgG4
  - Importancia de evaluar la capacidad competitiva de IgG4 para bloquear la unión entre los alérgenos y la slgE en la superficie de las células efectoras.



# sIgE y sIgG4

- Estudio con polen de gramíneas
  - Actividad inhibidora del IgE-FAB del suero post-inmunoterapia resultó ser un predictor más fiable de la respuesta clínica a la inmunoterapia que los niveles séricos de IgG4 específica para el alérgeno

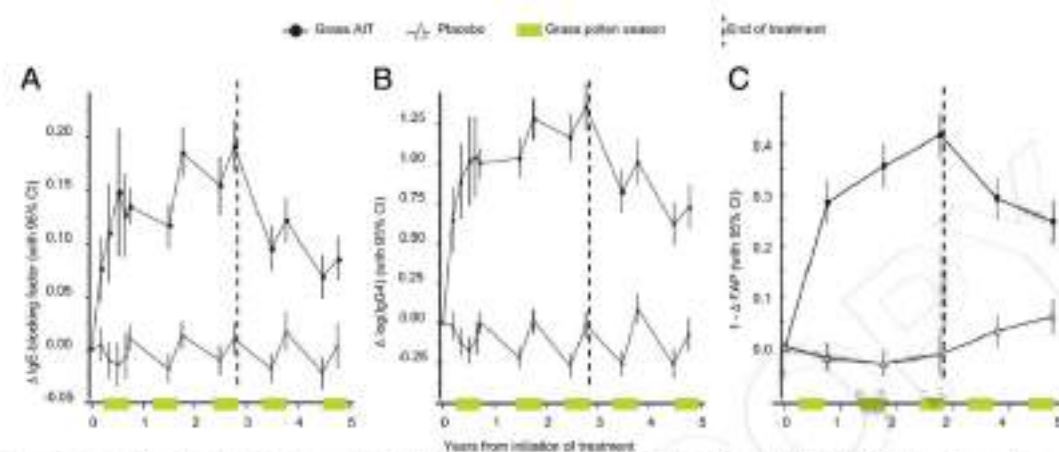
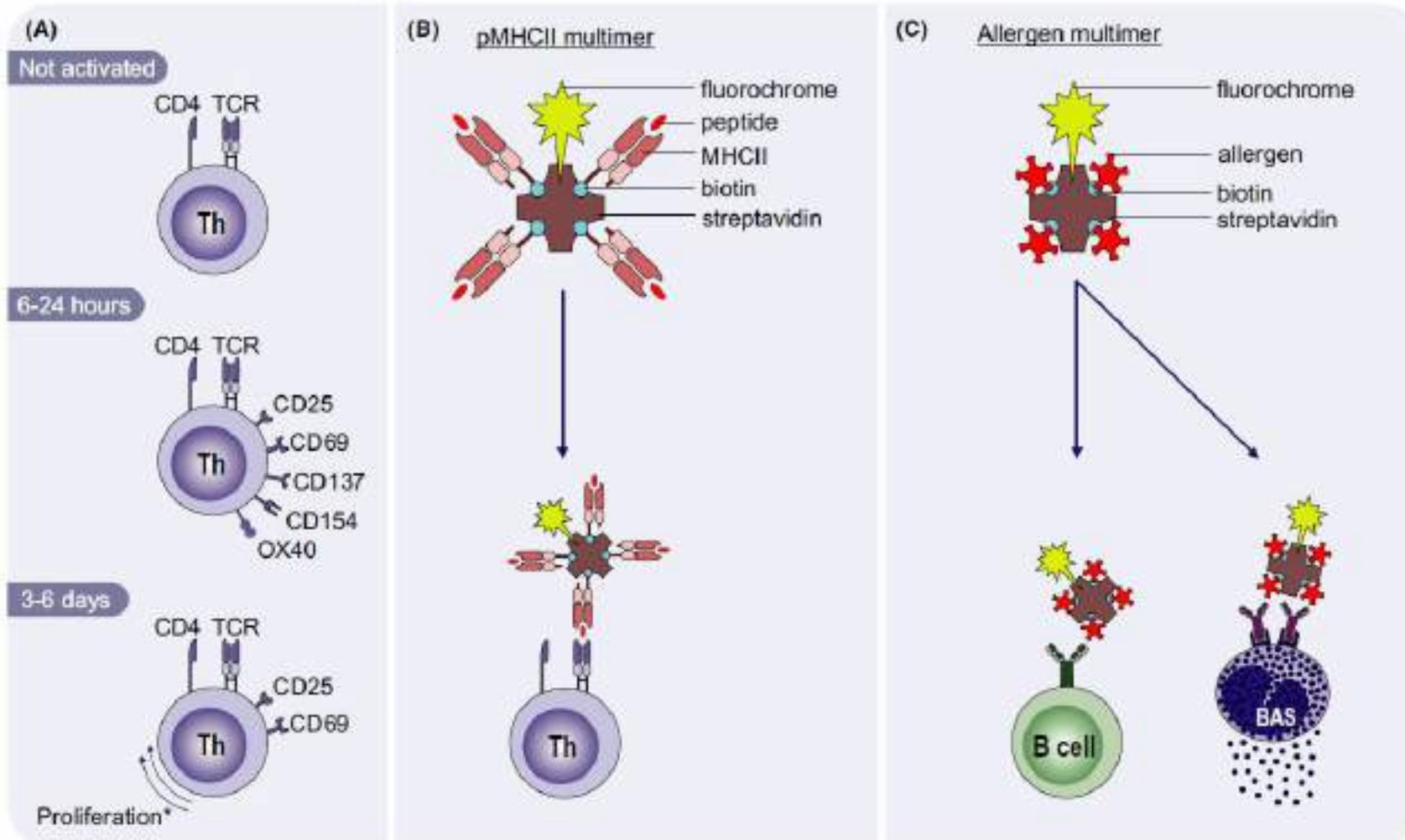


Figure 2. Change from baseline in (A) specific IgE-blocking factor, (B) specific IgG4 levels, and (C) FAP inhibition. Grass pollen seasons are indicated by green boxes and end of treatment are indicated by dotted lines. The differences between grass sublingual tablet and placebo groups were significant at all assessments. Reprinted with permission from Ref. 11. IgE = immunoglobulin E; FAP = facilitated allergen presentation.

# Células

- Análisis de células que constituyen la base de la enfermedad y que median respuesta efectora □ Clave para comprender la naturaleza de la respuesta patogénica y su modificación posterior al tratamiento
  - Linfocitos T y B alérgeno específicos y basófilos con IgE específica ofrecen una visión más precisa que la IgE sérica
  - Detección temprana de cambios en Tregs, Th1, LB IgG4+ e IgA+ puede actuar como marcador de éxito terapéutico
  - Expansión de células Treg y Breg productoras de IL-10.
  - Reducción de reactividad de basófilos y mastocitos.
    - Pruebas funcionales de basófilos (p. ej. CD63, CD203c) para medir la reactividad frente al alérgeno

# Células



# Biomarcadores potenciales

Biomarker	AIT efficacy
Basophil response to allergens	A valuable tool for monitoring the effects of AIT. A decrease in basophil sensitivity after 3 weeks of SCIT predicted long-term improvement in seasonal SMS
IL-10 <sup>+</sup> CTLA-4 <sup>+</sup> ILCs	This subset of ILCs showed an increase after 24 months of AIT in patients with AR triggered by HDM. The increase is correlated with the SMS
CD29 <sup>+</sup> (beta 1 integrin ITGB1) B memory cells	CD29 is upregulated on two unique subsets of allergen-specific B memory cells after 4 months of SLIT for grass pollen allergy. It can be used as an early biomarker for treatment effects
Surface IgG <sub>4</sub> and CD23 <sup>+</sup> (FCER2) B memory cells	An increase in the proportion of allergen-specific B memory cells expressing surface IgG4 and CD23 was seen after SLIT. It is indicative of changes due to the treatment
CD38 <sup>+</sup> B cells	Their presence is associated with poor therapeutic effects of AIT in AR patients. CD38 <sup>+</sup> B cells convert T <sub>REG</sub> cells into T <sub>H</sub> 17 cells. CD38 <sup>+</sup> B-cell frequency was negatively correlated with T <sub>REG</sub> and T <sub>FR</sub> cells frequencies
IgA <sub>1</sub> in nasal fluid	This correlates with the suppression of nasal symptoms during SLIT
Serum IgA, IgE, IgG <sub>4</sub>	These, added to other parameters, enhance the ability to identify non-responsive patients in the second year of AIT
Mast cell functional assay	A new method using passive sensitization of transgenic mast cells with patient serum. This might assess AIT treatment effectiveness and longevity of response
Metabolic biomarkers (eicosanoids, 12(S)-HETE, 15(S)-HETE)	Monitors AIT response in allergic asthma or AR. Their levels increased in the first year of SCIT treatment and then decreased from Years 1 to 3

SMS: Symptom medication score

# Biomarcadores potenciales

Biomarker	AIT stratification/efficacy prediction
CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> FoxP3 <sup>+</sup> CD127 <sup>-</sup> cells	The increase in the frequency of CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> FoxP3 <sup>+</sup> CD127 <sup>-</sup> cells after the AIT, and the low level of cells at the onset of AIT correlate with better treatment efficacy
T2 cells (IL-4 <sup>+</sup> -IL-13 <sup>+</sup> -CD4 <sup>+</sup> cells)	Predictive of peanut and baked egg tolerance before AIT. High egg-specific T2 cells frequency is most predictive of oral AIT failure
Chemokine receptor protein 6 (CCR6 <sup>+</sup> ) cells	These were not predictive of peanut and baked egg tolerance at baseline
Bronchial allergen challenge	Biomarker for AIT in asthma, specifically the response to the early (EAR) and late asthmatic reaction (LAR). Reduction in response was reported, and those who develop a dual response (EAR and LAR) with high eosinophilic inflammation are more likely to respond to AIT
Serum periostin levels	High levels are associated with an effective response to SLIT. The improvement of the rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire (RQLQ) directly correlated with the serum periostin level



# Cómo mejorar la eficacia



# Rol del diagnóstico molecular

- Permite un enfoque más personalizado
- Puede cambiar la elección de alérgenos entre 40% y 53% de los casos
- Evita tratar alérgenos no relevantes
- Permite diferenciar entre alérgenos mayores (predictivos de buena respuesta) y alérgenos menores o determinantes CCD (sin eficacia clínica)
- Permite predecir evolución clínica y severidad
  - Der p 1, Der p 2 y Der p 23 como predictores de asma; Phl p 1 y Phl p 5 asociados a rinitis persistente y asma más grave
  - Pacientes sensibilizados a Phl p 1 y/o Phl p 5 responden mejor a inmunoterapia con gramíneas.
  - Ole e 7 y Ole e 9 se asocian a mayor riesgo de reacciones adversas durante la AIT
- Mejora la relación costo-efectividad
- Aumenta la probabilidad de éxito clínico, especialmente en pacientes polisensibilizados o en áreas con polinización superpuesta

# Medidas para mejorar eficacia

- Dosis óptima
  - Eficacia depende críticamente de la dosis de alérgeno administrada
  - SCIT □ Dosis efectivas para varios alérgenos
    - 15 ug de Fel d 1; 7 – 10 ug de Der p 1
  - SLIT
    - Tabletas con dosis bien definidas, no tanto para soluciones orales con potencia variable entre fabricantes
  - Preparados debiesen indicar dosis en ug de alérgeno mayor
- Cofactores
  - Vitamina D y probióticos podrían potenciar eficacia de AIT
    - Estudios iniciales han demostrado mejoría de síntomas y biomarcadores
- Adyuvantes
  - Ácido retinoico, LPS, vitamina D, monofosforil lípido A (MPL), agonistas TLRs, nanopartículas, liposomas, polímeros biodegradables

# Medidas para mejorar eficacia

- Adherencia
  - Problema clave  Sólo 20 – 30% completan  $\geq 3$  años
- Uso de escalas clínicas estandarizadas (VAS, ACT, etc)
- Registros electrónicos
  - Diarios digitales y apps  Ayudan a evaluar síntomas, adherencia y efectos adversos en tiempo real
- Combinación con biológicos
  - Omalizumab, dupilumab, tezepelumab
  - Ayudarían a mejorar eficacia, seguridad y tolerancia

# Medidas para mejorar eficacia

Biological	AIT type	Outcomes	Ref.
Dupilumab (anti-IL-4 and IL-13 signalling)	SCIT in AR triggered by grass pollen	Improve SCIT tolerability but did not reduce post-allergen challenge nasal symptoms	202
	HDM-SLIT in asthmatic patients with AR	Benefits in controlling asthma	203
Omalizumab (anti-IgE)	Multifood OIT	Help patients consume multiple foods and allow for dose escalation, decreasing the time required to reach maintenance dosing and adverse effects	204-206
	Aeroallergens AIT in asthmatic patients	Fewer systemic allergic reactions to AIT enabled to achievement the target maintenance dose	207,208
	VIT	Overcoming severe adverse reactions to VIT	209
	Peanut OIT	Adjunctive omalizumab facilitated quicker peanut desensitization, but nearly 50% of patients stopped OIT within 72 months due to adverse reactions	210
Tezepelumab (anti-TSLP)	SCIT in AR triggered by cat allergy	Enhance the efficacy of SCIT and promote tolerance after a 1-year course of treatment	211

Abbreviations: AIT, allergen immunotherapy; AR, allergic rhinitis; HDM, house dust mite; IgE, immunoglobulin E; IL-4R $\alpha$ , interleukin-4 receptor alpha subunit; OIT, oral immunotherapy; SCIT, subcutaneous AIT; SLIT, sublingual AIT; TSLP, thymic stromal lymphopoietin; VIT, venom immunotherapy.



# Conclusiones



# Conclusiones

- Existe necesidad de enfoques personalizados basados en fenotipos, endotipos, biomarcadores y herramientas digitales
- La utilización del diagnóstico molecular es clave para mejorar la eficacia de la AIT
- Los biomarcadores aún están en desarrollo y se recomienda su monitoreo con precaución  Más relevante  Respuesta clínica
- Futuro apunta a nuevas formulaciones (péptidos hipoalergénicos, adyuvantes innovadores) para mejorar inmunogenicidad y seguridad

XXXI CONGRESO  
INTERNACIONAL



# XXXI CONGRESO INTERNACIONAL SCAI 2025

SOCIEDAD CHILENA DE ALERGIA E INMUNOLOGIA