

Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2020	Colaboración Cochrane	7,890	Tratamiento	Fortescue R, Kew KM, Leung MShiu Tsun	Issue 9. Art. No.: CD011293. DOI: 10.1002/14651858.CD011293.pub3

Texto en inglés

Background: Asthma is a common long-term respiratory disease affecting approximately 300 million people worldwide. Approximately half of people with asthma have an important allergic component to their disease, which may provide an opportunity for targeted treatment. Sublingual immunotherapy (SLIT) aims to reduce asthma symptoms by delivering increasing doses of an allergen (e.g. house dust mite, pollen extract) under the tongue to induce immune tolerance. Fifty-two studies were identified and synthesised in the original Cochrane Review in 2015, but questions remained about the safety and efficacy of sublingual immunotherapy for people with asthma.

Objectives: To assess the efficacy and safety of sublingual immunotherapy compared with placebo or standard care for adults and children with asthma.

Search methods: The original searches for trials from the Cochrane Airways Group Specialised Register (CAGR), ClinicalTrials.gov, WHO ICTRP, and reference lists of all primary studies and review articles found trials up to 25 March 2015. The most recent search for trials for the current update was conducted on 29 October 2019.

Selection criteria: We included parallel randomised controlled trials, irrespective of blinding or duration, that evaluated sublingual immunotherapy versus placebo or as an add-on to standard asthma management. We included both adults and children with asthma of any severity and with any allergen-sensitisation pattern. We included studies that recruited participants with asthma, rhinitis, or both, providing at least 80 % of trial participants had a diagnosis of asthma. We selected outcomes to reflect recommended outcomes for asthma clinical trials and those most important to people with asthma. Primary outcomes were asthma exacerbations requiring a visit to the emergency department (ED) or admission to hospital, validated measures of quality of life, and all-cause serious adverse events (SAEs). Secondary outcomes were asthma symptom scores, exacerbations requiring systemic corticosteroids, response to provocation tests, and dose of inhaled corticosteroids (ICS).

Data collection and analysis: Two review authors independently screened the search results for included trials, extracted numerical data, and assessed risk of bias, all of which were cross-checked for accuracy. Any disagreements were resolved by discussion.

We analyzed dichotomous data as odds ratios (ORs) or risk differences (RDs) using study participants as the unit of analysis; we analyzed continuous data as mean differences (MDs) or

standardized mean differences (SMDs) using randomized models. We considered the strength of evidence for all primary and secondary outcomes using the GRADE approach.

Main results: Sixty-six studies met the inclusion criteria for this update, including 52 studies from the original review. Most studies were double-blind and placebo-controlled, varied in duration from one day to three years, and recruited participants with mild or intermittent asthma, often with comorbid allergic rhinitis. Twenty-three studies recruited adults and teenagers; 31 recruited only children; three recruited both; and nine did not specify.

The pattern of reporting and results remained largely unchanged from the original review despite 14 further studies and a 50 % increase in participants studied (5077 to 7944). Reporting of primary efficacy outcomes to measure the impact of SLIT on asthma exacerbations and quality of life was infrequent, and selective reporting may have had a serious effect on the completeness of the evidence; 16 studies did not contribute any data, and a further six studies could only be included in a post hoc analysis of all adverse events. Allocation procedures were generally not well described; about a quarter of the studies were at high risk of performance or detection bias (or both); and participant attrition was high or unknown in around half of the studies.

The primary outcome in most studies did not align with those of interest to the review (mostly asthma or rhinitis symptoms), and only two small studies reported our primary outcome of exacerbations requiring an ED or hospital visit; the pooled estimate from these studies suggests SLIT may reduce exacerbations compared with placebo or usual care, but the evidence is very uncertain (OR 0.35, 95 % confidence interval (CI) 0.10 to 1.20; n = 108; very low-certainty evidence). Nine studies reporting quality of life could not be combined in a meta-analysis and, whilst the direction of effect mostly favored SLIT, the effects were often uncertain and small. SLIT likely does not increase SAEs compared with placebo or usual care, and analysis by risk difference suggests no more than 1 in 100 people taking SLIT will have a serious adverse event (RD -0.0004, 95 % CI -0.0072 to 0.0064; participants = 4810; studies = 29; moderate-certainty evidence).

Regarding secondary outcomes, asthma symptom and medication scores were mostly measured with non-validated scales, which precluded meaningful meta-analysis or interpretation, but there was a general trend of SLIT benefit over placebo. Changes in ICS use (MD -17.13 Ng/d, 95 % CI -61.19 to 26.93; low-certainty evidence), exacerbations requiring oral steroids (studies = 2; no events), and bronchial provocation (SMD 0.99, 95 % CI 0.17 to 1.82; low-certainty evidence) were not often reported. Results were imprecise and included the possibility of important benefit or little effect and, in some cases, potential harm from SLIT.

More people taking SLIT had adverse events of any kind compared with control (OR 1.99, 95 % CI 1.49 to 2.67; high-certainty evidence; participants = 4251; studies = 27), but events were usually reported to be transient and mild.

Lack of data prevented most of the planned subgroup and sensitivity analyses.

Authors' conclusions: Despite continued study in the field, the evidence for important outcomes such as exacerbations and quality of life remains too limited to draw clinically useful conclusions about the efficacy of SLIT for people with asthma. Trials mostly recruited mixed populations with mild and intermittent asthma and/or rhinitis and focused on non-validated symptom and medication scores. The review findings suggest that SLIT may be a safe option for people with well-controlled mild-to-moderate asthma and rhinitis who are likely to be at low risk of serious harm, but the role of SLIT for people with uncontrolled asthma requires further evaluation.

Inmunoterapia sublingual en asma

Antecedentes. El asma es una enfermedad respiratoria frecuente a largo plazo que afecta a aproximadamente 300 millones de personas en todo el mundo. Aproximadamente, la mitad de los pacientes con asma tienen un componente alérgico importante. La inmunoterapia por vía sublingual (ITSL) tiene como objetivo reducir los síntomas de asma administrando dosis crecientes de un alérgeno (por ejemplo, ácaros del polvo doméstico, extracto de polen) bajo la lengua para inducir tolerancia inmunitaria. Se identificaron 52 estudios resumidos en la revisión Cochrane original en 2015, pero quedaron dudas sobre la seguridad y la eficacia de la inmunoterapia por vía sublingual para las personas con asma.

Objetivo. Evaluar la eficacia y la seguridad de la inmunoterapia sublingual comparada con placebo o atención habitual en adultos y niños con asma.

Métodos de búsqueda. Las búsquedas originales identificaron ensayos en el registro especializado del Grupo Cochrane de Vías Respiratorias (Cochrane Airways Group Specialised Register, CAGR), ClinicalTrials.gov (www.ClinicalTrials.gov), en la ICTRP de la OMS y en las listas de referencias de todos los estudios primarios y artículos de revisión hasta el 25 de marzo de 2015. La búsqueda más reciente para esta actualización se realizó el 29 de octubre de 2019.

Criterios de selección. Se incluyeron los ensayos controlados aleatorizados paralelos, independientemente del cegamiento o la duración, que evaluaron la inmunoterapia por vía sublingual vs. placebo o como complemento al tratamiento estándar del asma. Se incluyeron adultos y niños con asma de cualquier gravedad y con cualquier patrón de sensibilización a alérgenos. Se incluyeron los estudios que reclutaron a participantes con asma, rinitis o ambos, lo que hizo que al menos el 80 % de los participantes del ensayo tuviera un diagnóstico de asma. Se seleccionaron las variables de resultado para reflejar los criterios recomendados para los ensayos clínicos sobre el asma y las más importantes para las personas con asma. Los desenlaces principales fueron las exacerbaciones que requirieron acudir al Servicio de Urgencias (SU) o el ingreso hospitalario, las medidas validadas de la calidad de vida y los episodios adversos graves por todas las causas. Los desenlaces secundarios fueron las puntuaciones de los síntomas del asma, las exacerbaciones que requerían glucocorticoides sistémicos, la respuesta a las pruebas de provocación y las dosis de glucocorticoides inhalados (GCI) empleadas.

Obtención y análisis de los datos. Dos autores de la revisión estudiaron de forma independiente los resultados de la búsqueda de los ensayos incluidos, extrajeron los datos numéricos y evaluaron el riesgo de sesgo, todo lo cual se verificó para asegurar la exactitud. Cualquier discrepancia se resolvió mediante discusión.

Los datos dicotómicos se analizaron como *odds ratios* (OR) o diferencias de riesgo (DR) mediante el uso de los participantes en el estudio como la unidad de análisis, y los datos continuos se analizaron como diferencias de medias (DM) o diferencias de medias estandarizadas (DME) mediante modelos de efectos aleatorios. Se consideró la fortaleza de la evidencia para los desenlaces principales y secundarios mediante los criterios GRADE.

Resultados principales. En esta actualización, 66 estudios cumplieron los criterios de inclusión para esta revisión, incluyendo 52 estudios de la revisión original. La mayoría de los estudios tenía un diseño doble ciego y controlado con placebo, variaron en cuanto a la duración desde un día hasta tres años y reclutaron participantes con asma leve o intermitente, a menudo con rinitis alérgica concomitante. En 23 estudios reclutaron a adultos y adolescentes, en 31 reclutaron sólo a niños, 3 reclutaron niños, adolescentes y adultos, y 9 no lo especificaron.

El patrón de presentación de informes y resultados permaneció en gran medida inalterado con

respecto a la revisión original, a pesar de que se incluyeron 14 estudios adicionales y se registró un aumento del 50 % en los participantes estudiados (5.077 a 7.944). Se encontraron escasos datos sobre los desenlaces principales de eficacia para medir el efecto de la ITSL en las exacerbaciones del asma y en la calidad de vida; 16 estudios no aportaron datos, y otros 6 estudios sólo pudieron incluirse en un análisis *post hoc* de todos los episodios adversos. En general los procedimientos de asignación no se describieron bien; cerca de un cuarto de los estudios tuvo un alto riesgo de sesgo de realización o de detección, o ambos, y las pérdidas de participantes durante los estudios fueron altas o desconocidas en alrededor de la mitad de los estudios.

El desenlace principal en la mayoría de los estudios no estaba en línea con los de interés para la revisión (principalmente los síntomas de asma o rinitis), y sólo dos estudios pequeños informaron sobre el desenlace principal de exacerbaciones que requirieron del SU o una visita al hospital. La estimación agrupada de estos estudios sugiere que la ITSL podría reducir las exacerbaciones en comparación con el placebo o la atención habitual, pero la evidencia es muy incierta (OR 0,35; intervalo de confianza (IC) del 95 %: 0,10 a 1,20; n = 108; evidencia de certeza muy baja). Nueve estudios que informaban sobre la calidad de vida no pudieron combinarse en un metanálisis y, aunque la dirección del efecto favoreció principalmente a la ITSL, los efectos fueron a menudo inciertos y pequeños. Es probable que la ITSL no aumente los EAG en comparación con el placebo o la atención habitual, y el análisis por diferencia de riesgo sugiere que no más de 1 de cada 100 personas que toman ITSL tendrá un episodio adverso grave (DR -0,0004; IC del 95 %: -0,0072 a 0,0064; participantes = 4810; estudios = 29; evidencia de certeza moderada).

En cuanto a los desenlaces secundarios, las puntuaciones de síntomas y medicación del asma se midieron en su mayoría con escalas no validadas, lo que impidió un metanálisis o interpretación significativos, pero hubo una tendencia general de beneficio de la ITSL respecto del placebo. No se informó con frecuencia sobre cambios en el uso de los CSI (DM -17,13 µg/d, IC del 95 %: -61,19 a 26,93; evidencia de certeza baja), exacerbaciones que requirieron glucocorticoides orales (estudios = 2; sin episodios) y pruebas de provocación bronquial (DME 0,99, IC del 95 %: 0,17 a 1,82; evidencia de certeza baja). Los resultados fueron imprecisos e incluyeron la posibilidad de un beneficio importante o un efecto escaso y, en algunos casos, un posible efecto negativo de la ITSL.

Un mayor número de pacientes que recibieron ITSL presentaron episodios adversos de cualquier clase en comparación con los controles (OR 1,99; IC del 95 %: 1,49 a 2,67; evidencia de certeza alta; participantes = 4.251; estudios = 27), pero los episodios a menudo se notificaron como transitorios o leves.

La falta de datos impidió realizar la mayoría de los análisis de subgrupos y de sensibilidad planificados.

Conclusiones de los autores. A pesar del continuo estudio de este campo, la evidencia sobre desenlaces importantes, como las exacerbaciones y la calidad de vida, sigue siendo demasiado limitada para establecer conclusiones clínicamente útiles acerca de la eficacia de la ITSL en personas con asma. Los ensayos obtenidos reclutaron principalmente poblaciones mixtas, con asma leve e intermitente y/o rinitis y se centraron en las puntuaciones no validadas de síntomas y medicación. Los resultados de la revisión sugieren que la ITSL puede ser una opción segura para las personas con asma y rinitis de leve a moderada bien controlada que probablemente tengan un bajo riesgo de sufrir daños graves, pero el papel de la ITSL para las personas con asma no controlada requiere una evaluación adicional.