

POSITION PAPER

Inmunoterapia sublingual en niños

R. Leonart, F. Muñoz, J.L. Eseverri, A. Martínez-Cañabate, A.I. Tabar y C. Pedemonte

Comité de Inmunoterapia de la Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergología Pediátrica (SEICAP)

RESUMEN

En la actualidad hay un creciente interés en el uso de la inmunoterapia por vía sublingual (ITSL) por su fácil administración y, según estudios previos, los escasos y leves efectos secundarios. Sin embargo, al menos en niños, la eficacia aún no está totalmente demostrada, y por otra parte, los mecanismos de acción no están aclarados, pues los estudios son escasos, contradictorios a veces y no concluyentes. Por este motivo, se ha efectuado una revisión bibliográfica, mediante la búsqueda en MEDLINE, seleccionando trabajos efectuados en niños, doble ciego. Sólo se han localizado 10 trabajos con esas características. Todos están realizados por investigadores europeos, nueve de los cuales están publicados en revistas del continente. La eficacia se valora por parámetros clínicos y por la reducción del uso de medicación. En cuanto a la eficacia, los resultados no son homogéneos, aunque en su mayoría finalmente se acepta la utilidad de la vía de administración. Además, faltan estudios con alergenos distintos de los usados en esos estudios, que lo han sido con ácaros y pólenes de gramíneas. En conclusión, faltan más trabajos que valoren la eficacia en niños. En población general, se considera que si se demostrase la eficacia en el tratamiento de la sensibilización a veneno de himenópteros, como está demostrado con la IT subcutánea, podría afirmarse con certeza la utilidad de esta vía de administración. Finalmente, se considera que podría utilizarse la ITSL en niños que hayan tenido reacciones sistémicas con IT subcutánea, o que manifiesten algún rechazo a la administración de inyecciones.

Palabras clave: Inmunoterapia sublingual. Eficacia. Reacciones adversas. Mecanismo de acción. Niños.

Correspondence:

Secretaría Técnica SEICAP
Apartado de Correos 7029
08080 Barcelona

SUMMARY

Sublingual immunotherapy is currently attracting growing interest because of its ease of administration and, according to previous studies, its infrequent and mild adverse effects. However, at least in children, the efficacy of this therapy has not been completely demonstrated. In addition, the mechanisms of action remain to be elucidated since few studies have been published and the results have been contradictory and sometimes inconclusive. For this reason, we performed a literature review through the MEDLINE database, selecting double-blind studies carried out in children. Only 10 studies meeting these requirements were retrieved. All the studies were performed by European researchers and nine were published in European journals. Efficacy was evaluated by clinical parameters and by reduction in medication use. The results on efficacy are not homogeneous, although most support the utility of this route of administration. Moreover, reports of allergens other than those used in these studies – dust mites and grass pollens – are lacking. In conclusion, further studies evaluating the efficacy of this therapy in children are required. Among the general population, if the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of sensitization to hymenoptera venoms were demonstrated, as has been the case with subcutaneous immunotherapy, the utility of this route of administration would be definitively confirmed. Finally, sublingual immunotherapy could be used in children who have shown systemic reactions to subcutaneous immunotherapy or who refuse to undergo injections.

Key words: Sublingual immunotherapy. Efficacy. Adverse reactions. Mechanism of action. Children.

INTRODUCCIÓN

La práctica de la inmunoterapia mediante la administración de alergenos por vías distintas de la parenteral no es nueva^{1,2}, habiendo en la actualidad un progresivo interés en la utilización de la vía sublingual (ITSL). En los últimos años la valoración de esta vía de administración de la inmunoterapia ha cambiado^{3,4}. Mientras en el documento de posición sobre inmunoterapia de la OMS del año 1998⁵ se concluía que no existía suficiente evidencia científica para recomendar la ITSL en niños, debido a las reacciones secundarias aparecidas, un documento de opinión posterior sobre Inmunoterapia Local⁶ elaborado por la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica (EAACI) y la Sociedad Europea de Alergología Pediátrica e Inmunología Clínica (ESPACI) sostiene que la Inmunoterapia sublingual es eficaz. En este documento se afirma que la ITSL disminuye la sintomatología alérgica y el consumo de medicación.

En el documento ARIA⁷ (Rinitis Alérgica y su Impacto sobre el Asma) del 2001 se confirma la eficacia, recomendando la ITSL con dosis elevadas, tanto en niños como en adultos. La recomendación se hace con un nivel A de evidencia que implica la existencia de estudios a doble ciego y con control de placebo.

Como la técnica para administrar la ITSL consiste en mantener el extracto del alergeno bajo la lengua durante uno o dos minutos y después se deglute, el propio paciente puede hacerlo en su domicilio. Frente a esta comodidad, se oponen los posibles errores en la dosificación y correcta ejecución de la técnica de aplicación sublingual, así como olvidos o desidia en el cumplimiento.

OBJETIVOS

A pesar de la recomendación del ARIA, son pocos los estudios efectuados con el fin de comprobar la eficacia, controlados con una metodología adecuada. Por este motivo el Comité de Inmunoterapia de la SEICAP decidió hacer una revisión de los trabajos publicados sobre estudios con ITSL, efectuados en niños, controlados con placebo, a doble ciego.

MATERIAL

Búsqueda bibliográfica

Se ha realizado la búsqueda bibliográfica a través de MEDLINE, habiéndose encontrado diez estudios en niños, practicados con control de placebo. En cin-

co de estos trabajos se postulan mecanismos inmunológicos de acción de la ITSL, en el resto se comprueban la eficacia, valorada por diversos parámetros en cada estudio, y la seguridad. Una primera aproximación a estos estudios revela que todos ellos son de autores europeos, la mayoría italianos y franceses y, excepto uno⁸, todos publicados en revistas europeas. No hay estudios a largo plazo, máximo 24 meses y no se conoce si persisten los efectos beneficiosos una vez interrumpido el tratamiento.

RESULTADOS Y COMENTARIOS

A continuación se analizan los diversos estudios en cuanto a mecanismos de acción, eficacia y seguridad.

Mecanismos de acción

Los estudios con inmunoterapia específica subcutánea se centran en los cambios que produce la inmunoterapia en la respuesta de la célula T al alergeno. Los trabajos con ITSL han sido principalmente clínicos y se dispone de poca información sobre los posibles mecanismos de acción. Los siguientes estudios han demostrado algún cambio en la respuesta inmunológica.

En el primer estudio, publicado en 1998 por Clavel et al⁹, se valoraron parámetros inmunológicos tras la ITSL con extracto de polen de gramíneas. La dosis de mantenimiento fue de 300 IR (Índice de Reactividad). Hubo un incremento significativo de los niveles de IgE específica para *phleum* en el grupo con ITSL (preestacional $19,5 \pm 10,34$ kU/l vs postestacional $57,5 \pm 23,54$ kU/l: $p < 0,001$). El incremento de IgE específica en el grupo placebo fue significativamente más bajo que en el grupo tratado ($p < 0,001$). La media del nivel de IgG4 específica postestacional en el grupo tratado fue significativamente más elevada que en el grupo placebo ($3,5\% \pm 1,45$ vs $2,0\% \pm 0,6$: $p < 0,03$; media 95 % CI). La comparación intragrupo de los niveles pre y post estacionales muestran un incremento significativo de IgG4 específica en el grupo tratado ($p < 0,001$) pero no hay diferencia en el grupo placebo. El balance IgG4/IgE no se correlaciona con las puntuaciones de síntomas y uso de medicación. Bousquet¹⁰, también encuentra aumentos de IgE e IgG4 en el grupo tratado con ITSL con ácaros (tabla I). La media de los niveles séricos de IgE e IgG4 específicos frente a *Dermatophagoides pteronyssinus* (D.Pt) y *Dermatophagoides farinae* (D.F), disminuyeron en el grupo placebo y aumentaron en el de tratamiento. A los 25 meses de tratamiento, las diferencias entre ambos grupos fueron

Tabla I

Valores de IgE e IgG4 específicos al inicio y a los 25 meses de ITSL con ácaros

Igs (D. pteronyssinus)	T0	25 m
SLIT		
IgE	126,4 ± 115,36	152,7 ± 202,07
IgG4	4,6 ± 3,02	6,1 ± 4,22
Placebo		
IgE	139,4 ± 125,77	112,7 ± 108,59
IgG4	5,3 ± 3,74	5,1 ± 2,61

significativas para la IgE: D. Pt ($p < 0.05$) y D. F. ($p < 0.02$), IgG4 D. Pt ($p = 0.001$) e IgG4 D. F. ($p = 0.001$)

La Rosa et al también valoran la IgE e IgG4 específica en un grupo de niños tratados con un extracto de polen de parietaria por vía sublingual. Los niveles de IgE específica fueron variables sin diferencia significativa entre los dos grupos. Por lo que respecta a la IgG4 específica, antes de iniciar el tratamiento el porcentaje de la misma fue más elevado en el grupo placebo que en el de tratamiento, sin valor estadístico significativo. A lo largo del estudio, los valores no variaron significativamente en el grupo placebo, mientras que en el grupo activo experimentó una elevación significativa en relación con aquel ($p = 0.02$). Pajno PG et al¹¹, no encuentran cambios significativos en el contenido sérico de la IgE específica para D.Pt., de IgG total ni de IgG4, en ninguno de los grupos.

Otros estudios se han centrado en valorar el efecto de la ITSL en mucosas nasal y sublingual. Así, Passalacqua et al¹² en cepillado nasal, observaron un

descenso significativo del número de neutrófilos ($p = 0.001$) y eosinófilos ($p = 0.01$) después del tratamiento sólo en el grupo de pacientes que recibieron la vacuna (adultos entre 22 y 47 años), y al mismo tiempo disminuyó la expresión de ICAM-1 en las células epiteliales ($p = 0.04$). En cambio, no detectaron cambios en la concentración de PCE soluble en el producto del lavado nasal. Marcucci et al¹³ en la mucosa sublingual no encontraron variaciones en el contenido de triptasa tras el tratamiento, pero la PCE, que estaba más elevada en los alérgicos que en los no alérgicos, disminuyó significativamente.

En conclusión, aunque se han descrito diversas variaciones en los niveles séricos de IgE total y específica, IgG4 total e IgG4 específica, así como en mucosas sublingual y nasal, en las que también hay variaciones en el contenido de triptasa, de neutrófilos, eosinófilos, PCE e ICAM-1, los resultados son contradictorios en unos casos y escasamente contrastados en otros.

Sin duda, un mejor conocimiento de la farmacocinética de la ITSL, la absorción y el destino de los alergenos, es necesario para formular hipótesis sobre los posibles mecanismos de acción.

Eficacia

En la tabla II se detallan los 10 estudios controlados con placebo en población pediátrica publicados hasta la fecha. En 8 de estos estudios se produce una mejora significativa en alguno de los parámetros estudiados¹⁷ en el grupo tratado con ITSL, mientras que en los dos estudios restantes^{18,19} no se encontró mejora significativa de estos parámetros, aunque, en los dos se observó una tendencia hacia una mejora clíni-

Tabla II
Estudios controlados de ITSL en población pediátrica

Autor	Alergeno	Patología	Edad	Pacientes A/P	Duración	Resultados	Efectos secundarios
Tari ¹⁴	Ácaros	R, C, A	5-12	30/28	18	+	3 broncoespasmo grave
Hirsh ¹⁹	Ácaros	R, A	6-12	15/15	12	NS	Leves
Vourdas ¹⁵	Olivo	R, C, A	7-17	33/31	24	+	Leves
Clavel ⁹	Gramíneas	R, C, A	8-55	62/58	6	+	Leves
Bousquet ¹⁰	Ácaros	A	7-42	32/33	24	+	Leves
La Rosa ⁸	Parietaria	R, C, A	6-14	14/15	24	+	Leves
Pradalier ¹⁶	Gramíneas	R, C, A	7-58	62/61	4	+ : C, A NS: R	Leves
Guez ¹⁸	Ácaros	R, C, A	6-51	36/36	24	NS	No
Pajno ¹¹	Ácaros	R, C, A	8-15	12/9	24	+	Leves
Caffarelli ¹⁷	Gramíneas	R, C, A	4-14	24/20	3	+	No

R: rinitis; C: conjuntivitis; A: asma; A/P: activos/placebo.

ca en los grupos activos sin que alcanzara un valor significativo. Los dos estudios en los que no se evidenciaba mejora fueron realizados con extracto de ácaros. En el estudio de Guez¹⁸ hay un elevado porcentaje de abandonos (30 % activo y 61 % placebo). Se concluye que no hay diferencias por la reducción de la presión alergénica, en ambos grupos, debido a las medidas de control ambiental recomendadas. En el estudio de Hirsh¹⁹ la dosis de alergeno administrada fue unas 5 veces superior a la de IT subcutánea, a diferencia de la mayoría de estudios en los que la dosis alcanzada es muy superior. En el documento ARIA se recomienda una dosis acumulada de unas 100 veces superior a la IT subcutánea⁷.

En uno de los trabajos el extracto usado para la ITSL fue un alergoide¹⁷, en los otros se han administrado extractos sin modificar. Los alergenos han sido ácaros (5 estudios), polen de gramíneas (3 estudios), de parietaria (1 estudio) y de olivo (1 estudio). En niños no hay estudios controlados con placebo, efectuados con extracto de epitelios de animales ni con Alternaria.

En cada uno de los estudios, la eficacia se valora por diferentes variables: síntomas clínicos de rinitis, conjuntivitis y/o asma y la reducción del uso de medicación sintomática. En algunos de los estudios sólo se observa mejoría de uno de estos parámetros. Así, en los ensayos clínicos de La Rosa et al⁸ y de Vourdas et al¹⁵ mejoran los síntomas pero no el uso de medicación. En otros, la mejora de los síntomas es muy selectiva. En los pacientes tratados por Pradalier et al¹⁶ no se reduce el consumo de medicación de alivio ni mejoran los síntomas de rinitis. Sin embargo, mejoran los síntomas de conjuntivitis y se previene la aparición de asma.

Existe un único estudio controlado por doble ciego²⁰, en pacientes de 12 a 45 años, en el que se compara la ITSL con la IT subcutánea. Los resultados demuestran una eficacia similar para ambos tratamientos en lo que respecta a síntomas y necesidad de medicación de alivio. En cambio, en el grupo tratado con ITSL no se produjo el aumento de IgG e IgG4 específica que sí estaba presente en el grupo con IT subcutánea.

Tolerancia

La principal ventaja de la ITSL sobre la IT parenteral es la de minimizar el riesgo de efectos adversos. Así pues conviene estudiar con detalle la tolerancia de todos los estudios publicados. En la mayoría de ellos no se encuentran diferencias significativas en cuanto a efectos adversos entre el placebo y el tratamiento activo. El efecto adverso más frecuentemente reportado es el prurito sublingual. Este pruri-

to siempre se define como leve y que se resuelve espontáneamente.

En uno de los estudios se observaron efectos adversos graves: molestias gastrointestinales, urticaria y asma. Posteriormente, estudios de farmacovigilancia practicados en un total de 486 niños que recibían ITSL^{21,22}, han demostrado que esta vía de administración es perfectamente tolerada en niños. Los únicos efectos adversos con mayor incidencia en niños que recibían tratamiento activo eran los digestivos: prurito bucal y alteraciones gástrico-intestinales²². Estos reacciones pueden considerarse locales, tal como ocurre con las reacciones cutáneas después de las inyecciones subcutáneas en la inmunoterapia convencional.

CONCLUSIONES

En primer lugar conviene subrayar que al igual que la subcutánea, la ITSL tiene unas indicaciones y contraindicaciones, reflejadas en el documento ARIA, que debe valorar el alergólogo, (tabla III). Por ejemplo, es más útil en el asma leve y moderada que en los casos graves de larga evolución en que existen fenómenos de remodelación. En todo caso, no debe prescindirse de las medidas de control ambiental ni del tratamiento sintomático, si es preciso. La correcta indicación por parte del especialista y la supervisión de la pauta y la técnica de administración son primordiales para conseguir un éxito terapéutico.

El número de estudios que demuestran la eficacia, seguridad y los mecanismos de acción de la ITSL es todavía pequeño y algunos resultados son discrepantes. Todavía no existe ningún estudio de los efectos a largo plazo de este tipo de IT. Tampoco existen estudios para conocer la dosis óptima de alergeno y la pauta de administración. A pesar de la recomendación del documento ARIA, no parece que exista una relación directa dosis-respuesta y la dosis óptima permanece indeterminada²³. Se postula que la dosis

Tabla III
Indicaciones de la Inmunoterapia sublingual

Pacientes seleccionados con rinitis, conjuntivitis y/o asma ocasionada por alergia a polen o ácaros
Pacientes insuficientemente controlados con la farmacoterapia habitual
Pacientes que han presentado reacciones sistémicas durante la inyección de inmunoterapia específica subcutánea
Pacientes que muestran pobre cumplimiento o que rechazan las inyecciones

acumulada debe ser de 50 a 100 veces superior a la administrada por la vía subcutánea.

Una limitación para indicar ITSL, es el escaso número de alergenos estudiados. No se han realizado experiencias con epitelios, hongos ni veneno de himenópteros. La demostración de la eficacia de la ITSL en pacientes con alergia a veneno de himenópteros contribuiría de forma ineludible a la valoración de esta vía de administración. Se ha propuesto la administración de ITSL con extracto de látex pero la evidencia de su eficacia es todavía limitada²⁴. Recientemente, se ha publicado un trabajo con pacientes adultos, con una metodología muy rigurosa en el que se administraba de forma sublingual extracto de gramíneas. En este estudio no hubo diferencias significativas con el placebo respecto a la reducción de síntomas y el uso de medicación. Sin embargo, sí se observó una mejora de los pacientes con tratamiento activo al comparar los síntomas con los del año anterior, correlacionando con el aumento de los valores de IgG4. Malling²⁵, revisa la eficacia clínica de la ITSL en 23 trabajos controlados con placebo. Valorando la eficacia clínica por la reducción de síntomas y el uso de medicación de alivio, en el 26 % de los estudios podía considerarse inequívocamente eficaz la ITSL, mientras que en el 39 % no se demostraba la eficacia. En el resto de los trabajos, 35 %, la ITSL se consideró como posiblemente eficaz; en ellos mejoraban las puntuaciones de síntomas o se producía una reducción en el uso de medicación de alivio.

Así pues, en la ITSL aún hay algunas incógnitas por resolver, no sólo la posología (dosis, pauta, duración), sino también los mecanismos de acción y sus resultados: eficacia a largo plazo, eficacia en relación con la inmunoterapia subcutánea, eficacia en la prevención, eficacia con epitelios, hongos, venenos de insectos, etc. Todo esto hace que la ITSL no sea la vía de elección en la mayoría de niños susceptibles de ser tratados con inmunoterapia. Estaría indicada en aquellos niños que hubieran presentando reacciones importantes con inmunoterapia parenteral, los que tuvieran dificultad para acudir a un centro sanitario con regularidad, o los que se negaran a ser pinchados. Es posible que en un futuro, una vez superadas las incógnitas actuales, podamos considerar su utilización en un número superior de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Igea JM, Lázaro M, Quirce S. Inmunoterapia sublingual y oral. Rev Esp Alergol Inmunol Clin 1994;1:3-13.
- Martorell A. Nuevas vías de administración de inmunoterapia. Allergol et Immunopathol 2000;28(3):81-109.
- Kägi MK, Wütrich B. Different methods of local allergen-specific immunotherapy. Allergy 2002;57:379-88.
- Passalacqua G, Canonica GW. Allergen-specific sublingual immunotherapy for respiratory allergy. BioDrugs 2001;16:509-19.
- Bousquet J, Lockey RF, Malling HJ. WHO Position Paper Allergen Immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. Allergy 1998;44(53):2-42.
- Malling H-J, Abreu-Nogueira L, Alvarez-Cuesta E, et al. EAACI/ESPACI position paper on local immunotherapy. Allergy 1998;53:933-44.
- ARIA: Management of Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. J Allergy Clin Immunol 2001;108:S147-336.
- La Rosa M, Ranno C, André C, Carat F, Tosca MA, Canonica GW. Double-blind placebo-controlled evaluation of sublingual-swallow immunotherapy with standardized Parietaria judaica extract in children with allergic rhinoconjunctivitis. J Allergy Clin Immunol 1999;104:425-32.
- Clavel R, Bousquet J, André C. Clinical efficacy of sublingual-swallow immunotherapy: a double-blind, placebo-controlled trial of standardized five-grass-pollen extract in rhinitis. Allergy 1998;53:493-8.
- Bousquet J, Scheinmann P, Guinnepain MT, Perrin-Fayolle M, Sauvaget AB, Tonnel AB et al. Sublingual swallow immunotherapy (SLIT) in patients with asthma due to house-dust mites: a double-blind, placebo-controlled study. Allergy 1999;54:249-60.
- Pajno GB, Morabito L, Barberio G, Parmiani S. Clinical and immunologic effects of long-term sublingual immunotherapy in asthmatic children sensitized to mites: a double-blind, placebo-controlled study. Allergy 2000;55:842-9.
- Passalacqua G, Albano M, Riccio A, Fregonese L, Puccinelli P, Parmiani S, Canonica GW. Clinical and immunologic effects of a rush sublingual immunotherapy to *Parietaria* species: a double-blind placebo-controlled study. J Allergy Clin Immunol 1999;104:964-8.
- Marcucci F, Canonica GW, Parmiani S, Passalacqua G. Sublingual tryptase and ECP in children treated with grass pollen sublingual immunotherapy (SLIT): safety and immunologic implications. Allergy 2001;56:1091-5.
- Tari MG, Mancino M, Monti G. Efficacy of sublingual immunotherapy in patients with rhinitis and asthma due to house dust mite. A double blind study. Allergol Immunopathol 1990;18:277-84.
- Vourdas D, Syrigou E, Potamianou P, Carat F, Batard, André, C 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. A double-blind, randomized, placebo-controlled study with 66 children. Allergy 1998;53: 662-72.
- Pradalier A, Basset D, Claudel A, et al. Sublingual-swallow immunotherapy (SLIT) with a standardized five-grass-pollen extract (drops an sublingual tablets) versus placebo in seasonal rhinitis. A double-blind, randomized, placebo controlled study with 126 patients. Allergy 1999;54:819-28.
- Caffarelli C, Sensi LG, Marcucci F, Cavagni G. Preseasonal local allergoid immunotherapy to grass pollen in children: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. Allergy 2000;55:1142-7.
- Guez S, Vatrinet C, Fadel R, André C. House-dust-mite sublingual-swallow immunotherapy (SLIT) in perennial rhinitis: a double-blind, placebo-controlled study. Allergy 2000;55:369-75.
- Hirsh Th, Sähn M, Leupold W. Double blind placebo controlled study of sublingual immunotherapy with house dust mite extracts in children. Pediatr Allergy Immunol 1997;8:21-7.
- Quirino T, Iemoli E, Siciliani E, Parmiani S, Milazzo F. Sublingual versus injective immunotherapy in grass pollen allergic pa-

- tients: a double blind (double dummy) study. *Clin Exp Allergy* 1996;26:1253-61.
21. Di Rienzo V, Pagani A, Parmiani S, Passalacqua G, Canonica GW. Post-marketing surveillance study on the safety of sub-lingual immunotherapy in pediatric patients. *Allergy* 1999; 55:1110-3.
 22. André C, Vatrinet C, Galvain S, Carat F, Sicard H. Safety of sub-lingual-Swallow immunotherapy in children and adults. *Int Arch Allergy Immunol* 2000;121:229-34.
 23. Torres Lima M, Wilson, D, Pitkin L, et al. Grass pollen sublingual immunotherapy for seasonal rhinoconjunctivitis: a randomized controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2002;32:507-14.
 24. Patriarca G, Nucera E, Pollastrini E, et al. Sublingual desensitization: a new approach to latex allergy problem. *Anesth Analg* 2002;95:956-60.
 25. Malling H. Is sublingual immunotherapy clinically effective? *Curr Opin Clin Immunol* 2002;2:523-531.