



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

“INMUNOTERAPIA SUBLINGUAL, EXPERIENCIA PEDIATRICA”

TRABAJO DE REVISION BIBLIOGRAFICA

QUE PRESENTA

DRA. SANDRA GUADALUPE BAUTISTA GARCIA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN
P E D I A T R I A

TUTOR DE TESIS: DR. JOSE G. HUERTA LOPEZ



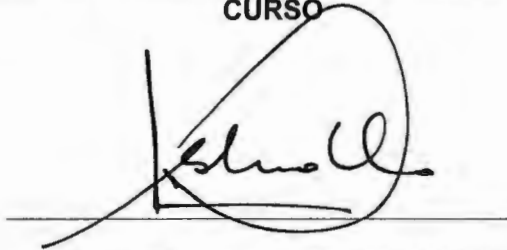
MEXICO, D. F.

2004

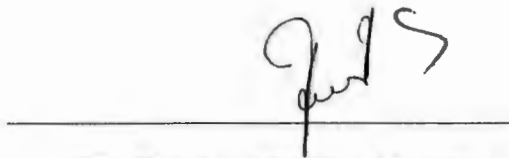
**“INMUNOTERAPIA SUBLINGUAL, EXPERIENCIA
PEDIATRICA”**



**DR. PEDRO A. SÁNCHEZ MARQUEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y PROFESOR TITULAR DEL
CURSO**



**DR. LUIS HESHIKI NAKANDAKARI
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DR. JOSE G. HUERTA LOPEZ
TUTOR DE TESIS
JEFE DEL SERVICIO DE ALERGIA
PROFESOR DE POSGRADO UNAM DE ALERGIA E
INMUNOLOGIA CLINICA**

DEDICATORIA

**A DIOS POR HABERME PERMITIDO ESTA
EXPERIENCIA TAN MARAVILLOSA.**

**A MIS PADRES ALICIA Y JAIME POR SU AMOR Y SU
APOYO INCONDICIONAL EN TODO MOMENTO.**

**A MIS HERMANOS, DIANA, IVAN Y J. EDMUNDO
QUIENES ME INSPIRAN A SUPERARME CADA DIA.**

**ANTONIO A TI POR HABERME DEMOSTRADO
TANTOS VALORES Y EL PRINCIPAL DEBER DEL SER
HUMANO: SERVIR.**

AGRADECIMIENTOS

**A DIOS POR PERSISTIR EN MI ALMA Y PERMITIRME
SEGUIR ADELANTE SIEMPRE.**

**A TODA MI FAMILIA QUE AUNQUE LEJOS EN
DISTANCIA SIEMPRE ESTAN EN MI CORAZON.**

A TI AMADO ANTONIO POR EXISTIR JUNTO A MI.

**A DR. JOSE G. HUERTA Y DRA. PATRICIA GOMEZ
POR SU DEDICACIÓN Y EMPEÑO EN TODOS LOS
ASPECTOS.**

**A MIS AMIGOS QUE SIN ELLOS EL CAMINO NO
SERIA TAN LIVIANO.**

A MIS MAESTROS

**A MIS PACIENTES POR HABERME PERMITIDO LA
MAS GRANDE EXPERIENCIA .**

CONTENIDO

1. RESUMEN
2. INTRODUCCIÓN
3. EFECTOS INMUNOLÓGICOS DE LA INMUNOTERAPIA
4. INDICACIONES DE LA INMUNOTERAPIA
5. CONSIDERACIONES DE LA INMUNOTERAPIA
6. CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS
7. CONTRAINDICACIONES RELATIVAS
8. EFECTOS SECUNDARIOS DE LA INMUNOTERAPIA SUBLINGUAL
9. VENTAJAS DE LA INMUNOTERAPIA SUBLINGUAL
10. EFICACIA DE LA INMUNOTERAPIA SUBLINGUAL
11. SEGURIDAD DE LA INMUNOTERAPIA SUBLINGUAL
12. ESTANDARIZACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MEZCLA DE VACUNAS ALERGÈNICAS.
13. DOSIS OPTIMA DE LA INMUNOTERAPIA SUBLINGUAL
14. DURACIÓN DE LA INMUNOTERAPIA
15. MATERIAL Y MÉTODOS.
16. RESULTADOS.
17. DISCUSIÓN.
18. CONCLUSIONES.
19. BIBLIOGRAFÍAS.
20. TABLAS E IMÁGENES.

RESUMEN

La inmunoterapia específica, junto con la control ambiental y el tratamiento sintomático, forma parte del tratamiento de la patología alérgica. La modalidad más antigua, más conocida y mejor estudiada es la inmunoterapia subcutánea (ITSC), cuya eficacia tanto a corto como a largo plazo, ha sido ampliamente demostrada en numerosos estudios. Sin embargo, a pesar de haberse demostrado segura, no está exenta de efectos adversos y precisa ser administrada bajo supervisión de personal médico. Esto ha animado a buscar nuevas vías de administración de eficacia similar, con un buen perfil de seguridad, y de buena cumplimentación por parte del paciente. De las distintas alternativas estudiadas la más relevante es la inmunoterapia sublingual (ITSL). En ésta, se administra el antígeno en forma de gotas debajo de la lengua. Existen diferentes pautas de administración en función del alérgeno implicado. La dosis óptima de tratamiento está aún sin determinar, hallándose en este momento en un rango amplio de dosis respecto a la inmunoterapia subcutánea. Su mecanismo de acción es poco conocido aunque en diversos estudios se han observado cambios inmunológicos. La ITSL ha mostrado un buen perfil de seguridad con escasos efectos secundarios, habitualmente de carácter local. Asimismo se han realizado distintos ensayos clínicos en los que se ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la alergia respiratoria tanto en niños como en adultos. Por ello, aunque aún existen datos sin resolver respecto a esta vía de administración de inmunoterapia, ha sido propuesta por la OMS como una alternativa válida a la ITSC.

INTRODUCCIÓN.

INMUNOTERAPIA.

El tratamiento de las enfermedades alérgicas se basa en evitar el alérgeno, farmacoterapia e inmunoterapia alérgeno específica, así como educación del paciente. La Inmunoterapia alérgeno específica fue introducida para tratar la rinitis alérgica en 1911, por Noon y Freeman como un método para proteger pacientes contra los efectos de la "toxina del polen". Existe evidencia contundente que el uso de inmunoterapia a base de alérgenos es clínicamente efectiva. Aunque los medicamentos son sumamente efectivos y generalmente sin efectos adversos, ellos solo representan un tratamiento sintomático, mientras que la inmunoterapia específica es hasta ahora el único tratamiento que puede alterar el curso natural de la enfermedad.

La inmunoterapia alérgeno específica subcutánea (hiposensibilización o desensibilización) para el tratamiento de las enfermedades alérgicas consiste en la administración repetida de sustancias que contienen el alérgeno, con el objetivo de reducir los síntomas los cuales son provocados por la exposición al alérgeno. El extracto alérgico es administrado en cantidades gradualmente crecientes produciendo una desensibilización o hiposensibilización del sujeto alérgico.

La inmunoterapia ha sido usada ampliamente para el tratamiento de enfermedades alérgicas por más de 90 años, técnica que fue introducida por el autor referido Leonardo Noon, el cual proponía que los pacientes que sufrían de fiebre de heno no eran sensibles idiosincrásicamente a la toxina contenida en el polen del pasto y ellos se beneficiaban con la inducción de la toxina produciendo inmunidad activa por inoculaciones de extracto de polen. Ellos administraban dosis crecientes de extracto de polen con intervalo de cada 7 a 14 días, notando cambios en la sensibilidad conjuntival después de varios meses de tratamiento. Freedman continuó con el trabajo de Noon, reportando el uso de inmunoterapia en 20 pacientes, la mitad de los pacientes recibieron la inyección de inmunoterapia antes de la estación de polinización y la otra mitad después de que ya habían presentado síntomas, la mayoría de los pacientes de cada grupo reportaron disminución de los síntomas. Pero no fue sino hasta 30 años más tarde que se identifica la IgE como un anticuerpo reagínico.

En la actualidad la inmunoterapia comercial se basa en el uso de extractos de proteínas de origen natural, que pueden estar purificadas o químicamente

modificadas. Los alergoides fueron inicialmente introducidos por Marsh en 1969 usando toxinas alteradas con formaldehído, siendo el mayor beneficio del uso de estos productos un riesgo menor de anafilaxia. Los adyuvantes incluyendo el absorbato de tirosina y el adyuvante de Freund se han usado en un intento de mejorar la respuesta en inmunoterapia alérgica en el tratamiento de la fiebre del heno.

La inmunoterapia convencional es eficaz en el tratamiento de rinitis y conjuntivitis alérgicas así como en el asma alérgica provocada por pólenes y ácaros del polvo como lo demuestran múltiples estudios clínicos controlados.

Sin embargo, nuevas formas de administración de inmunoterapia están en investigación con el fin de aumentar la seguridad y apego al tratamiento. Basados en datos experimentales la OMS y la EAACI/ESPACI han aceptado a la inmunoterapia sublingual (ITS) como una alternativa viable; varios estudios placebo controlados han mostrado la eficacia y seguridad de este tratamiento, pero se requieren más estudios para establecer el lugar de la ITS en el tratamiento de las enfermedades alérgicas en niños.

Entre el 60 al 85% de los niños que viven en climas tibios y templados están sensibilizados al ácaro del polvo casero. Los alergenos asociados con la materia fecal de los ácaros son enzimas que se originan en el tracto digestivo del ácaro, otros alergenos pueden ser componentes de la saliva, secreciones glandulares y líquidos corporales del ácaro.

El concepto de tratar las enfermedades alérgicas por rutas no inyectables de inmunoterapia data de principios de siglo, pero los documentos de eficacia clínica de inmunoterapia sublingual comienzan a aparecer en revistas científicas sólo a partir de los años ochenta.

La evidencia en apoyo de la inmunoterapia sublingual incluye algunos estudios publicados doble ciego placebo controlado y otros muchos estudios controlados disponibles como resúmenes o documentos completos condujeron a la OMS a reconocer esta modalidad de inmunoterapia como una posible opción terapéutica.

La inmunoterapia sublingual surge entonces como una ruta alternativa después de los efectos adversos sistémicos graves reportados por la inmunoterapia subcutánea. Aunque fue recientemente demostrado que no

hay una absorción directa relevante a través de la mucosa sublingual, la inmunoterapia sublingual ha probado ser efectiva en gran número de estudios, por ello actualmente es la forma de inmunoterapia no inyectada más usada en el continente europeo.

El tratamiento con inmunoterapia sublingual involucra una fase de inducción (el extracto antigénico se administra elevando la dosis gradualmente) y una fase de mantenimiento (la dosis máxima se administra dos o tres veces semanales) puede ser administrada de manera preventiva preestacional o en forma continua para los padecimientos perennes.

La inmunoterapia sublingual (ITSL) es aquella en la que el alérgeno es mantenido debajo de la lengua 1 ó 2 minutos y después es ingerido o escupido. Es la inmunoterapia local más ampliamente extendida en la actualidad en Europa.

La inmunoterapia sublingual se desarrolló buscando una vía rápida de administración para evitar así la degradación gastrointestinal del extracto y, aunque se ha demostrado que las cantidades de extracto alérgico absorbidas no son relevantes, su eficacia la avalan un gran número de ensayos clínicos.

Como se ha comentado previamente, en este tipo de inmunoterapia, el extracto se coloca, como su propio nombre indica, debajo de la lengua. Allí es mantenido durante 1 ó 2 minutos y posteriormente es deglutido (modalidad deglutida) o escupido (modalidad escupida). La ITSL se administra generalmente en 2 fases: fase de inicio y fase de mantenimiento. En la primera fase se administra el extracto a dosis progresivamente crecientes hasta alcanzar aquella que se ha propuesto como dosis terapéutica eficaz y, en la segunda fase, la dosis máxima alcanzada en la fase de inicio se administra entre 2 y 3 veces por semana durante un período de 3 a 5 años. La ITSL puede ser administrada de forma preestacional (previa al período de mayor nivel ambiental de alérgeno), precoestacional (en la fase previa y concomitantemente a la exposición alérgica) o de forma continuada. Las dos primeras formas de administración se emplean en el tratamiento de la patología alérgica por sensibilización a pólenes, y la forma continuada cuando son perennes los alérgenos causantes de la sensibilización.

EFFECTOS INMUNOLÓGICOS DE LA INMUNOTERAPIA.

MECANISMOS DE ACCION.

Los estudios realizados hasta el momento continúan soportando la ideas que la inmunoterapia desvía la respuesta inmune de Th2 hacia TH1. En 1998 Durham y Till demostraron que la inmunoterapia reduce la respuesta de linfocitos CD4+ tras la exposición al alérgeno en nariz y piel. Lo cual también incremento la expresión de RNAm de citocinas T_H1 como son IFN- α , I:-2, e IL-12 lo cual redujo la expresión de citocinas T_H2 principalmente IL-4.

Conceptos actuales de la patogénesis celular de las alergias respiratorias en común son ilustrados en la figura 1 y figura 2 las cuales muestran como la inmunoterapia modifica las reacciones de acuerdo a los recientes resultados.

Actualmente se han publicado diversos estudios que examinan los efectos de la inmunoterapia en la respuesta de anticuerpos específicos contra alergenicos, células y mediadores inflamatorios así como células T. Aunque el mecanismo de acción de la inmunoterapia alérgica aun no se comprendé del todo, la evidencia sugiere que disminuye la regulación de la respuesta inmunológica mediada por IgE mediante diferentes vías resultando en el desarrollo de tolerancia de las células T a alergenicos específicos.

El tratamiento con la inmunoterapia disminuye la reactividad cutánea a alergenicos y estimula una respuesta de anticuerpos mediada por IgG, recientemente se ha evidenciado que la inmunoterapia estimula una respuesta inmune tipo Th1 y es capaz de modificar una respuesta Th2 ya establecida.

Existen diversos estudios demostrando los efectos de la inmunoterapia sobre el sistema inmune humoral, así entonces han encontrado que después de algunos meses de iniciar la inmunoterapia se incrementa la respuesta de IgG e IgE específicas para alergenicos y es hasta después de varios años que la respuesta de IgE disminuye.

En estudios realizados con inmunoterapia contra el veneno de insectos y aeroalergenicos se encontró que la IgG funciona como anticuerpo bloqueador, ya sea ocupando los receptores para IgE o previniendo la conglomeración de sus receptores de alta afinidad (Fc ϵ RI) en la superficie celular.

También se observa la modificación de la biología de las células cebadas, basófilos y eosinófilos, existe evidencia que indica que la inmunoterapia favorece la disminución de la células metacromáticas (mastocitos y basófilos) en las biopsias de mucosa nasal en pacientes tratados con inmunoterapia con ácaros.

La inmunoterapia con extractos de Ambrosia disminuye la liberación de histamina proveniente de basófilos de sangre periférica. Adicionalmente, los pacientes que muestran respuesta clínica a este tratamiento demuestran reducción en la cuenta eosinófilos en biopsias nasales y lavado bronqueal alveolar.

Los efectos relacionados con la inmunoterapia con alérgenos son numerosos. La inmunoterapia no desensibiliza, ya que la mejoría clínica ocurre a pesar de la persistencia, y ocasional incremento de la IgE. El mecanismo por el cual la inmunoterapia es efectiva en enfermedades alérgicas permanece indefinido. Las siguientes hipótesis han sido soportadas por estudios clínicos y datos científicos.

Se atribuyen dos mecanismos de acción opuestos a la IgE en la alergia de tipo inmediato. Una pequeña fracción de IgG pueden tener propiedades anafilácticas, aunque esta propiedad no se puede atribuir a la IgG4. Además las IgG1 e IgG3 específicas de alérgeno inducen la degranulación de eosinófilos vía receptores FcεRII no así la IgG4, bloqueo de anticuerpos. La inmunoterapia induce la producción de IgG alérgeno específico el cual compete con la IgE para su unión con el alérgeno. La IgG específica puede inhibir la actividad enzimática inherente de los alérgenos que promueven la inflamación de la vía aérea.

IgE ESPECIFICA.

La disminución de la IgE con la inmunoterapia se logra gradualmente es específica a alérgenos, aunque los niveles de IgE se incrementan inicialmente en respuesta al tratamiento mientras que la liberación de histamina por los basófilos o la sensibilidad del órgano diana disminuyen al mismo tiempo. Estos efectos pueden estar relacionados con las diferencias en las características moleculares del factor liberador de histamina dependiente de la IgE, o con distintas isoformas de IgE que pueden tener propiedades fisiológicas diferentes.

Sin embargo los síntomas mejoran independientemente de los niveles de IgE, debido a que no hay una correlación con la IgE específica y la clínica, la monitorización de la IgE durante la inmunoterapia no tiene valor. La inmunoterapia con polen puede reducir los incrementos estacionales que se suelen producir en la IgE específica.

MODULACIÓN DE BASOFILOS Y MASTOCITOS.

La inmunoterapia regula la función y número de células, reduciendo la liberación de mediadores de basófilos y mastocitos a pesar de la unión del alérgeno a la IgE específica en las superficie de estas células. Tal efecto ha sido demostrado por una disminución después de la inmunoterapia en la liberación de histamina por basófilos de sangre periférica e in Vitro. Este efecto ocurre antes de que disminuye la IgE específica o se incremente la IgG específica, manifestándose por una disminución de la reactividad nasal y las pruebas cutáneas. También se ha demostrado una disminución del número de basófilos y mastocitos en tejidos afectados y en la piel posterior a la inmunoterapia. La reducción de la activación y el número de los mastocitos y los basófilos en los tejidos afectados y en piel, suprime la inflamación y la fase tardía de la respuesta alérgica.

MODULACIÓN DE SUBTIPOS DE LINFOCITOS Y OTRAS CÉLULAS REGULADORAS.

La inmunoterapia altera las células reguladoras, en parte por un incremento en la actividad de los linfocitos T supresores, en la producción de IgE, la maduración de basófilos y mastocitos, y la respuesta celular de la médula ósea todo esto regulado por los linfocitos T. La alteración de la función de regulación de las células T ocurre después de la inmunoterapia, se encuentra una disminución en la producción de IL4 por las células T, asociada con subgrupo de Th2, y un incremento en la IL2, IL12 e interferon gamma asociado con el subgrupo Th1. La inmunoterapia disminuye la producción de factores liberadores de histamina posterior a reto con el alérgeno.

Las enfermedades alérgicas son causadas tanto por la liberación de mediadores preformados y de novo por los mastocitos y eosinófilos mediados por IgE como por citocinas proinflamatorias todo lo cual causa cambios estructurales en las células epiteliales. La liberación de mediadores y la activación de citocinas resulta en la inflamación alérgica de las membranas mucosas de las vías aéreas. La reacción inflamatoria es inducida por linfocitos CD4+ en individuos genéticamente predispuestos respondiendo de forma Th2..

Se ha observado que la inmunoterapia sublingual no induce un decremento de la IgE y no incrementa las inmunoglobulinas IgG1 e IgG4, pero los estudios que reportan estos datos tuvieron un seguimiento deficiente (1 año) por lo que son necesarios seguimiento mayor para observar sus efectos.

En humanos la inmunoterapia sublingual ha demostrado ser capaz de reducir la respuesta proliferativa de los linfocitos T en pacientes atópicos. Cuando se estudia el fenómeno inflamatorio (infiltración celular y aparición de moléculas de adhesión de las células epiteliales) en los órganos blanco, la inmunoterapia sublingual produce un efecto inmunomodulador a la baja. Estos efectos son observados después de cuatro meses con inmunoterapia sublingual con extracto de Parietaria, mientras que se requiere más de un año para observar los mismos efectos inmunomoduladores después de administrar extractos de ácaros. La administración de inmunoterapia sublingual en estudios experimentales en animales ha demostrado que es tolerogénica y puede redireccionar el balance Th2 hacia Th1.

También se observa la presencia de células dendríticas en la mucosa oral, las cuales son potenciales células presentadoras de antígeno y productoras de IL 12.

En otro estudio en humanos se administró alérgenos radiomarcados, en donde se observó que había absorción sistémica, media hora después de la administración de la inmunoterapia sublingual, pero el porcentaje de absorción depende de la forma de administración en donde si se administra la inmunoterapia en forma sublingual y se retiene de 1 a 2 minutos y posteriormente se escupe y se pierde 30% de la dosis administrada, mientras que si se administra en forma sublingual y luego se traga se observa una mejor absorción sistémica del antígeno.

Si la inmunoterapia sublingual induce los mismos cambios inmunológicos que la inmunoterapia subcutánea no está aun claro. Un incremento en los niveles de IgG4 específica así como una disminución de los niveles de IgE se han encontrado en ambos de forma simultánea.

Desde hace tiempo se ha utilizado la inmunoterapia para tratar enfermedades alérgicas causadas por alérgenos inhalados, y es un tratamiento eficaz en los pacientes con rinitis alérgica, asma, alergia a las picaduras de insectos, dermatitis y conjuntivitis alérgica. La inmunoterapia es el único tratamiento que puede alterar el curso natural de las enfermedades alérgicas, así como también impedir el desarrollo del asma en pacientes con rinitis alérgica.

La rinitis alérgica es la enfermedad crónica diagnosticada de mayor prevalencia en adolescentes de 18 años o menos. La inmunoterapia alérgica se define como la administración repetida de alérgenos específicos a pacientes con enfermedades mediadas por IgE, con el objetivo de proveer protección contra los síntomas de alergia y reacciones inflamatorias asociadas con la exposición natural a estos alérgenos.

INDICACIONES DE LA INMUNOTERAPIA: OMS Y EAACI.

Alergia a venenos de Himenópteros

Rinitis alérgica y conjuntivitis alérgica a pólenes (gramíneas, ambrosía y abedul).

Asma por polen.

Rinitis alérgica y asma por ácaros.

Rinitis alérgica y asma por gato.

Asma y rinitis alérgica por hongos (*cladosporium* y *alternaria*)

CONSIDERACIONES GENERALES DE LA INMUNOTERAPIA.

Enfermedad mediada por IgE.
Los síntomas sean debidos al alérgeno.
Valorar la exposición y antes de iniciar la inmunoterapia intentar evitarla.
Confirmar la severidad de la enfermedad.
Valorar la eficacia de los diversos tratamientos posibles.
Valorar la actitud del paciente a las opciones terapéuticas.
Calidad de las vacunas.
Costo y duración de cada vía de tratamiento.
Riesgo de la enfermedad alérgica y de las distintas modalidades terapéuticas.

CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS.

Enfermedades inmunológicas e inmunodeficiencias severas.
Enfermedades malignas.
Trastornos psiquiátricos severos.
Tratamiento con beta-bloqueadores
Mal cumplimiento del paciente
Asma severo no controlado con farmacoterapia y/o obstrucción irreversible de la vía aérea (FEM<70%).
Cardiopatías que contraindiquen el uso de adrenalina
Menores de 5 años. Excepto de himenópteros.
Embarazo.

CONTRAINDICACIONES RELATIVAS.

Tratamiento con beta-bloqueadores
Mal cumplimiento del paciente
Asma severo no controlado con farmacoterapia y/o obstrucción irreversible de la vía aérea (FEM<70%).
Cardiopatías que contraindiquen el uso de adrenalina
Menores de 5 años. Excepto de himenópteros.
Embarazo.

EFFECTOS SECUNDARIOS DE INMUNOTERAPIA SUBLINGUAL

Reacciones locales: edema labial.

Reacciones sistémicas: cefalea, malestar general y alteraciones gastrointestinales, urticaria.

VENTAJAS DE LA INMUNOTERAPIA SUBLINGUAL.

Puede modificar la historia natural de la enfermedad alérgica si +.se introduce al inicio de la enfermedad.

En niños con rinoconjuntivitis alérgica puede prevenir la aparición de asma.

Evita la sensibilización a otros alérgenos.

Útil en himenópteros.

Adecuada tolerancia, eficacia y apego por el paciente.

Menor costo ya que no amerita insumos para su aplicación

No amerita más que una sencilla explicación para su administración.

Frecuentemente el médico se enfrenta a la decisión de prescribir, continuar o discontinuar su uso, basados únicamente en la presencia o ausencia de sintomatología clínica y en el contexto de pruebas de intradermorreacción confirmatorias.

Existen criterios que entonces determinan mejoría clínica los cuales incluyen:

- 1) Reducción en el puntaje de síntomas.
- 2) Aumento del intervalo de administración entre dosis.
- 3) Reducción en la dosis y frecuencia de uso de medicamentos crónicos.

La evaluación clínica de la respuesta del paciente a la inmunoterapia alérgica frecuentemente se ve sesgada por el efecto placebo de cualquier intervención terapéutica, por lo que es importante realizar estudios comparativo con grupos control y placebo.

El consenso de recomendaciones del *Joint Task Force on Practice Parameters for initiating allergen immunotherapy* son:

- 1) Sintomatología relacionada con la evidencia de anticuerpos IgE específicos hacia alérgenos clínicamente relevantes.
- 2) Sintomatología que no es adecuadamente controlada con medidas generales y medicación apropiada.
- 3) La ausencia de riesgo significativo para reacciones alérgicas sistémicas.

EFICACIA DE LA INMUNOTERAPIA SUBLINGUAL

La eficacia de la ITSL se ha demostrado tanto en el tratamiento de la rinitis como en el asma bronquial y tanto en niños como en adultos. Los estudios de eficacia se realizan en base a la mejoría de síntomas, necesidad de medicación y, en algún caso, en base a la respuesta biológica a pruebas de provocación "in vivo". El primer estudio acerca de la eficacia de la ITSL realizado mediante un ensayo clínico doble ciego controlado con placebo, se publicó en 1986²¹ y, hasta la fecha, han sido 23 los ensayos de este tipo publicados. Recientemente Malling y col²² publican una revisión de todos ellos concluyendo que en el 26% de los estudios se demuestra que la ITSL es eficaz (reducción mayor del 30% tanto en síntomas como en necesidad de tratamiento sintomático), es posiblemente eficaz en el 35% (reducción mayor del 30% únicamente en síntomas o en la necesidad de tratamiento farmacológico) e ineficaz en el 39% (hallazgos discordantes en cuanto a los síntomas y la necesidad de tratamiento de rescate). En las últimas revisiones ocho estudios investigaron su eficacia en la alérgica al ácaro del polvo documentando eficacia clínica en la mitad de estos estudios.

A la vista de los estudios publicados, en 1998 la OMS concluyó que la ITSL y la ITIN son alternativas válidas a la ITSC y que su uso en adultos está justificado. Al poco tiempo, estas conclusiones fueron confirmadas por la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica y en el año 2001, el documento ARIA (Rinitis Alérgica y su Impacto en Asma) extendió el uso de la ITSL a la edad pediátrica.

Los extractos alérgicos utilizados han sido la mayoría extractos sin modificar, y en algún caso alergoides. Los alérgenos testados en estos estudios de eficacia han sido ácaros (*D. pteronyssinus* y *D. pharinae*) y diversos pólenes (gramíneas, parietaria, olivo, ciprés, abedul, aliso y avellano), pero aún no hay estudios doble ciego controlados con placebo con extracto del hongo *Alternaria* ni de epitelios de animales.

Por otro lado, a diferencia de la ITSC que ha demostrado eficacia a largo plazo, en la modificación de la historia natural de la enfermedad y en la prevención de nuevas sensibilizaciones en varios estudios^{3,23}, sólo existe un estudio prospectivo que demuestra el mantenimiento de la eficacia de la ITSL a los 5 años de la finalización del tratamiento²⁴. Son por tanto necesarios un mayor número de ensayos clínicos que estudien este aspecto de la ITSL.

Novembre y cols (2004). Realizaron un estudio al azar abierto para determinar si la inmunoterapia sublingual es tan efectiva como la inmunoterapia subcutánea en reducir los síntomas de la rinitis alérgica y el desarrollo de asma en niños con rinitis alérgica. Concluyendo que la inmunoterapia sublingual reduce el riesgo de desarrollar asma en niños con rinitis alérgica.

La eficacia de la inmunoterapia alérgica administrada por vía subcutánea en el tratamiento de rinitis alérgica o asma alérgica y en la prevención de reacciones anafilácticas a picaduras de heminóptera está bien documentada.

SEGURIDAD DE LA INMUNOTERAPIA SUBLINGUAL

Los efectos adversos reportados con mayor frecuencia con la inmunoterapia sublingual son: edema e inflamación de los labios y mucosa oral después de tomar la dosis, este fenómeno es por lo general leve y se resuelve espontáneamente, otros efectos adversos incluyen en menor cantidad: diarrea, constipación, urticaria, rinorrea, cefalea, pero ocurrió con dosis administradas 375 veces mayor que las dosis estándar administradas por vía subcutánea.

En estudios clínicos recientes se evaluó la frecuencia de eventos adversos después de la administración de inmunoterapia sublingual observando eventos adversos en solo un 3% de los pacientes analizados, siendo el edema labial el más frecuente de los eventos adversos con una incidencia del 50% seguido de rinorrea y constipación, mientras que en la urticaria y el asma fueron bastante raras. Más del 90% de los efectos adversos observados en los pacientes fueron leves y no requirieron ningún tipo de manejo farmacológico.

Es importante recordar que se observan efectos adversos graves en 0.8 a 46.7% de pacientes que reciben inmunoterapia subcutánea, siendo las iatrogenias la causa más significativa.

A la vista de los estudios publicados, el documento ARIA sugiere que la ITSL puede administrarse de manera segura tanto en niños como en adultos.

ESTANDARIZACION, ALMACENAMIENTO Y MEZCLA DE VACUNAS ALERGÉNICAS.

El extracto alérgico significa una preparación de un alérgeno obtenido mediante extracción de los constituyentes activos de sustancias animales y/o vegetales en medio adecuado. Producto alérgico significa entonces un producto biológico, incluyendo extractos alérgicos y otros, que es administrado al hombre para el diagnóstico prevención y tratamiento de la alergia y de las enfermedades alérgicas. Los componentes alérgicos son , en su mayoría de naturaleza proteínica.

El término de vacuna alérgica más que extracto alérgico se usa para indicar que las vacunas modifican o regulan la respuesta inmune de las enfermedades alérgicas, y forman parte de la amplia categoría de tratamientos que se están desarrollando y utilizando en el momento actual para el tratamiento de otras enfermedades inmunológicas e infecciosas.

Las vacunas comúnmente usadas en la práctica de la alergología clínica están disponibles ahora como productos estandarizados o pendientes de estandarización. Sin embargo hay varias docenas de vacunas que se comercializan actualmente, cuya estandarización no es posible técnica o económicamente. Sin embargo se propone que los fabricantes de alergenos introduzcan vacunas en las que se haya probado su homogeneidad de acuerdo a un estándar de referencia interno. Método que esta diseñado para asegurar un nivel aceptable de estandarización y control de calidad, en vacunas alérgicas que de otro modo no se podrían estandarizar.

Los métodos actuales de estandarización se basan principalmente en la detección in vivo e in Vitro de los anticuerpos IgE frente a los alergenos.

Las pruebas cutáneas hacen posible definir una vacuna alérgica en unidades biológicas, para ello se utilizan actualmente dos métodos:

RAST con lo que se mide la inhibición de la capacidad de unión de los anticuerpos IgE.

El Isoelectroenfoque, la electroforesis SDS-PAGE, el Inmunoblotting de IgE y la radioinmunolectroforesis cruzada con lo que se determina la composición de la vacuna.

El rápido desarrollo de nuevas tecnologías tanto para el análisis de DNA como de las proteínas ofrece oportunidades para métodos mejorados para la estandarización de vacunas alérgicas.

DOSIS OPTIMA DE LA INMUNOTERAPIA SUBLINGUAL

No existen estudios en los que se determine la dosis óptima de alérgeno para el uso de ITSL, y los diferentes métodos de estandarización alérgica usados por los distintos laboratorios impiden la comparación entre los distintos extractos. Esto explica que encontremos un amplio rango en la dosis óptima utilizada en los distintos estudios. Basado en la literatura disponible, la dosis efectiva de alérgeno para ITSL se sitúa entre 3-5 y 375 veces la dosis de ITSC. Este intervalo es amplio y en la actualidad no existen pruebas de que una dosis sea mejor que otra en cuanto a eficacia. En particular, se desconoce el comportamiento a dosis superiores a 375 veces la ITSC. Se postula que dosis bajas darían lugar a una respuesta ineficaz y dosis muy elevadas a un incremento en los efectos adversos, pero no se ha encontrado evidencia de que la eficacia sea dosis dependiente (Fig. 3) Por tanto, ésta es otra cuestión todavía sin resolver en el tratamiento con ITSL.

DURACIÓN DE LA INMUNOTERAPIA

No existe un período de tiempo definido para mantener el tratamiento, aunque suele recomendarse como tiempo óptimo de 3 a 5 años para asegurarse la obtención de los máximos beneficios. Una duración inferior a los 3 años se asocia a un mayor índice de recaídas. Antes del primer año de tratamiento ya pueden observarse los efectos positivos de la inmunoterapia. Siempre debe valorarse la suspensión del tratamiento en los siguientes casos:

- Resultado clínico positivo: enfermo asintomático o con reducción importante de las manifestaciones clínicas durante 2 años consecutivos.
- Resultado clínico negativo: enfermo que no responde o sin beneficio tras 1-2 años de tratamiento.
- Paciente no colaborador: incumplimiento o mal seguimiento, no justificado.
- Contraindicaciones: si aparece alguna, debe evaluarse la suspensión de la inmunoterapia.
- Reacciones anafilácticas graves.

Uno de los más recientes estudios es el de Smith H, y cols. Los cuales realizaron un estudio controlado al azar con altas dosis de inmunoterapia sublingual para el tratamiento de rinitis alérgica estacional. Ellos concluyen que a dos años de tratamiento con inmunoterapia sublingual a altas dosis con polen de pasto confiere beneficios clínicos en pacientes que tienen rinitis alérgica la cual fue resistente al tratamiento médico convencional.

El tratamiento durante solo un año es ineficaz. La inmunoterapia sublingual fue practica y segura. Los efectos adversos fueron bien tolerados.

Adherencia al tratamiento y coste

En un principio, la adherencia a la ITSL podría considerarse menor que a la ITSC ya que la administración de la primera depende del propio paciente, mientras que la segunda es administrada y controlada por personal sanitario. Aún así, el abandono de la ITSC se estima entre el 10 y 34%²⁷ y hasta un 50% de los pacientes no cumplen el tratamiento debido a sus efectos adversos. En este sentido la adherencia a la ITSL, dada su seguridad, sería mayor. No obstante aún son necesarios estudios específicos a este nivel.

En cuanto al coste del tratamiento, al contener la ITSL mayor cantidad de alérgeno, su precio es mayor que la ITSC. Sin embargo, la ITSL no conlleva los gastos de personal sanitario que la vía subcutánea ocasiona en su administración.

En el análisis de costo el tratamiento farmacológico vs la inmunoterapia alérgica para cualquier enfermedad alérgica, se ha demostrado que el costo promedio de la inmunoterapia alérgica en un periodo de 5 años es menor al tratamiento solo con medicamentos en pacientes adecuadamente seleccionados, los resultados favorables a reducir o discontinuar por completo la terapia farmacológica. Existen estudios que sugieren que el uso de inmunoterapia alérgica disminuyen a posibilidad de volver a padecer asma.

Bassi M, y cols (2004). Evaluaron las consecuencias clínicas y económicas del tratamiento con altas dosis de inmunoterapia sublingual en niños y adolescentes en Milán Italia. Ellos concluyen que la inmunoterapia sublingual a altas dosis puede ser efectiva al reducir tanto los síntomas clínicos como los costos de las enfermedades alérgicas en niños y adolescentes.

JUSTIFICACION.

La Inmunoterapia sublingual se recomienda en casos de enfermedades alérgicas no controladas, si bien la sensibilización e individualidad morboza, ocupación, infecciones virales y bacterianas, dieta, tabaco, estado socioeconómico, tamaño de la familia así como la exposición a alérgenos e infecciones virales principalmente, son factores responsables de causar exacerbaciones de los padecimientos y/o la persistencia de los síntomas en niños con o sin tratamiento farmacológico en patologías como: conjuntivitis alérgica, dermatitis, asma por polen, ácaros, gato, hongos y en rinitis alérgica, así la inmunoterapia sublingual disminuye entonces la sintomatología y/o necesidad de medicación.

Con la compilación de literatura mundial se pretende demostrar que la inmunoterapia sublingual pueden ser tratar y controlar ciertos padecimientos de modo que casi todos los niños puedan: permanecer asintomáticos durante el día y la noche, evitar ataques graves del padecimiento con adecuado control, usar poco o nada de medicamentos, tener una vida productiva, poder realizar sus actividades físicas, tener una función lo más cercano a lo normal o normal.

Si bien existe un meta-análisis en el cual se confirma la eficacia de la inmunoterapia sublingual en asma en población pediátrica, su beneficio comparado con la intervención farmacológica estandarizada y la inmunoterapia subcutánea permanece desconocida.

OBJETIVO.

El objetivo de este estudio es investigar si la inmunoterapia específica por vía sublingual se asocia con mejoría clínica y reducción de síntomas en padecimientos pediátricos ej. Asma, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis, alergia las picaduras de insectos.

MATERIAL Y METODOS.

Revisión extensa del tema recurriendo a diferentes bases de datos médicos: Pub Med., MD Consult, Ovid, Med line, EMBASE, Cochrane, et al.

Palabras clave : “oral”, “sublingual”, e “inmunoterapia”.

Se realizó revisión extensa de artículos y compilación de datos.

RESULTADOS.

La inmunoterapia sublingual fue estudiada por primera vez en 1986 y hasta el momento hay cerca de 31 estudios con diseño riguroso doble ciego placebo controlados para avalar su uso, lo cual testifica el rápido desarrollo del interés clínico en esta ruta de administración. De estos estudios en mas de la mitad se ha demostrado una eficacia del uso de la inmunoterapia sublingual, tanto por mejoría en parámetros clínicos, en sintomatología así como una reducción en el uso de medicamentos. Además se ha demostrado una disminución en las reacciones sistémicas graves comparada con la inmunoterapia subcutánea.

El uso de vacunas alérgicas administradas por vía sublingual (SLIT, sublingual immunotherapy) es cada vez mayor y son numerosos los estudios en los que se demuestra su eficacia y seguridad. (Cuadro 1)

CONCLUSIONES.

La inmunoterapia alérgica específica junto con los medicamentos y el evitar el alérgeno son las piedras angulares en el manejo de las alergias respiratorias. La tradicional ruta subcutánea tienen como mayor obstáculo el riesgo de eventos adversos graves; por lo cual, otras rutas de administración han sido desarrolladas e investigadas. De estas rutas la administración de la inmunoterapia por vía sublingual ha demostrado ser eficaz en el tratamiento del asma y rinitis tanto en niños como en adultos lo cual se apoya en numerosos estudios controlados. El perfil de seguridad, evaluado en los estudios clínicos y estudios de vigilancia, es satisfactorio; de los efectos adversos el más frecuente es el malestar abdominal, el cual es fácilmente manejable al ajustar la dosis adecuada. Así mismo el rango de discontinuar la inmunoterapia sublingual una vez usada es mínimo en comparación con la inmunoterapia subcutánea (10-34%).

La organización mundial de la salud ahora considera a la inmunoterapia sublingual como una alternativa viable a la ruta subcutánea, incluyendo su uso en niños. La eficacia a largo tiempo del tratamiento por vía sublingual ha sido documentado recientemente, pero un número de puntos de interés necesitan ser investigados, incluyendo el mecanismo de acción, la dosis óptima, la efectividad del costo y adherencia del paciente al tratamiento.

Heraclito de Efeso, filósofo griego dijo: nada es permanente solo el cambio. Ciertamente esto es válido para la inmunoterapia alérgica en general, estudios en el futuro darán luz a cerca de la verdadera aplicación de los alérgicos por vía no subcutánea, en este momento la vía sublingual es un método alternativo de tratamiento en comparación con la subcutánea.

CUADRO 1. TABLA DE RESULTADOS

AUTOR	No. DE PACIENTES	TIPO DE ESTUDIO	DURACIÓN	RESULTADO
Bauer, Johnstone y Dutton	200*	Multicéntrico (Austria, Dinamarca, Finlandia, Alemania, Suecia)	1992-1994	Mediante la inyección de polen de pasto y abedul en pacientes asmáticos de entre 6 y 14 años, con la inyección cada 6 semanas durante 3 años, logró disminuir significativamente la sintomatología después de 2 años de tratamiento (de acuerdo a escala visual analógica y provocación bronquial con metacolina).
Van Arsdel y Sherman	8706	Análisis retrospectivo	1935-1955	Se encontraron reacciones anafilácticas en 663 pacientes en tratamiento con IT, siendo una incidencia del 1.9%, de los cuales, 635 pacientes fueron por polen (15% de los 4215 pacientes sensibles).
Vance y Strassman	7	Análisis retrospectivo	1942	Reporta 7 muertes súbitas posterior a la IT subcutánea.
Umetsu	1	Reporte de caso		Reporta el caso de un masculino de 8 años con rinitis y asma que después de haber estado en tratamiento con IT por 2 años desarrolla enfermedad del suero y anafilaxia 30 minutos después de la inyección de su vacuna.
Reid	17	Análisis retrospectivo	1985-1989	Hace referencia de 17 muertes de pacientes asmáticos en edad media de 36 años (con rangos entre 10 a 77 años), de los cuales se corroboró por RAST que el 77% presentaba asma con alta sensibilidad al alérgeno.
Passalacqua, et al	30	Doble ciego, control con placebo y con dos grupos de ensayo paralelos	1995-1996 (14 meses)	En el tratamiento con SLIT con Parietaria hay mejoría de los síntomas comparado al inicio del tratamiento ($p=0.015$), disminución de la cuenta de neutrófilos ($p=0.01$), disminución de la cuenta de eosinófilos ($p=0.01$) y disminución de las ICAM-1 ($p=0.04$). Existe evidencia experimental de que SLIT disminuye la inflamación por alérgenos en órgano diana expuestos naturalmente al polen.
La Rosa, et al	41*	Doble ciego, control con placebo y con estudio paralelo control.	1995-1997 (32 meses)	En el tratamiento con SLIT deglutida con Parietaria judaica en pacientes con rinoconjuntivitis hay disminución de los síntomas de la rinitis después de 2 años de tratamiento con disminución de las reacciones cutáneas ($p=0.002$), e incremento de la dosis necesaria para provocar reacción conjuntival ($p=0.02$) e incremento de la IgG ₄ específica ($p=0.02$). Los efectos colaterales observados fueron alteraciones gastrointestinales que disminuyeron al disminuir la dosis. Se concluye que la SLIT deglutida provee beneficios clínicos y disminuye la reactividad específica al alérgeno. Es un tratamiento seguro con adecuada tolerancia y apego.
Abramson, et al		Meta-análisis (MEDLINE, Estudios aleatorizados, doble ciego y con control con placebo)	1966-1990	Hay evidencia en 20 estudios en pacientes asmáticos con IT en donde hay disminución de los síntomas (OR 2.7), disminución de la medicación (OR 4.2), disminución de la hiperreactividad bronquial (OR 13.7), sin mejoría de la función pulmonar (OR 0.71).
			1954-1997	Hay evidencia en 54 estudios en pacientes asmáticos con IT que hay disminución de los síntomas y de la medicación sin mejoría de la función pulmonar.
			1954-1998	Hay evidencia en 62 estudios en pacientes asmáticos con IT que disminuye la medicación (OR 0.32) sin mejoría de la función pulmonar. Hay disminución de la hiperreactividad bronquial alérgeno específica con la IT.
Ross, et al	962	Meta-análisis (MEDLINE, Estudios prospectivos aleatorizados, doble ciego y con control con placebo)	1966-1998	Hay evidencia en 24 estudios con IT subcutánea, en pacientes asmáticos, usando como antígenos <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> (9 estudios), <i>D. farinae</i> (2 estudios), combinación de estos 2 (3 estudios), gato (4 estudios) y pasto (3 estudios). En 17 estudios (77%) la IT mostró ser efectiva, en 4 estudios (17%) no fue efectiva; y en 3 estudios (12%) se mostró sin cambios. Hubo mejoría de los síntomas en adultos (OR 2.77) y en niños (OR 2.21). Hay una importante reducción de los síntomas, lo que lo hace efectivo en el tratamiento y manejo del asma en pacientes con alergia documentada, con disminución de la respuesta bronquial (OR 1.67), disminución de la medicación (OR 1.46) y mejoría de la función pulmonar (OR 2.87).
Passalacqua, et al	20	Doble ciego, control con placebo	1994-1996 (15 meses)	En pacientes asmáticos en tratamiento con SLIT hay disminución de los síntomas en invierno ($p=0.05$), disminución de las ICAM-1 ($p=0.04$), disminución de la concentración en suero de las proteínas catiónicas eosinófilas ($p=0.04$). Hay adecuada tolerancia y apego al tratamiento.
Durham, et al		Estudio doble ciego, aleatorizado, control con placebo	2001	Pacientes que discontinuaron la IT subcutánea por 3 a 4 años, continúan con disminución de la medicación no habiendo diferencia entre los que discontinuaron el tratamiento y los que lo continuaron.
Naclerio, et al				Un año después de discontinuar la IT hay cambios histológicos en la mucosa nasal, aunque persisten asintomáticos.
Des Roches, et al	22*	Estudio doble ciego, aleatorizado, control con placebo		Niños monosensibilizados en tratamiento con IT específica no desarrollaron nuevas sensibilizaciones en el 45% del grupo en tratamiento comparado con el 0% del grupo control, lo que sugiere que la IT previene nuevas sensibilizaciones.

Johnstone, et al		Estudio doble ciego, aleatorizado, control con placebo		El tratamiento con IT específica disminuye la incidencia de asma en pacientes con alergias específicas, ya que el estudio presenta una incidencia del 28% en los niños tratados contra un 78% de los niños control.
Grupo de Tratamiento Preventivo de la Alergia		Multicéntrico (Austria, Dinamarca, Finlandia, Alemania, Suecia)		Pacientes en tratamiento por dos años con IT específica presentaron menor incidencia de asma que en el grupo control, lo que sugiere que el tratamiento debe iniciarse en forma temprana, antes de que aparezcan datos de cronicidad
Malet, et al	100*	Estudio doble ciego, aleatorizado, control con placebo		Pacientes con diagnóstico de rinitis o asma leve en tratamiento con SLIT con <i>D. pteronyssinus</i> presentaron disminución de los síntomas nasales ($p=0.04$), disminución de los síntomas oculares ($p=0.02$), disminución de la medicación ($p=0.05$), con un apego del 71%.
Busse, et al		Doble ciego, control con placebo		Pacientes pediátricos seleccionados con asma leve y moderada persistente en tratamiento con SLIT con extracto estandarizado de <i>Dermatophagoides</i> han disminuido la sintomatología y medicación, reportando hasta un 84% mejoría clínica con el tratamiento al término de un año
		Doble ciego, control con placebo		Reporta mejoría estadísticamente significativa con reducción de síntomas y uso de medicamentos en los pacientes tratados para ácaros del polvo. Desde un punto de vista cuantitativo, el efecto placebo fue limitado a una reducción de alrededor de 30% en contraste con un 63% de mejoría en el grupo en tratamiento activo. Ningún paciente mostró reacciones sistémicas y las reacciones locales ocurrieron solo en 3 pacientes. Concluimos que la inmunoterapia sublingual es un tratamiento eficaz para disminuir los síntomas en niños con asma alérgica a <i>Dermatophagoides</i> leve a moderada persistente así como el uso de medicamentos y consideramos que es un tratamiento seguro y bien tolerado por los pacientes.
Meza Velásquez, et al	2000*			Los aeroalérgenos más frecuentes encontrados en niños con asma y rinitis alérgica a quienes se les realizaron pruebas cutáneas en el Instituto Nacional de Pediatría fueron en orden decreciente: <i>D. Pteronyssinus</i> (Dpt), <i>D. Farinae</i> (Df) (89%), <i>Aspergillus fumigatus</i> , gato, <i>Lolium perenne</i> , <i>Prolasopsis</i> y Timothy. La inmunoterapia sublingual específica para el tratamiento del asma alérgica causada por Dpt y Df es más segura que el tratamiento con inmunoterapia subcutánea.
* Pacientes pediátricos.				

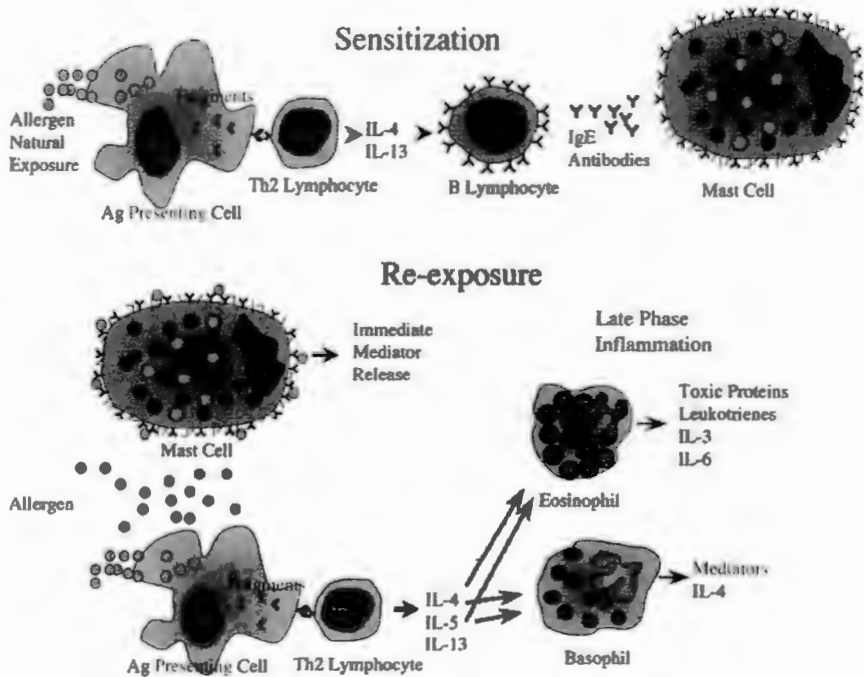


Figura 1. Conceptos actuales de la patogénesis de las reacciones alérgicas. En individuos genéticamente predispuestos, la exposición primaria a un alérgeno lleva a la activación de los linfocitos T_H2 y la estimulación de la síntesis de IgE. Exposiciones posteriores causan liberación inmediata de mediadores y mayor activación de las células T_H2 , resultando en inflamación eosinofílica y basofílica.

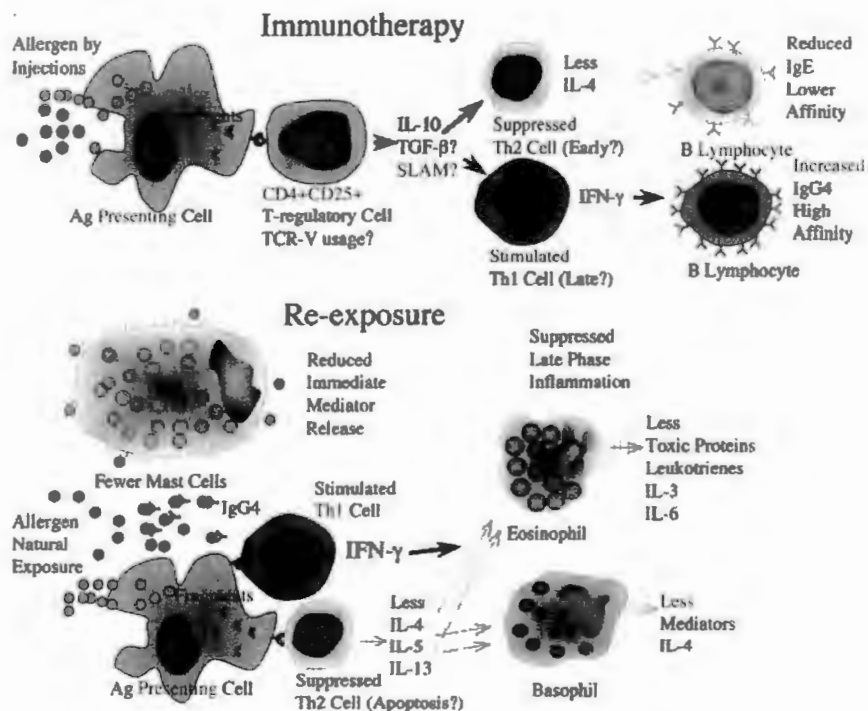


Figura 2. Modelo propuesto de los efectos inmunológicos de la inmunoterapia alérgeno específica. La introducción parenteral del alérgeno estimula a las células T reguladoras para suprimir las respuesta T_H2 y estimular las respuesta T_H1 . Estos cambios suprimen parcialmente las respuestas subsecuentes a una exposición, tanto para la liberación de mediadores inmediatos así como la inflamación de la fase tardía.

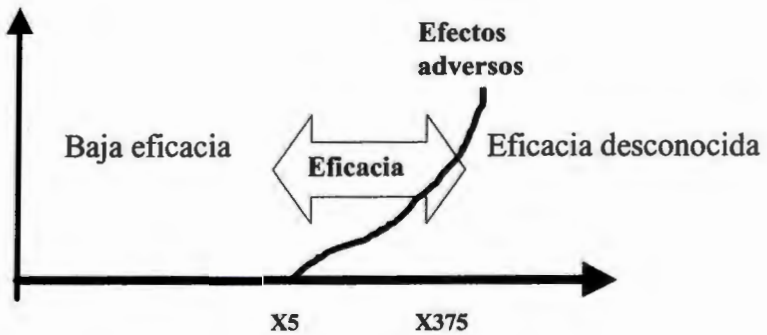


Figura 3. Dosis respuesta relacionada con ITSL. Se ha demostrado eficacia para rango de dosis entre 20 y 375 veces la dosis de ITSC. Los efectos adversos gastrointestinales aumentan a medida que se aumenta la dosis.

BIBLIOGRAFÍA.

- 1.- Creticos PS. The consideration of immunoterapia in the treatment of allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: S559-74
- 2.-Nelson HS. Immunotherapy for inhalant allergens. In : Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, editors. *Allergy principles and practice* St. Louis: Mosby; 1998.
- 3.-Creticos PS, Van Metre TE, Mardiney MR, et al. Dose of response of IgE and IgG antibodies during ragweed immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73:94.
- 4.-Medical Clinics of North America. September 2002, 86(5). Asthma. Review article. Immunotherapy of allergic asthma. Niona C. Ramirez. MD. Dennis K. Ledford, MD.
- 5.-Bousquet J. Allergic rhinitis and impact on asthma (ARIA Workshop) Mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: S220-54.
- 6.- J. Bousquet, R.F. Lockey. H.J: Malling. Artículo Opinión de la O.M.S. *Allergy* 1998;44(53), 2-42.
- 7.-Creticos PS, The consideration of immunotherapy in the treatment of allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105 :S559 -74

- 8.-Platts-Mills TAE, Mueller GA, Wheatley LM. Current reviews of allergy and clinical immunology. Future directions for allergen immunotherapy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1998:102;
- 9.- Bousquet J. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA Workshop) Mechanism. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108 :S171-95
- 12.- Bernstein JA. Immunotherapy: A practical review and guide. Cost-benefit analysis for allergen immunotherapy. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2000;20:

- 15.- Litwin A, Flanagan M, Entis G, Gottschlich , Esch R, Gartside P, Michael JG. Clinical aspects of allergic disease. Oral immunotherapy with short ragweed extract in a novel encapsulated preparation: A double-blind study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1998:100;

- 16.- Baeza-Bacab MA. Prevalencia del asma en México. En: Sierra M, *Alergia e Inmunología*. México: McGraw-Hill Interamericana 1997;159.
- 17.-Werk LN, Steinbach S, Adams WG, Bauchner H. Beliefs about diagnosing asthma in young children. *Pediatrics* 2000 Mar;105(3 Pt 1):585-90.

- 19.- Beasley R, Crane J, Lai CK, Pearce N. Prevalence and etiology of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2000 Feb;105(2 Pt 2):S466-72.

- 20.- Bousquet J, Lockey RF, Malling H-J, editors. WHO Position paper. Allergen immunotherapy: therapeutical vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998;53 Suppl 44:1-42.
- 21.- MacDonald TT. T cell immunity to oral allergens. *Curr Opin Immunol.* 1998 Dec;10(6):620-7.
- 22.- Umetsu DT, DeKruyff RH. TH1 and TH2 CD4+ cells in human allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 1997 Jul;100(1):1-6.
- 23.- Tsitoura DC, Blumenthal RL, Berry G, DeKruyff RH, Umetsu DT. Mechanisms preventing allergen-induced airways hyperreactivity: Role of tolerance and immune deviation. *J Allergy Clin Immunol.* 2000 Aug;106(2):239-46.
- 24.- Durham SR, Till SJ. Immunologic changes associated with allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 1998 Aug;102(2):157-64.
18. Meza Velazquez, Espinoza Padilla, Huerta Lopez, et al. Cambios en la sensibilidad a alérgenos intradomiciliarios y extradomiciliarios en la ciudad de México: Estudio de 2000 niños a lo largo de 10 años, *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas*; Vol 8, Núm 6, Nov-Dic 1999 pp 160-164.
- 25.- Arlian LG. The biology of dust mites and the remediation of mite allergens in allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2001 Mar;107(3):406-413.
- 26.- Hill DJ. The Melbourne house dust mite study: eliminating house dust mites in the domestic environment. *J Allergy Clin Immunol* 1997 Mar; 99(3): 323-9.
- 27.- Malling H-J, Weeke B. editors. EAACI Immunotherapy Position Paper. *Allergy* 1992; 43 (Suppl 6).
- 28.- Reisman RE, Tronolone MJ. Immunotherapy: Introduction and overview. *Immunol Allergy Clin North Am* 2000 Aug; 20(3); 469-478.
- 29.- Tipett J. Allergen immunotherapy. *Immunol Allergy Clin North Am* 1999 Feb; 19(1); 129-148.
- 30.- Ledford DK. Efficacy of immunotherapy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2000 Aug; 20(3); 503-525.
- 31.- Des Roches A, Paradis L, Menardo JL, Bouges S, Daures JP, Bousquet J. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol.* 1997 Apr;99(4):450-3.
- 32.- Moss MH, Bush RK. Patient selection and administration of aeroallergen vaccines. *Immunol Allergy Clin North Am* 2000 Aug; 20(3); 533-552.
- 33.- Greineder DK. Risk management in allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1996 Dec; 98(6); 330-334.
- 34.- Tankersley MS, Butler KK, Butler WK, Goetz DW. Local reactions during allergen immunotherapy do not require dose adjustment. *J Allergy Clin Immunol.* 2000 Nov;106(5):840-3.

- 35.- Kemp SF. Adverse effects of allergen immunotherapy. Assessment and Treatment. Immunol Allergy Clin North Am 2000 Aug; 20(3); 571-591.
- 36.- Quirino T, Lemoli E, Siciliani E, Parmiani S, Milazzo F. Sublingual versus injective immunotherapy in grass pollen allergic patients a double blind (double dummy) study. Clin Exp Allergy 1996; 26(11): 1253-61.
- 37.- Pradalier A, Basset D, Claudel A, Couturier P, Wessel F, Galvain S, André C. Sublingual-swallow immunotherapy (SLIT) with a standardized five-grass-pollen extract (drops and sublingual tablets) versus placebo in seasonal rhinitis. Allergy 1999 Aug; 54:8 819-28.
- 38.- Sabbah A, Hassoun S, Le Sellin J, André C, Sicard H. A double blind, placebo-controlled trial by the sublingual route of immunotherapy with a standardized grass pollen extract. Allergy 1994 May 49:5 309-13.
- 39.- Nelson HS, Oppenheimer J, Vatsia GA, Buchmeier A. A double-blind, placebo-controlled evaluation of sublingual immunotherapy with standardized cat extract. J Allergy Clin Immunol 1993 Aug;92(2): 229-36.
- 40.- 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 May; 82(5): 485-90.
- 41.- Bousquet J, Scheinmann, Guinnepain MT, Sauvaget J, Tonnel AB, et al. Sublingual-swallow immunotherapy (SLIT) in patients with asthma due to house-dust-mites: a double blind, placebocontrolled study. Allergy 1999, 54, 249-260.
- 42.- Frew AJ. Sublingual immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2001 Mar; 107(3); 441-444.
- 43.- Vourdas D, Syrigou E, Potamianou P, Carat F, Batard T, Andre C, Papageorgiou PS. 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 Jul;53(7):662-72.
- 44.- 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 Aug; 104(2 Pt 1): 425-35

- 45.- Di Rienzo V, Puccinelli P, Frati F, Parmiani S. Grass pollen specific sublingual/swallow immunotherapy in children: open-controlled comparison among different treatment protocols. *Allergol et Immunopathol* 1999;27:145-51.
- 46.- Di Rienzo V, Pagani A, Parmiani S, Passalacqua G, Canonica GW. Post-marketing surveillance study on the safety of sublingual immunotherapy in pediatric patients. *Allergy* 1999 Oct; 54(10): 1110-3.
- 47.- Hirsch T, Sähn M, Leopold W. Double-blind placebo-controlled study of sublingual immunotherapy with house dust mite extract (D.pt.) in children. *Pediatr Allergy Immunol* 1997 Feb 8(1):21-7.
- 48.- 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: 842-849.
- 49.- Mejía JM, Fajardo A, Gómez A, Cuevas ML, Hernández DM, y cols. El tamaño de muestra: un enfoque práctico en la investigación clínica pediátrica. *Bol Med Hosp. Infant Mex* 1995 Jun; 52(6): 381- 391.
- 50.- Malling, Hans-Jorgen. Methodology and quality of immunotherapy trials. *Mallingds. Allergy*. May 2004. 59(5):482-284.
- 51.- Bousquet J, Griten information plans for patients receiving immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;91(5):423-424.
- 52.- Abramson, MJ, Puy, RM, Weiner, JM. The Cochrane Catabase of Systemic Reviews. *Allergen immunotherapy for asthma*. (review). 2004;(1):no page.
- 53.- Bousquet J, van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(Suppl):S147-53.
- 54.- Passalacqua G, Compalati E, Guerra L, Massacane P, and cols. Sunlingual immunotherapy: what lessons can we draw from recent studies?. *Immunothérapie sublinguale: quelle leçon tirer des études récentes?*. *Revue Francaise d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. Abstrac. November 2004. 44(7):584-589.+.+.+./
- 55.- Smith H, White P, Annila I, y cols. Randomized controlled trial of high-dose sublingual immunotherapy to treat seasonal allergic rhinitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. October 2004. 114(4):831-837.
- 56.- Novembre E, Galli E, Landi F, Caffarelli C, y cols. Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. October 2004. 114(4):851-857.
- 57.- Bassi M, Berto P, Incorvaia C, frati F, Magni A, and Ortolani C. Comparisons between injection and sublingual immunotherapy for rhinitis and asthma in allergic children to house dust mite or parietaria pollen. A case controlled study • ABSTRACT *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, February 2004. 113(2), supplement 1: S107.