



Jueves 10 de febrero de 2011

Mesa redonda:

“Alergia”

Moderadora:

Nuria García Sánchez

Pediatra. CS universitario Delicias Sur. Zaragoza.

■ **Alergia. Introducción: clásicos y nuevos abordajes en alergia infantil**

Nuria García Sánchez

Pediatra. CS universitario Delicias Sur. Zaragoza.

■ **Inducción de tolerancia específica en alergia a alimentos**

Elena Alonso Lebrero

Sección de Alergia. Hospital Materno-Infantil

Gregorio Marañón. Madrid.

Victoria Fuentes Aparicio

Sección de Alergia. Hospital Materno-Infantil

Gregorio Marañón. Madrid.

Lidia Zapatero Remón

Sección de Alergia. Hospital Materno-Infantil

Gregorio Marañón. Madrid.

Sonsoles Infante Herrero

Sección de Alergia. Hospital Materno-Infantil

Gregorio Marañón. Madrid.

■ **Evidencias de la inmunoterapia en enfermedades alérgicas en Pediatría**

M.^a Paz González Rodríguez

Pediatra. CS Barrio del Pilar. Madrid.

■ **Tratamiento de la anafilaxia.**

¿Cómo lo estamos haciendo?

Luis A. Echeverría Zudaire

Unidad de Alergia Infantil. Servicio de Pediatría.

Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés.

Textos disponibles en
www.aepap.org

¿Cómo citar este artículo?

González Rodríguez MP. Evidencias de la inmunoterapia en enfermedades alérgicas en Pediatría. En: AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría 2011. Madrid: Exlibris Ediciones; 2011. p. 53-61.



Evidencias de la inmunoterapia en enfermedades alérgicas en Pediatría

M.^a Paz González Rodríguez

Pediatra. CS Barrio del Pilar. Madrid.

pazgonz@gmail.com

RESUMEN

La inmunoterapia (IT) consiste en la administración de dosis crecientes del alérgeno al que el paciente está sensibilizado. Es uno de los tratamientos utilizados en la rinitis y el asma alérgica. Las conclusiones acerca de su eficacia se basan en los resultados de numerosos trabajos, en los que su administración durante periodos de tres a cinco años produce disminución de los síntomas y de la utilización de medicación, pudiendo continuar esta mejoría tras la finalización del tratamiento.

Sin embargo, el tratamiento con IT en niños se basa en estudios con resultados no concluyentes, debido a la variabilidad y heterogeneidad entre los mismos. La IT para el tratamiento de la rinoconjuntivitis alérgica no ha demostrado que sea eficaz y, en el tratamiento del asma, los estudios disponibles son de baja calidad.

Debido a las limitaciones de los estudios acerca de la IT en niños, son precisos ensayos clínicos bien diseñados en los que se detallen las recomendaciones en cuanto a dosis, tipo de alérgenos y pautas.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades desencadenadas por alérgenos, como la rinoconjuntivitis (RC) y el asma, han aumentado en los últimos años,

afectando hasta al 30% de los adultos. En niños, con los datos del International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC), la prevalencia de RC en el último año¹ fue del 0,8%-14,9% a los 6-7 años y del 1,4%-39,7% a los 13-14 años. En España, a los 6-7 años fue del 4%-11,8%². En cuanto al asma, la prevalencia de sibilancias en el último año a los 6-7 años se ha incrementado en el periodo 1994-2002, desde el 7% al 10,7% en niños y del 5% al 8,2% en niñas³.

La característica principal de la reacción alérgica es la activación de los mastocitos y basófilos dependientes de la IgE, y la eosinofilia tisular. Esto se produce por la respuesta inmunitaria de las personas alérgicas, en las que predomina la respuesta mediada por linfocitos T CD4+ del subgrupo Th2. Estas células Th2 tienen un patrón de producción de citocinas sobre todo IL-4, IL-5 e IL-13 (mediadores de la inflamación alérgica), lo que las diferencia de los linfocitos T CD4+ Th1, que producen IFN- γ e IL-2 (mediadores importantes en la protección frente a infecciones)⁴.

Las agentes etiológicos más frecuentes son los inhalantes, como los pólenes, ácaros del polvo doméstico, epitelios y hongos. El tratamiento de las enfermedades alérgicas se basa en la evitación del alérgeno, la farmacoterapia y la inmunoterapia (IT) o vacunación.

¿QUÉ ES LA INMUNOTERAPIA?

La IT consiste en la administración de dosis crecientes del alérgeno al que el paciente está sensibilizado, con el fin de conseguir una tolerancia progresiva ante la exposición al mismo. Aunque no se conoce el mecanismo de acción exacto, la IT actuaría modificando la respuesta inmunitaria para que se produjesen menos anticuerpos "perjudiciales" (IgE) y más anticuerpos protectores (IgG). La IT actúa en las células T modificando la respuesta al alérgeno, mediante el intercambio de la respuesta Th2 a favor de la respuesta Th1.

Para la IT se utilizan extractos alergénicos, que son mezclas de proteínas que se obtienen incubando la materia prima natural (pólenes, ácaros) en tampones acuosos. Se

utilizan extractos estandarizados, obtenidos a partir de una materia prima adecuada, de composición conocida y constante entre lotes. Para medir la potencia se utiliza como medida la cantidad de proteínas contenidas en el extracto y la potencia biológica del producto capaz de producir reacción en el individuo alérgico⁵. Recientemente, se ha actualizado la normativa europea que regula el desarrollo de productos de IT para el tratamiento de enfermedades alérgicas⁶.

Se puede administrar por vía subcutánea (ITSC) y sublingual (ITSL). Otras vías como oral (ITO) o nasal (ITN) están poco desarrolladas. La pauta consiste en la administración inicial del extracto del alérgeno aumentando las dosis progresivamente en periodos semanales o quincenales. El mantenimiento de las dosis máximas dura entre dos y tres años. La ITSL utiliza dosis entre 20 y 200 veces más elevadas que la ITSC.

La eficacia de la IT se monitoriza a través de la respuesta clínica, preguntando a los pacientes acerca de la presencia de síntomas y la utilización de medicamentos. La realización de otras prácticas, como la repetición de las pruebas tanto cutáneas como de laboratorio, no informa acerca de los resultados de la IT. En la actualidad, no existen marcadores para determinar qué pacientes van a tener un beneficio duradero, ya que ni las pruebas cutáneas ni las de laboratorio pueden predecir los resultados⁷.

La IT estaría indicada si se ha establecido claramente la alergia, es decir, si los síntomas se relacionan con la exposición al alérgeno y hay IgE específica al alérgeno, demostrada por las pruebas cutáneas o pruebas que determinan la IgE. Los cuadros clínicos en los que estaría recomendada son la rinitis alérgica que no se controla con el tratamiento habitual, el asma alérgica y la alergia al veneno de himenópteros⁵. Está contraindicada en asma grave o mal controlada, enfermedades cardiovasculares graves e inmunitarias.

En cuanto a la eficacia, numerosas publicaciones concluyen que la ITSC tiene eficacia clínica (reducción de los síntomas y/o utilización de medicación) en el tratamiento del asma y la rinitis por alergia a gramíneas, abedul,

parietaria, ácaros del polvo y ambrosía⁸. La ITSL tiene eficacia clínica en la RC estacional, y en cuanto a su eficacia en el tratamiento del asma, los resultados no son concluyentes⁹.

Las reacciones adversas de la ITSC pueden ser locales, como eritema, edema y prurito en el lugar de la inyección; o sistémicas, que van desde rinitis o urticaria, hasta el shock anafiláctico. Son inmediatas, las que se producen en los primeros 30-60 minutos tras la inyección, siendo las más frecuentes. La ITSL produce reacciones locales como prurito bucal, edema labial o sublingual y problemas gastrointestinales, que suelen ser leves. Las reacciones sistémicas son poco frecuentes y suelen ser la reaparición de los síntomas o la urticaria.

A la hora de plantear el tratamiento en niños con RC y/o asma alérgica, nos planteamos las siguientes preguntas:

1. En niños con rinitis alérgica, ¿la IT es eficaz para disminuir los síntomas o la utilización de medicación?
2. En niños con asma, ¿la IT es eficaz para disminuir los síntomas o la utilización de medicación?
3. En niños con rinitis alérgica o asma, ¿la IT es eficaz a largo plazo para disminuir los síntomas y/o prevenir la evolución a asma?
4. ¿Cuáles son los efectos adversos?

Estrategia de búsqueda

Se realiza la búsqueda en Tripdatabase (<http://www.tripdatabase.com/>), Biblioteca Cochrane (<http://www.update-software.com/Clibplus/ClibPlus.asp>), Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) y Evidencias en Pediatría (<http://www.evidenciasenpediatria.es/>). Utilizando los términos de búsqueda: "Immunotherapy", "allergens/adminstration and dosage", "asthma", "desensitiation, immunologic", "rhinitis, alergic, seasonal".

1. EN NIÑOS CON RINITIS ALÉRGICA (ESTACIONAL O PERENNE), ¿LA IT ES EFICAZ PARA DISMINUIR LOS SÍNTOMAS O LA UTILIZACIÓN DE MEDICACIÓN?

Estudios incluidos

- Una revisión sistemática (RS) del año 2006¹⁰ evalúa la eficacia de la ITSC en la rinitis alérgica (RA). Incluye ensayos clínicos aleatorios (ECA) publicados hasta 2006 con pacientes con RA estacional por pólenes de árboles, gramíneas o maleza tratados con ITSC, en comparación con placebo. Las medidas de resultado fueron las puntuaciones de los síntomas, el uso de fármacos, la calidad de vida y los efectos adversos. Incluye 51 artículos con 2871 participantes. No hubo estudios únicamente en niños, y solo nueve estudios incluyen menores de 18 años. La duración de la IT fue desde tres días hasta tres años y cada paciente recibió un promedio de 18 inyecciones. El análisis se realizó con el método de la diferencia de medias estandarizada (DME) y un modelo de efectos aleatorios.

Los datos de la puntuación de los síntomas de 15 ECA fueron apropiados para el metaanálisis y mostraron una reducción general en el grupo de ITSC (DME: -0,73; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: -0,97 a -0,50; $p < 0,00001$), aunque la heterogeneidad fue significativa ($p < 0,0005$).

Los datos de la utilización de medicación de 13 ECA mostraron una reducción general en el grupo de IT (DME: -0,57; IC 95%: -0,82 a -0,33; $p < 0,00001$). No obstante, la interpretación clínica del tamaño del efecto es difícil.

En cuanto a los efectos adversos, se administró adrenalina a un 0,13% (19 de 14 085 inyecciones) de los participantes del tratamiento activo, y a un 0,01% (1 de 8278 inyecciones) del grupo placebo.

Los datos de la calidad de vida se analizaron en cinco estudios. La DME fue de -0,52 (IC 95%: -0,69 a -0,34; $p < 0,00001$).

La RS concluye que la IT específica en pacientes apropiadamente seleccionados con RA estacional produce una reducción significativa de las puntuaciones de los síntomas y del uso de fármacos, con riesgo conocido relativamente bajo de eventos adversos graves, sin consecuencias a largo plazo.

- Una RS de 2003 de la Cochrane de la ITSL para la RA encuentra una reducción en los síntomas y en la utilización de medicación. No hubo reducción significativa en los estudios que incluyeron solo niños, aunque el número total de participantes fue pequeño. El tamaño del efecto en comparación con otros tratamientos no está claro¹¹.
- Una RS de 2008¹² evalúa la eficacia de la IT con alérgenos inhalados en niños con RC, administrada por cualquier vía. Para ello incluyen ECA publicados hasta el año 2006, realizados en niños de 0-18 años con RC alérgica con asma o sin ella, en los que se comparase la utilización de IT con placebo o tratamiento sintomático, y ECA que comparasen diferentes formas de administración. La medida de resultado fueron las mediciones de los síntomas de RC y la utilización de medicación. La calidad de los artículos incluidos se valoró mediante una escala que incluía la aleatorización, la ocultación de la asignación, el cegamiento, el análisis por intención de tratar y las pérdidas.

Debido a la heterogeneidad no realizan metaanálisis. De los 1629 artículos localizados, incluyen 28, debido a limitaciones en el diseño o a que no incluyen niños. Seis utilizan la ITSC, cuatro inhalada, siete oral, y once ITSL. La calidad metodológica de los estudios fue baja, sobre todo debido a la falta de cegamiento de la asignación.

Esta RS concluye que, con los datos disponibles, no existen pruebas de que la IT en cualquier forma de administración tenga un efecto beneficioso en los síntomas o la utilización de medicación en niños y adolescentes con RC.

Importancia clínica

En la RS de la Cochrane, la utilización de ITSC en la RA reduce los síntomas y la utilización de medicación durante la época de polinización de forma significativa. Para poder valorar la importancia clínica del efecto, es necesario revisar los artículos originales y poder extrapolar que significan los resultados. El estudio incluido más amplio de Frew¹³, en el que comparan la eficacia entre dos grupos con diferentes dosis, y placebo, concluye que durante la época de polinización, la puntuación en los síntomas y la medicación fueron un 29% y un 32% menor respectivamente en comparación con placebo ($p < 0,001$). Durante el pico de polinización (tres semanas) las puntuaciones fueron 32% y 41% menos respectivamente.

La puntuación de los síntomas se realiza mediante un diario de los pacientes que registra los síntomas nasales, oculares y pulmonares en una escala de 4 puntos (ninguno, leves, moderados, graves,) lo que incluye un máximo de 9 y un mínimo de 0. La utilización de medicación se registra con una escala, que puntúa la utilización de medicación hasta un máximo de 8 puntos. La calidad de vida se valora con el Cuestionario de Calidad de Vida en Rinoconjuntivitis (RQLQ).

La media ajustada de la puntuación de los síntomas del grupo de mayor dosis, dosis intermedia y placebo fue de 3,13, 3,44, y 4,39. Durante el pico de polinización fue de 4,44, 5,27 y 6,53. La diferencia de cada tratamiento en comparación con placebo fue estadísticamente significativa. Sin embargo, la puntuación media de los síntomas fue entre leves y moderados en los tres grupos.

La media ajustada de la puntuación de la utilización de medicación del grupo de mayor dosis, dosis intermedia y placebo fue de 2,85, 3,55 y 4,21, respectivamente. Durante el pico de polinización fue de 4,44, 5,27 y 6,53. La diferencia solo fue significativa al comparar el grupo de mayor dosis con el de placebo. La puntuación media de la utilización de la medicación fue por debajo de la media en la época total y por encima en la época de máxima polinización en los tres grupos.

En la valoración de la calidad de vida se utiliza el cuestionario VAS para valorar la fiebre del heno, que va de 0 a 10 (de nada de molestias a muy molesto), variando la puntuación de 2,21, 2,52 y 2,93 en el grupo placebo. El RQLQ tiene 28 preguntas con una puntuación de 0 a 6 en siete dominios, calculándose la media de los resultados, la peor puntuación sería 6 y la mejor 0 (no alteración). Aunque no describen la puntuación total, la diferencia con el RQLQ basal fue de 2,19, 1,75 y 1,31, respectivamente. Esto hace difícil interpretar la calidad de vida de los grupos de tratamiento, al disponer solo de la variación desde el basal a la época de máxima polinización. Sin embargo, independientemente del tratamiento, todos los pacientes tuvieron cambios en su calidad de vida.

La RS realizada en menores de 18 años no encuentra diferencias significativas en cuanto a los síntomas ni la medicación entre el grupo de tratamiento y el de control. Estos resultados son comentados en una revisión reciente que valora la eficacia de la IT en la RC por el polen de gramíneas¹⁴. No obstante, refiere que existen nuevos estudios que demuestran la eficacia de la ITSL en comprimidos en el tratamiento de la RC estacional en niños. Uno de ellos¹⁵, valorado en *Evidencias en Pediatría*¹⁶, concluye que en los pacientes que reciben IT disminuyen los síntomas y la utilización de medicación de forma significativa. Sin embargo, la magnitud del resultado es pequeña (1,16 puntos de diferencia de medias sobre una puntuación total de 18). En cuanto a la necesidad de medicación de rescate, la puntuación del empleo de medicación de rescate en el grupo placebo fue de 0,79 y en el grupo control de 0,60 (diferencia 0,19 puntos) sobre un total de tres, lo que implica que la mayor parte de los pacientes no precisaron medicación de rescate, independientemente del tratamiento recibido. La diferencia de días que los pacientes emplearon medicación es un 11,1% del total de la época de polinización ($38,6 \pm 16,2$ días), lo que supone una diferencia de 2,4-6 días. Por todo ello, aunque los resultados son estadísticamente significativos, parecen poco importantes desde el punto de vista clínico.

En resumen, los resultados de los estudios disponibles indican que el tratamiento con ITSC o ITSL en pacientes con RC disminuye los síntomas y la utilización de medicación de forma significativa, aunque este efecto beneficioso no se ha demos-

trado en la población menor de 18 años. No obstante, la importancia clínica de esta reducción es limitada.

2. EN NIÑOS CON ASMA, ¿LA IT ES EFICAZ PARA DISMINUIR LOS SÍNTOMAS O LA UTILIZACIÓN DE MEDICACIÓN?

Estudios incluidos

- Una RS del año 2009¹⁷ evalúa la eficacia de la ITSC en el asma. Actualiza la realizada en el 2003, e incorpora 13 estudios nuevos. Incluye 88 estudios publicados hasta 2005 en pacientes con asma alérgica tratados con ITSC en comparación con placebo. Consta de 88 artículos. No hubo estudios únicamente en niños, y en 34 estudios se incluyeron menores de 14 años.

Contiene 42 estudios con ácaros del polvo, 27 con extractos de polen, diez con epitelios de animales, dos con hongos, dos con extracto de látex y seis con inmunoterapia simultánea con varios alérgenos. La heterogeneidad fue significativa. El enmascaramiento de la asignación se describió adecuadamente solo en 16 estudios. Únicamente seis estudios se consideraron con buena calidad (5 puntos).

En general, se produjo una disminución de los síntomas de asma y de la utilización de medicación, y mejoró la hiperreactividad bronquial (HRB). La variación de los síntomas se registró en 35 estudios. La DME en la IT para ácaros del polvo fue 0,48 (IC 95%: -0,96 a 0,0). Para el polen fue de -0,61 (IC 95%: -0,87 a -0,35). No fue significativa en la IT para epitelios o en la que utilizaba varios alérgenos. La DME combinada para todos alérgenos fue -0,59 (IC 95%: -0,83 a -0,35). En promedio, habría que tratar a cuatro pacientes (número necesario a tratar [NNT]: 4; IC 95%: 3 a 5) para evitar que en uno se deterioren los síntomas de asma.

La utilización de medicación se describe en 21 estudios. La DME combinada fue de -0,53 (IC 95%: 0,80

a 0,27). En promedio, habría que tratar a cinco pacientes con ITSC (IC 95%: 4 a 7) para evitar que un paciente aumente la medicación.

La IT redujo la HRB, y no modificó la función pulmonar. En promedio habría que tratar cuatro pacientes (IC 95%: 3 a 6) para evitar el deterioro de la HRB en uno.

Se describieron reacciones importantes en 16 estudios. El riesgo relativo fue 1,4 (IC 95%: 0,97 a 2,02). De cada 16 pacientes tratados uno tendrá una reacción local. De cada nueve pacientes tratados (IC 95%: 6 a 14) se podría esperar que uno tuviese una reacción sistémica (asma, anafilaxia, rinitis o urticaria).

Esta RS concluye que la IT disminuye los síntomas de asma y la utilización de medicación y mejora la HRB. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de una reacción local o sistémica.

- La eficacia de la ITSL se estudia en una RS¹⁸ (valorada en la Database of Abstracts of Review of Effects [DARE]¹⁹). Incluye 25 estudios que administran ITSL en pacientes con asma de leve a moderada, rinitis y/o conjuntivitis. Diez estudios incluyeron pacientes pediátricos. La IT produjo mejoría en los síntomas (riesgo relativo [RR]: 0,48; IC 95%: 0,40 a 0,57). El NNT con la IT fue de 3,70 pacientes para evitar que un paciente tuviese los mismos síntomas o empeorase. No hubo reducción de los síntomas de asma al analizar la DME -0,38 (IC 95%: -0,79 a 0,03). Las reacciones adversas fueron leves, sobre todo locales a nivel oral como prurito, eritema y edema y en general se resolvieron espontáneamente. El riesgo de efectos adversos fue de 1,83 (IC 95%: 1,40 a 2,40). Habría que tratar 14,28 pacientes para producir un efecto adverso. Concluyen que aunque la ITSL es beneficiosa para el asma, la magnitud del efecto es pequeña y que son precisos nuevos ECA con estandarización de los síntomas y de las medicaciones.
- La eficacia de la ITSL en pacientes con asma entre tres y 18 años se valora en un metaanálisis realizado en el año 2008²⁰. La ITSL reduce los síntomas y la uti-

lización de medicación en alergia a los ácaros del polvo (DME: -1,36; IC 95%: -2,16 a -0,55, $p = 0,001$) pero no en los pólenes (DME: -0,26; IC 95%: -0,58 a 0,07, $p = 0,12$). Sin embargo, hubo una heterogeneidad importante (I^2 : 94,4% en los síntomas y 95,4% en las puntuaciones de medicación). Encuentra mayor incidencia de efectos adversos aunque no de reacciones sistémicas. Este metaanálisis concluye que el tratamiento con ITSL es clínicamente eficaz en el asma en niños, en asociación con el tratamiento farmacológico habitual.

Importancia clínica

La utilización de ITSC en el tratamiento del asma disminuye los síntomas y la utilización de la medicación. El NNT de 4 para los síntomas y de 5 para la medicación, quiere decir que de 100 pacientes a los que administremos inmunoterapia durante un periodo de uno a tres años, en 25 se producirá una disminución de los síntomas, y en 20 una disminución de la utilización de medicación. Si esta disminución conllevara la utilización de los Servicios de Urgencias, ingresos, e incluso muertes por asma, tendría una importancia clínica diferente a si esta reducción consiste en tener unos días menos de duración de síntomas o una utilización menor de la medicación. Así pues, la importancia clínica de los datos de eficacia es limitada.

Los resultados de los estudios acerca de la eficacia de la ITSL son heterogéneos, con resultados diferentes entre ellos. La heterogeneidad del 95% quiere decir que alrededor del 95% de la variabilidad total entre los resultados está producida no por un error en el muestreo sino por heterogeneidad real entre los estudios. Por ello es preciso investigar las causas para poder realizar un metaanálisis.

La ITSC mejora los síntomas y la utilización de medicación, sin que esto se pueda concluir en niños. Los estudios son de gran heterogeneidad y los resultados difieren entre las diferentes revisiones. Esto, unido a la estimación de los pacientes que hay que tratar para producir la mejoría en uno, lleva a concluir que la utilidad de la IT en niños con asma alérgica es limitada.

3. EN NIÑOS CON RA, ¿LA IT ES EFICAZ A LARGO PLAZO PARA PREVENIR LA EVOLUCIÓN A ASMA O EL DESARROLLO DE OTRAS ALERGIAS?

Uno de los aspectos importantes de la IT es que puede reducir la utilización de medicación y los síntomas a largo plazo, así como la aparición de asma, y evitar el desarrollo de nuevas alergias. En un documento de la Organización Mundial de la Salud de 1997 se concluye que la IT "constituye la única forma de tratamiento capaz de modificar el curso natural de las enfermedades alérgicas"²¹.

- Numerosos autores se refieren a un estudio a largo plazo (estudio PAT)²² realizado en niños, que analiza si la ITSC reduce el desarrollo de asma en niños con RC estacional. Para ello se incluyen 208 niños de 6 a 14 años con alergia a gramíneas y/o abedul pero sin otras alergias, que se aleatorizan para recibir ITSC durante tres años y se compararon con un grupo abierto. El 20% de los niños tuvo asma leve durante la polinización. El diagnóstico de asma se define como la recurrencia de al menos dos de los tres síntomas en los últimos 12 meses: tos, disnea y acortamiento de la respiración. Tras tres años, el grupo con IT tuvo menos asma evaluando los síntomas clínicos (*odds ratio* [OR]: 2,52; $p < 0,001$).

Los pacientes se volvieron a valorar a los cinco y a los diez años. A los cinco años, el grupo tratado tuvo menos asma (OR: 3,1; $p < 0,001$). A los diez años el grupo que ha recibido tratamiento tiene menos asma que el control, OR: 2,5 (1,1-5,9)²³. La OR para no desarrollar asma fue de 4,6 (IC 95%: 1,5 a 13,7).

Este estudio tiene limitaciones importantes, como la no ocultación de la asignación, la no descripción de las características de los grupos al inicio, el no cegamiento (del paciente, médico revisor) y la no realización de análisis por intención de tratar. Debido a ello ha sido excluido de las RS acerca de la eficacia de la IT^{12,14}.

- En una revisión reciente de la eficacia de la IT en la alergia al polen de gramíneas, en lo que a la población pediátrica se refiere, la ITSL no encuentra diferencia

en los síntomas a largo plazo entre los pacientes tratados con IT o con placebo. En cuanto a la ITSC, no identifican estudios ni con antígenos naturales de polen ni con antígenos modificados (alergoides) que estudien el efecto de la ITSC en los niños¹⁴.

Debido a las limitaciones de los estudios acerca de la IT en niños, son precisos ECA bien diseñados, en los que las se detallen las recomendaciones en cuanto a dosis, tipo de alérgenos y pautas²⁴.

Con las pruebas disponibles, no se puede concluir que la utilización de IT en niños durante un periodo de tiempo, disminuya los síntomas, el desarrollo de asma, o la sensibilización a nuevos alérgenos a largo plazo.

CONCLUSIONES

- En pacientes con RA, el tratamiento con ITSC en comparación con placebo, disminuye los síntomas y la utilización de medicación de forma significativa. La importancia clínica de estos hallazgos es limitada.
- En niños con RA, la IT por cualquier vía de administración no es eficaz para la disminución de los síntomas o para la disminución de la utilización de medicación.
- En pacientes con asma alérgica, el tratamiento con ITSC, en comparación con placebo, disminuye los síntomas y la utilización de medicación de forma significativa. Hay que tratar cuatro pacientes para disminuir los síntomas en uno, y cinco para disminuir en uno la utilización de medicación.
- En niños con asma alérgica, no existen pruebas de que la ITSC, en comparación con placebo, disminuya los síntomas o la utilización de medicación.
- Los niños con RC que reciben ITSC durante tres años, al seguirlos durante cinco y diez años, tienen menos síntomas de asma que los que recibieron placebo, aunque estos resultados se basan en estudios de baja calidad.

- Los niños tratados con IT tienen más efectos secundarios debidos al tratamiento que los que no han sido tratados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Strachan D, Sibbald B, Weiland S, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson HR et al. Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: the International Study of asthma and allergies in childhood (ISAAC). *Pediatr Allergy Immunol.* 1997;8:161-76.
2. Torres-Borrego J, Molina Terán AB, Montes Mendoza C. Prevalence and associated factors of allergic rhinitis and atopic dermatitis in children. *Allergol Immunopathol.* 2008;36:90-100.
3. García Marcos L, Quirós AB, Hernández GG, Guillen Grima F, Díaz CG, Ureña IC y cols. Stabilization of asthma prevalence among adolescents and increase among schoolchildren (ISAAC phases I and III) in Spain. *Allergy.* 2004;59:1301-7.
4. Inmunoterapia con alérgenos: vacunas terapéuticas para las enfermedades alérgicas. Documento de opinión e la OMS. 1997 [fecha acceso 30/10/2010]. Disponible en <http://www.sepeap.org/archivos/libros/alergia.pdf>
5. Fiandor Román A, Olalde Sánchez S. Inmunoterapia específica con alérgenos. *Inf Ter Sist Nac Salud.* 2008; 32:39-44 [fecha acceso 13/10/2010]. Disponible en <http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=2786972&orden=179826&info=link>
6. Guideline on the clinical development of products for specific immunotherapy for the treatment of allergic diseases. London, UK. 2008. Ref. CHMP/EWP/18504/2006. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) at the European Medicines Agency (EMA).
7. Jacobsen L, Nuchel Petersen B, Wihl JA, Lowenstein H, Ipsen H. Immunotherapy with partially purified and standardized tree pollen extracts. IV. Results from long-term (six-year) follow-up. *Allergy.* 1997;52:914-20.
8. Passalacqua G, Durham SR, in cooperation with the Global Allergy and Asthma European Network (GALEN). Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma update: Allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:881-91.
9. Incorvaia C, Galeazzo Riario-Sforza G, Incorvaia S, Frati F. Sublingual immunotherapy in allergic asthma: current evidence and needs to meet. *Annals of Thoracic Medicine.* 2010;5:128-32.
10. Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Inmunoterapia con inyección de alérgenos para la rinitis alérgica estacional (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com/BCP/BCPGetDocument.asp?DocumentID=CD001936> (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
11. Wilson DR, Torres Lima M, Durham SR. Inmunoterapia sublingual para la rinitis alérgica (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com/BCP/BCPGetDocument.asp?DocumentID=CD002893>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
12. Roder E, Berger MY, de Groot H, van Wijk RG. Immunotherapy in children and adolescents with allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008;19:197-207.
13. Frew AJ, Powell RJ, Corrigan CHJ, Durham SR. Efficacy and safety of specific immunotherapy with SQ allergen extract in treatment-resistant seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:319-25.

14. Calderon M, Mosges R, Hellmich M, Demoly P. Towards evidence-based medicine in specific grass pollen immunotherapy. *Allergy*. 2010;65:420-34.
15. Wahn U, Tabar A, Kuna P, Halken S, Montagut A, de Beaumont O et al. Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:160-6.
16. Gimeno Díaz de Atauri A, González Rodríguez MP. En niños con rinoconjuntivitis estacional, una vacuna sublingual en comprimidos para gramíneas tiene una eficacia limitada. *Evid Pediatr*. 2009;5:36 [fecha acceso 30/11/2010]. Disponible en http://www.evidenciasenpediatria.es/DetalleArticulo/_LLP3k9qgzlh7aNQBIadwmaBqoQ3yWJAhBrBTMcDT1SNd7AWxcLDfxcRh0FTTZzc2OaX-AR_hDlzx4wgA99ZpVA#articulo-completo
17. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 8, Art No.: CD001186. DOI: 10.1002/14651858.CD001186.pub2.
18. Calamita Z, Saconato H, Pelá B, Atallah AN. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration method. *Allergy*. 2006;61:1162-72.
19. Centre of Reviews and Dissemination (CRD). Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration method. University of York. Database of Abstracts of Review of Effects web site (DARE). Documento número 12006007120 [fecha acceso 3/11/2010]. Disponible en <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=12006007120>
20. Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, Baena-Cagnani CE, Orozco S, Pedroza A et al. Meta-analysis 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.
21. Bousquet J, Lockey RF, Malling HJ. WHO Position Paper Allergen Immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy*. 1998;44:2-42.
22. Möller Ch, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, Jacobsen L et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109:251-6.
23. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A et al. (The Pat Investigator Group). Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy*. 2007;62:943-8.
24. Gerth van Wijk R. When to initiate immunotherapy in children with allergic disease? Lessons from paediatric studies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008;8:565-70.