



Artículo Valorado Críticamente

La inmunoterapia sublingual demuestra ser eficaz en los niños con asma alérgico

Cristina Rivas Jueas. Servicio de Pediatría. Hospital de Torrevieja. Alicante (España).

Correo electrónico: crisrijue@hotmail.com

Javier González de Dios. Servicio de Pediatría. Hospital de Torrevieja. Alicante (España).

Correo electrónico: jgonzalez@torrevieja-salud.com

Términos clave en inglés: immunotherapy; asthma; meta-analysis; pediatrics

Términos clave en español: inmunoterapia; asma; metanálisis; pediatría

Fecha de recepción: 29 de abril de 2008

Fecha de aceptación: 30 de abril de 2008

Fecha de publicación: 1 de junio de 2008

Evid Pediatr. 2008; 4: 28 doi: vol4/2008_numero_2/2008_vol4_numero2.3.htm

Cómo citar este artículo

Rivas Jueas C, González de Dios J. La inmunoterapia sublingual demuestra ser eficaz en los niños con asma alérgico. Evid Pediatr. 2008; 4: 28

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín por medio del ETOC <http://www.aepap.org/EvidPediatr/etoc.htm>

Este artículo está disponible en: http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol4/2008_numero_2/2008_vol4_numero2.3.htm
EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA es la revista oficial del Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. © 2005-08. Todos los derechos reservados. ISSN : 1885-7388

La inmunoterapia sublingual demuestra ser eficaz en los niños con asma alérgico

Cristina Rivas Jueas. Servicio de Pediatría. Hospital de Torrevieja. Alicante (España).

Correo electrónico: crisrijue@hotmail.com

Javier González de Dios. Servicio de Pediatría. Hospital de Torrevieja. Alicante (España).

Correo electrónico: jgonzalez@torrevieja-salud.com

Referencia bibliográfica: Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, Baena-Cagnani CE, Orozco S, Pedroza A, et al. Metaanalysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age. *Chest*. 2008; 133: 599-609

Resumen estructurado:

Objetivo: evaluar la eficacia de la inmunoterapia sublingual (IS) en los pacientes pediátricos con asma alérgica.

Diseño: metanálisis.

Emplazamiento: MEDLINE, EMBASE, LILACS y CINAHL, desde el año 1966 hasta el 31 mayo de 2006. Búsqueda adicional de estudios de interés a través de las referencias de los estudios seleccionados. Se contactó con la mayoría de los investigadores para obtener datos adicionales.

Población de estudio: ensayos clínicos (EC) controlados y aleatorizados doble ciego, sin restricción lingüística. Población de estudio: menores de 18 años, con historia de asma y sensibilización alérgica demostrada (y alérgenos identificados). Intervención: administración de IS frente a la administración de placebo (se permitió todo tipo de alérgenos y a diferentes dosis); los estudios que analizaban la eficacia de IS en pacientes con rinoconjuntivitis alérgica se aceptaron si aportaban el análisis de los pacientes con asma. Variables de resultado principales: escalas de puntuación en síntomas de asma y uso de medicación de rescate. Tras la primera búsqueda, se identificaron 286 artículos, de los que se revisaron 73 y nueve cumplieron los criterios de inclusión.

Extracción de datos: dos revisores, de forma independiente, extrajeron los datos. El grado de acuerdo entre los observadores se midió con el coeficiente kappa que fue de: 0,85 (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 0,75-1,0); las discrepancias se resolvieron por consenso. Se realizó un análisis de los resultados por intención de tratar, teniendo en cuenta las pérdidas en los casos que fue posible. Dada la importante heterogeneidad entre los estudios (calculado por I²) se optó por un modelo de efectos aleatorios (DerSimonian y Laird) en el programa RevMan.

Resultados principales: en los nueve EC seleccionados la media de pacientes por estudio fue de 43 (intervalo: 14-97). Se utilizaron distintos alérgenos (principalmente ácaros en seis EC) y la media de duración de la IS fue 12 meses (intervalo: 3-32 meses). La calidad de los estudios, según la escala de Jadad, fue de 5/5 en cuatro y 4/5 en cinco.

Variable de resultado síntomas de asma: los nueve EC seleccionados incorporaron a 441 pacientes, 232 de los cuales recibieron IS y 209 placebo. La IS muestra una reducción de los síntomas de asma comparado con placebo, con una diferencia media estandarizada (DME**): -1,14 (IC 95%: -2,10 a -0,18; p = 0,02), con marcada

heterogeneidad (I²: 94,4%).

Variable medicación de rescate: los siete EC seleccionados incorporaron 366 pacientes, 192 de los cuales recibieron IS y 174 placebo. La IS muestra una reducción de la medicación de rescate comparado con el placebo, con una DME de -1,63 (IC95%: -2,83 a -0,44; p = 0,007), con marcada heterogeneidad (I²: 95,4%)

No se encontraron efectos adversos sistémicos graves, pero sí efectos locales diversos orales, nasales y gastrointestinales más frecuentes en el grupo IS (81 casos) que en el placebo (23 casos).

En un análisis de subgrupos, las diferencias en las variables de resultado eran patentes sólo en el grupo que utilizaba ácaros en la IS (el alérgeno más representativo en los EC analizados). En un análisis de sensibilidad post-hoc, utilizando un modelo de efectos fijos, no se modificaron los resultados en las variables analizadas (síntomas de asma y medicación de rescate).

Conclusión: la IS produce una reducción de los síntomas de asma y del uso de medicación de rescate en niños con asma alérgico, comparado con placebo.

Conflicto de intereses: Dr. Penagos recibió una subvención de Alβan Program; Dr. Canonica y Dr. Passalacqua: subvenciones y pago de conferencias por parte de Alk-Abello, Anallergo, Allergy Therapeutics, A. Menarini, Almirall, Altana, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi Farmaceutici, Genentech, Gentili, GlaxoSmithKline, Lofarma, Merck Sharp & Dome, Novartis, Pfizer, Schering Plough, Stallergènes y UCB Pharma; Dr. Orozco: subvenciones de AstraZeneca, Aventis, GlaxoSmith Kline y Schering Plough; Dr. Pedroza: subvenciones para investigación de AstraZeneca, Aventis, Boehringer Ingelheim y GlaxoSmithKline. Los Drs. Penagos, Compalati y Baena-Cagnani han declarado la no existencia de conflictos de intereses significativos con las compañías y organizaciones cuyos productos han sido valorados en este artículo.

Fuente de financiación: no consta.

* Prueba de heterogeneidad I²: describe el porcentaje de variación total entre los estudios debido a la heterogeneidad real y no al azar. I² oscila entre 0 y 100%; se considera un heterogeneidad baja, media o alta con valores de I² de 25%, 50% y 75%, respectivamente.

** Si diferentes EC valoran la misma variable utilizando distintas escalas, la DME permite convertir la misma variable a una escala común

Comentario crítico:

Justificación: además de la terapia farmacológica, se considera la inmunoterapia un arma eficaz para disminuir los síntomas de asma y la medicación¹. La inmunoterapia asocia un potencial riesgo de anafilaxia y reacciones graves; riesgo que va especialmente ligado a la administración de extractos por vía subcutánea y que, además, es en pacientes asmáticos en donde se han presentado las reacciones más importantes. El uso de la IS se propuso hace más de 20 años, al ser una ruta de administración potencialmente más segura que la clásica inmunoterapia subcutánea. No se conoce el mecanismo inmunológico exacto por el que la IS ejerce su efecto, pero se postula un mecanismo similar al de la subcutánea. Hasta el momento, se había obtenido evidencia suficiente para la utilización de la IS en rinitis alérgica, tanto en adultos² como en niños³. En la última revisión Cochrane sobre el efecto de la inmunoterapia en el asma, se excluyeron los estudios realizados con IS¹. Este es el motivo por el que este metanálisis adquiere gran relevancia.

Validez o rigor científico: la metodología del metanálisis sigue la propuesta QUOROM⁴ y cumple los criterios de calidad del Evidence-Based Medicine Working Group para este tipo de estudios⁵. Los nueve EC incluidos tenían una alta puntuación en la escala de Jadad.

El principal sesgo es la heterogeneidad que presentan los estudios en el uso de diferentes escalas para medir los síntomas de asma, cuestión que han tratado de solventar utilizando la DME como medida para manejar la diversidad. Otros problemas son las dosis variables de alérgenos, los distintos tipos de alérgenos (la respuesta parece más consistente en los estudios que utilizaron ácaros) y la diferente duración del tratamiento. Además no se pudo realizar un análisis por intención de tratar, porque los datos finales no estuvieron siempre disponibles. Asimismo, el pequeño número de pacientes en los EC aumenta la probabilidad de infraestimar la eficacia del tratamiento (error tipo II ***).

Interés o pertinencia clínica: el hecho de que la IS demuestre su eficacia la convierte en una alternativa a la inmunoterapia convencional, ya que minimiza el riesgo de sufrir efectos adversos y salva la barrera que, para algunos pacientes, supone la punción dolorosa frecuente. Su administración por vía oral es sencilla y no depende de personal sanitario. Disponer de una inmunoterapia sencilla de administrar, eficaz y segura para el arsenal del asma permite un mayor control de la enfermedad. Además, minimizaría el efecto psicológico de carga familiar y personal que supone una terapia larga y costosa como la terapia subcutánea. Supondría una mayor adhesión al tratamiento y la posibilidad de control de la enfermedad, que es el objetivo principal para obtener mejor calidad de vida.

Aplicabilidad en la práctica clínica: gracias a estudios como éste, puede que los próximos consensos y guías para el manejo del asma consideren esta vía de administración

como alternativa válida a la convencional. Para que esto sea una realidad aún quedan algunas preguntas por responder, entre ellas si la IS soportaría un análisis frente a la administración subcutánea de extractos, ya que en este metanálisis sólo se han incluido EC comparados con placebo. De momento, es un paso más hasta que se pueda considerar la IS como un tratamiento de primera línea⁶.

*** El error tipo II (también llamado error tipo beta) se comete cuando el investigador no rechaza la hipótesis nula siendo ésta falsa en la población. Es equivalente a la probabilidad de un resultado falso negativo, ya que el investigador llega a la conclusión de que ha sido incapaz de encontrar una diferencia que existe en la realidad.

Bibliografía:

- 1.- Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Inmunoterapia con alérgenos para el asma (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.) Allergen immunotherapy for asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(4):CD001186.
- 2.- Wilson DR, Torres-Lima M, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and metaanalysis. *Allergy*. 2005;60:4-12.
- 3.- Penagos M, Compalati E, Tarantini F, Baena-Cagnani R, Huerta J, Passalacqua G, et al. Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a randomized, placebo-controlled and double-blind trials. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;97:141-48.
- 4.- Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of reporting of meta-analyses. *Lancet*. 1999;354:1896-900.
- 5.- Oxman AD, Cook DJ, Guyatt GH and the Evidence-Based Medicine Working Group. User's guide to the medical literature. VI. How to use an overview. *JAMA*. 1994;272:1367-71.
- 6.- Townley RG. Is sublingual immunotherapy "ready for time"? *Chest*. 2008;133: 589-90.