

INMUNOTERAPIA SUBLINGUAL DE AEROALERGENOS: EVALUACION CRÍTICA.

Alvarez Cuesta E., Berges Gimeno P.

Servicio de Alergología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid

Resumen

La inmunoterapia subcutánea es la forma clásica de administración de la inmunoterapia y en la actualidad se considera el patrón oro. Sin embargo, desde hace varias décadas, se están buscando otras alternativas de administración de la inmunoterapia, más cómodas y más seguras, entre las que destaca la inmunoterapia sublingual. El objetivo principal de este capítulo es el análisis de la eficacia y la seguridad de la inmunoterapia sublingual, mediante una crítica revisión bibliográfica y que con las conclusiones que obtengamos basadas en la evidencia científica, tomemos las decisiones más adecuadas para el paciente en la práctica clínica diaria. Tras realizar un análisis de los meta-análisis y estudios controlados publicados, podemos concluir diciendo que en la actualidad la evidencia científica a favor de la inmunoterapia subcutánea es mayor y más consistente que para la Inmunoterapia sublingual; solo podemos recomendar su utilización, en casos muy seleccionados de pacientes adultos que padecen rinitis alérgica por sensibilización a gramíneas.

1. Introducción

Definimos la inmunoterapia aplicada a las enfermedades alérgicas como un tratamiento específico de alérgeno, capaz de modificar el curso de ciertas enfermedades alérgicas mediadas por IgE, con un efecto multiorgánico y duradero a largo plazo después de suspender su administración; permite mejorar la calidad de vida del paciente alérgico, tiene efectos preventivos e induce tolerancia clínica e inmunológica. La inmunoterapia subcutánea (ITSC) es la forma clásica de administración de la inmunoterapia y se considera el patrón oro^{1,2}. Disponemos comercialmente en España para la inmunoterapia subcutánea, en el año 2005, de extractos acuosos y extractos modificados; dentro de los extractos modificados podemos optar por alérgenos

adsorbidos (hidróxido aluminio, fosfato cálcico, tirosina) o alergenios polimerizados (alergoides) con formaldehído o glutaraldehído y adsorbidos a hidróxido de aluminio (extractos polimerizados con adyuvante MPL, extractos despigmentados y polimerizados). Apostamos porque la prescripción y manejo práctico de la ITSC sea personalizada (como un traje a medida) ³.

En las últimas décadas se han buscado otras alternativas a la inmunoterapia subcutánea más cómodas de administrar y seguras, destacando por el número de trabajos publicados, la vía sublingual. La primera publicación sobre la inmunoterapia sublingual (ITSL) de alergenios se realizó hace 20 años y en la actualidad existen 38 estudios doble-ciego placebo. El objetivo de este capítulo es la evaluación de la eficacia y de la seguridad de la inmunoterapia sublingual (ITSL), mediante una crítica revisión bibliográfica, siguiendo los principios de la medicina basada en la evidencia. El concepto de Medicina Basada en la Evidencia data de 1992 ⁴ y la clasificación hoy en día más aceptada es la propuesta por Shekelle PG et al ⁵. La categoría de la evidencia I es la más importante desde el punto de vista de su aplicación en la rutina diaria. Dentro de la categoría I se contemplan 2 grados de evidencia, el Ia donde se incluye la evidencia que aportan los meta-análisis de estudios clínicos controlados y randomizados y el Ib, si existe evidencia de al menos un estudio clínico controlado y randomizado, siempre y cuando no exista evidencia contraria. Otros grados de evidencia son: II, estudios controlados no randomizados; III, estudios observacionales o casos clínicos; IV, opinión de expertos, artículos de revisión. Por tanto, el meta-análisis aporta el mejor nivel de evidencia en la actuación médica que se quiere investigar para tomar la decisión más adecuada para el cuidado del paciente.

2. Eficacia de la ITSL.

Para considerar a la ITSL como un tratamiento eficaz en las enfermedades alérgicas, debemos encontrar publicados en la literatura científica, meta-análisis de calidad que demuestre que dicho tratamiento disminuye los síntomas y disminuye el consumo de medicación sintomática simultáneamente para los diversos órganos afectados. Además debemos buscar, mencionar y analizar estudios controlados: que demuestren que la ITSL mejora la calidad de vida del paciente; que es un tratamiento eficaz a largo plazo; que altera el curso natural de las enfermedades alérgicas; que previene el desarrollo de nuevas sensibilizaciones y el desarrollo de asma en pacientes con rinitis;

que es un tratamiento seguro y adecuado desde un punto de vista de coste-eficacia.

En la actualidad se han publicado 2 meta-análisis sobre la eficacia de la ITSL^{6,7}. En el meta-análisis publicado por Olaguibel et al⁶ se incluyeron 7 estudios con un total de 256 niños. De los cuales, 129 recibieron tratamiento con ITSL y 127 niños con placebo. De los 7 estudios incluidos, 4 fueron realizados con ITSL de antígenos de ácaros, 1 estudio con gramíneas, 1 estudio con parietaria y 1 estudio con árboles.

De los resultados obtenidos por dicho meta-análisis señalaríamos, la heterogeneidad estadística de los apartados estudiados. En cuanto a los síntomas nasales y oculares así como del consumo de medicación los resultados del grupo tratado con inmunoterapia sublingual no son mejores que los tratados con placebo; estos resultados se completaron con una *p* no significativa. Respecto a los síntomas de asma, los resultados del meta-análisis indican que tras recibir tratamiento con ITSL se obtiene una significativa reducción de los síntomas (SMD -1.42, 95% intervalos de confianza (IC) -2,51 a -0.34; *p* = 0.010); como ya hemos indicado, no se observa reducción del consumo de medicación por lo que no es descartable un efecto placebo. Si analizamos los estudios clínicos incluidos en este apartado del meta-análisis, observamos que los resultados de 3 (60%) de los 5 estudios representados, no demuestran diferencias entre el grupo tratado con ITSL y el tratado con placebo. Al leer los dos estudios con resultados favorables observamos que en la publicación de Tari et al⁷, efectivamente se demuestra reducción de los síntomas de asma, pero se describen 32 efectos adversos sistémicos, el 20% de ellos de grado 3 según la clasificación de la EAAC. Este porcentaje tan alto de efectos adversos sistémicos, invalida en nuestro criterio sus resultados positivos de cara a una posible aplicación en la práctica clínica diaria; dicho de otro modo, no es asumible en la práctica diaria un número tan alto de efectos adversos. El otro estudio favorable, Vourdas et al⁸, demuestra reducción de los síntomas bronquiales pero no hay una disminución de los síntomas nasales ni oculares ni del consumo de medicación (perfectamente compatible con un efecto placebo); en nuestro criterio además este manuscrito presenta problemas metodológicos.

El segundo meta-análisis publicado sobre la ITSL fue llevado a cabo por Wilson et al⁹, en el año 2005. Se incluyeron 22 estudios clínicos randomizados, doble ciego con un total de 979 pacientes (adultos y niños). De los 22 estudios incluidos, 6 fueron realizados con antígenos de ácaros, 5 con gramíneas, 5 con parietaria, 3 con árboles, uno con ambrosía y otro con ciprés. De los resultados obtenidos destacaríamos, que en el

76% de los estudios clínicos (16 de 21 estudios) no existen diferencias entre la ITSL y el placebo, al valorar los resultados de los síntomas nasales y en el 82% de los estudios (14 de 17) no existen diferencias en el consumo de medicación sintomática entre el grupo que recibió ITSL y el grupo placebo.

En el análisis por subgrupos del meta-análisis 9, observamos que en estudios clínicos con niños, no encontraron una reducción significativa de los síntomas nasales ni del consumo de medicación; el análisis encontró falta de heterogeneidad. En estudios llevados a cabo solamente con adultos que padecían rinitis por gramíneas, se obtiene una reducción significativa de los síntomas nasales (SMD -0.37 ; $p = 0,05$) como del consumo de medicación (SMD $-0,41$; $p = 0,04$). Sin embargo destaca una significativa heterogeneidad entre los estudios y la relevancia clínica tanto en la mejoría de los síntomas como en el menor consumo de medicación es leve, ya que la media de la diferencia estandarizada es inferior a 0,5. No se encontró eficacia en los estudios que administraron ITSL con alérgenos perennes ni con parietaria.

Concluiremos esta primera parte de la revisión:

1. Diciendo que el grado de evidencia es la pero solo para adultos que padecen rinitis por gramíneas.
2. Recordando la relevancia clínica de los hallazgos de los meta-análisis de mayor calidad (ver tabla nº 1), tanto en enfermos tratados con ITSL como con ITSC. Claramente se aprecia la superioridad de la ITSC sobre la ITSL.

Hemos encontrado 4 estudios multicéntricos recientes ^{10, 11, 12, 13} doble ciego controlados con placebo, no incluidos en los meta-análisis anteriormente comentados. Dos de estos multicéntricos ^{10,11} solo incluían niños, fueron realizados en 37 clínicas alemanas y sumando un total de 263 enfermos. En el manuscrito de Bufe et al ¹⁰ se incluyeron 161 niños con rinoconjuntivitis por gramíneas, 68 de los cuales padecían asma. Después del primer y segundo año de tratamiento con ITSL no se objetivó una mejoría significativa de los síntomas ni del consumo de medicación. Solamente después de tres años de tratamiento y únicamente en el subgrupo que presentaba síntomas severos, se demostró un menor consumo de medicación pero sin variación en los síntomas. Rollinck et al ¹¹ incluyeron 97 niños que padecían rinitis y/o asma estacional por sensibilización a gramíneas. Tras 32 meses de tratamiento activo se objetivó una reducción significativa del consumo de medicación de rescate pero no hubo una

reducción de los síntomas nasales, oculares o bronquiales a lo largo de las 3 estaciones polínicas. Tampoco se objetivaron diferencias significativas entre los grupos que fueron tratados con ITSL y placebo en las diferentes pruebas de provocación que llevaron a cabo después de 32 meses de tratamiento.

Bowen et al ¹², coordinó un estudio multicentrico coestacional con 76 pacientes (adultos y niños) que padecían rinoconjuntivitis alérgica por ambrosía realizado en 9 centros canadienses. No se objetivaron diferencias significativas ni en los síntomas nasales ni oculares ni en el consumo de medicación sintomática entre el grupo placebo y el tratado con ITSL.

Smith et al ¹³ realizó un estudio en el que participaron 186 pacientes adultos que padecían rinoconjuntivitis por sensibilización a gramíneas, procedentes de 16 centros del Reino Unido. Después de un año de tratamiento con tabletas sublinguales no se objetivaron diferencias entre el grupo activo y el placebo. Los pacientes que recibieron ITSL, solo después de 2 años de tratamiento, presentaron una mejoría clínica leve ya que apreciaron una disminución significativa en el número de estornudos y de la hidrorrea pero no se objetivó una mejoría del bloqueo nasal ni se redujo la medicación sintomática que utilizaban.

Respecto a si la ITSL mejora la calidad de vida de los pacientes, señalar que se han publicado dos estudios ^{14, 15} en los que se han utilizado cuestionarios de calidad de vida. En el año 2004, Bousquet et al ¹⁴, objetivó después de 25 meses de aplicarse la dosis de mantenimiento de la ITSL (y no antes), mejoría significativa solo en tres de los siete dominios tabulados (cuestionario SF-20), a saber, percepción general de salud, dolor físico y función social. En 2004, Khinchi ¹⁵ observó que no existían diferencias significativas en ninguno de los 9 dominios analizados (SF-36) ni antes del estudio ni después de 1 y 2 años de tratamiento con dosis de mantenimiento de ITSL.

En relación con el efecto de la ITSL y su eficacia a largo plazo, solo hemos localizado un estudio, Di Rianzo ¹⁶. Este estudio fue llevado a cabo en un grupo de pacientes pediátricos, los cuales se dividieron en 2 subgrupos de pacientes: uno recibió tratamiento con ITSL más la medicación sintomática necesaria; y el otro grupo (control) recibió la medicación sintomática correspondiente. Después de 5 años de tratamiento con ITSL, los pacientes se siguieron durante 10 años y se objetivó una reducción significativa de la presencia de asma, de la necesidad de medicación y un incremento pico flujo comparado con el grupo control. Según la clasificación MBE le

correspondería un grado de evidencia IIa.

Respecto al efecto preventivo de la ITSL, hemos encontrado un estudio clínico¹⁷ abierto controlado publicado en el año 2004. Los resultados señalan que el grupo de pacientes del estudio que recibieron ITSL de gramíneas durante 3 años, 8 de 45 desarrollaron asma, sin embargo 18 de 44 del grupo control padecieron asma. Según la clasificación MBE le correspondería un grado de evidencia IIa.

3. Seguridad de la ITSL

Se trata de un tratamiento donde no se han descrito reacciones fatales pero eso no significa que este exento de riesgos. Se han descrito las siguientes reacciones sistémicas¹⁸: asma moderado y severo^{7,11,19,20} que incluso requirió en algunos casos hospitalización, urticaria generalizada, edema laríngeo, rinitis y conjuntivitis, angioedema de lengua, labios, síntomas gastrointestinales. La presencia de reacciones sistémicas, tiene una mayor relevancia dado que el paciente se administra la ITSL en su domicilio, donde no existe personal médico entrenado, ni material médico para tratar y documentar precozmente estas reacciones adversas. Grado de evidencia en este apartado, III.

4. ITSL versus ITSC

Hemos localizado 5 estudios de los cuales 4 presentan problemas metodológicos a saber: no incluyen grupo control (Bernadis²¹, 1996 y Piazza²², 1995); no utilizan la técnica de doble simulación (Mungan²³, 1999); no programaron el brazo placebo - placebo (Quirino²⁴, 1996). El estudio metodológicamente mas correcto es el de Khinchi¹¹, 2004 pero, presentó el problema que el numero de pacientes que terminaron el estudio fue pequeño, por tanto, esta puede ser la causa de que no se detectaran diferencias entre la ITSC y la ITSL²⁵, de ahí que se necesiten mas estudios para aclarar este tema; Insistimos, en este último estudio no se han detectado diferencias significativas entre la ITSL y la ITSC lo que no implica que la ITSL sea igual a la ITSC.

5. ITSL: Preguntas abiertas

- a. ¿Cuál es la dosis óptima?
- b. ¿Cuál es la pauta óptima de administración?
- c. ¿Creen ustedes que los niños, especialmente los mas pequeños, van a mantener debajo de la lengua sin tragar, 8 aplicaciones de antígeno, durante dos minutos

sin tragar, de 3 a 7 veces por semana, durante 5 años?

- d. ¿Por qué se deglute el extracto y no se escupe?
- e. Si la seguridad es la piedra angular de la ITSL, ¿Por qué después de 20 años, no tenemos disponible comercialmente ITSL para veneno de heminópteros, especialmente para abejas?
- f. ¿Cuál es el coste-eficacia de la ITSL?
- g. ¿Cuál es la adherencia a largo plazo de la ITSL?
- h. ¿Modifica la ITSL el curso natural de la enfermedad alérgica?
- i. ¿Cuál es el mecanismo de acción de la ITSL?
- j. ¿Cuál es el perfil del paciente a recibir ITSL?

6. CONCLUSIONES

Con todo lo expuesto podemos concluir diciendo que:

1. En el momento actual, la evidencia científica a favor de la ITSC es claramente mayor y mas consistente que para la ITSL;

2. La ITSC (con su ligero riesgo), es el tratamiento inmunoterapico de elección;

3. Antes de recomendar la ITSL en niños, como una opción terapéutica alternativa a la ITSC se precisan más estudios clínicos; puede considerarse que si la suma de los pacientes estudiados es superior a 500, los resultados que se obtengan se aproximarán mucho a los definitivos.

4. Necesitamos más datos científicos antes de que la ITSL se considere a la par con la ITSC.

5. No obstante lo anterior, según la medicina basada en la evidencia, puede recomendarse su utilización en casos muy seleccionados de pacientes adultos que padecen rinitis por gramíneas.

BIBLIOGRAFIA

- 1. Álvarez Cuesta E, González Mancebo E. Immunotherapy of asthma. Curr. Opin. Pulm. Med., 2000; 6: 50-5.

2. Álvarez Cuesta, E., González Mancebo E.: The etiological treatment of respiratory allergic diseases: use of immunotherapy for therapeutical and preventive purposes. *Rev. Portug. Imunoalergol*, 2002; 10:171-175.
3. Alvarez-Cuesta E, Beristain A. Practical management of immunotherapy. *Revue francaise d'allergologie en d'immunologie clinique*, 2003: 301-308
4. Guyatt G., Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 1992 Nov 4; 268(17):2420-5
5. Shekelle PG, Wolf SH, Eccles M Grimshaw J. Clinical guidelines: developing guidelines. *BMJ* 1999; 318: 593-6
6. Olaguibel JM, MJ Alvarez Puebla. Efficacy of sublingual allergen vaccination for respiratory allergy in children: conclusions from one meta-analysis. *J. Invest Allergol Clin Immunol* 2005, 15: 9-16
7. Tari et al. Efficacy of sublingual immunotherapy in patients with rhinitis and asthma due to house dust mite. A double-blind study. *Allergol et Immunopathol*, 1990, 18: 277-84
8. Vourdas et al. Double-blind, placebo-controlled evaluation of sublingual immunotherapy with standardized olive pollen extract in pediatric patients with allergic rhinoconjunctivitis and mild asthma due to olive pollen sensitization. *Allergy* 1998; 53: 662-672
9. Wilson DR, Torres Lima M, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2005, 60: 4-12
10. Bufe A, Ziegler-Kirbach E, Stoeckmann E et al. Efficacy of sublingual swallow immunotherapy in children with severe grass pollen allergic symptoms: a double-blind placebo-control study. *Allergy* 2004; 59: 498-504
11. Rollinck-Werninghaus C, Wolf H, Liebke C, et al. A prospective, randomised, double blind, placebo-controlled multi-centre study on the efficacy and safety of sublingual immunotherapy (SLIT) in children with seasonal allergic rhinoconjunctivitis to grass pollen. *Allergy* 2004; 59: 1285-1293
12. Bowen T, Greenbaum J, Charbonneau Y et al. Canadian trial of sublingual swallow immunotherapy for ragweed rhinoconjunctivitis. *Ann Allergy Asthma*

Immunol 2004; 93: 425-430

13. Smith H, P White, I Annila, A Frew. Randomized controlled trial of high-dose sublingual immunotherapy to treat seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 831-7
14. Bousquet et al. Sublingual-swallow immunotherapy (SLIT) in patients with asthma due to house-dust mites: a double-blind, placebo-controlled study. *Allergy* 1999; 54: 249-260
15. Khinchi MS, Poulsen LK, Carat F et al. Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollen allergen-specific immunotherapy: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. *Allergy* 2004; 59: 45-53.
16. Di Rienzo V, Marcucci F, Puccinelli P et al. Long-lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a 10-year prospective study. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 206-10
17. Novembre E, Galli E, Landi F et al. Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 851-7
18. Grosclaude et al. Safety of various dosage regimens during induction of sublingual immunotherapy. A preliminary study. In. *Arch Allergy Immunol* 2002; 129: 248-53
19. Gozalo F, Martin S, Rico P, et al. Clinical Efficacy and tolerance of two year Lolium perenne sublingual immunotherapy. *Allergol et Immunopathol* 1997; 25:219-227.
20. Hirsch T., Sahn M., Loupold W. Double-blind placebo-controlled study of sublingual immunotherapy with house dust mite extract (D.pt.) in children. *Pediatr. Allergy Immunol* 1997; 8: 21-27.
21. Bernardis P, Agnoletto M, Puccinelli P et al. Injective versus sublingual immunotherapy in *Alternaria tenuis* allergic patients. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1996; 6(1): 55-62.
22. Piazza I., Bizarro N: Humoral response to subcutaneous, oral and nasal immunotherapy for allergic rhinitis due to *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Ann*

Allergy Asthma Immunol 1995; 74:276-277

23. Mungan D, Misirligil Z, Gürbüz L. Comparison of the efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy in mite-sensitive patients with rhinitis and asthma – a placebo controlled study. Ann Allergy Asthma Immunol 1999;82:485-90.
24. Quirino T, Iemoli E, Siciliani E et al. Sublingual versus injective immunotherapy in grass pollen allergic patients: a double-blind, (double-dummy) study. Clin Exp Allergy 1996;26:1253-61.
25. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. Ann Intern Med 2001; 134: 657-662

Tabla 1

EFICACIA IT. SL. vs IT. SC

Meta-análisis	PUNTUACION SINTOMAS	<CONSUMO MEDICACION	RELEVANCIA CLINICA
IT.SL. vs Placebo Adultos ⁽¹⁾ con Rinitis (gramíneas)	SMD = - 0.30	SMD = - 0.36	LEVE
IT.SL. vs Placebo Niños ⁽¹⁾	p = N.S.	p = N.S.	0 !
IT.SC. vs Placebo Rinitis ⁽²⁾	SMD = - 0.70	SMD = - 0.80	ALTA
IT.SC. vs Placebo Asma ⁽³⁾	SMD= - 0.80	SMD= - 0.80	ALTA

Wilson⁽¹⁾, Allergy 2005; 60:4-12; Calderon⁽²⁾, Cochrane Lib. 2006; Abramson⁽³⁾, Cochrane Library,2003, ISSUE 2. Oxford: update software.