



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

Immunoterapia Sublingual

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
PEDIATRÍA MÉDICA
P R E S E N T A :
DR. ENRIQUE RAMÍREZ GONZÁLEZ

DIRECTOR DE ENSEÑANZA
DR. JOSE N. REYNES MANZUR
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO
DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO
DR. JOSE GUADALUPE HUERTA LÓPEZ




INP

MÉXICO, D. F.

TITULO DE LA TESIS

INMUNOTERAPIA SUBLINGUAL



**DR. GUILLERMO SOLOMON SANTIBAÑEZ
DIRECTOR GENERAL DEL INP.
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA**



**DR. JOSE N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



**DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DR. JOSE GUADALUPE. HUERTA LOPEZ
TUTOR DE TESIS**

Inmunoterapia Sublingual

TESIS PARA OBTENER TITULO DE PEDIATRIA MÉDICA

DIRECTOR DE ENSEÑANZA
DR JOSE N. REYNES MANZUR

DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO

DR. JOSE GUADALUPE HUERTA LOPEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DR. ENRIQUE RAMIREZ GONZALEZ
ALUMNO

Inmunoterapia Sublingual

Introducción

La Organización Mundial de la Salud define la inmunoterapia alérgica, llamada también de desensibilización, como vacunas terapéuticas para padecimientos alérgicos; consiste en aplicar dosis crecientes de un alérgeno identificado para desensibilizar al paciente e inducir tolerancia.

El inicio de la inmunoterapia data desde principios del siglo XX, cuando en 1911 Leonard Noon teorizó que los pacientes que sufrían de fiebre del heno eran sensibles a “toxinas” contenidas en el polen del pasto y que por lo tanto se verían beneficiados de la inducción a una inmunidad activa contra la “toxina” (actualmente conocida como la proteína que induce la reacción alérgica o alérgeno). Consideró que con inoculaciones de extracto del pasto induciría dicha inmunidad, por lo que administró dosis crecientes del mismo, cada semana por varios meses logrando reducción en la sensibilidad conjuntival al extracto del polen administrado. Su trabajo fue reportado y seguido por Freeman quien observó que los pacientes presentaban disminución de síntomas e incremento en la tolerancia ante un reto conjuntival. (2)

Desde que Noon y Freeman introdujeron la terapia con alérgenos para tratamiento de la fiebre del heno, se ha utilizado para múltiples enfermedades de fondo alérgico probándose su eficacia en rinitis; con una consecuente disminución de la progresión a asma (3) (4) así como en alergia a veneno de himenópteros, siendo preventivo para nuevos eventos que pudieran poner en riesgo la vida del paciente. (3) (1)

La ventaja que la inmunoterapia ofrece en comparación con dar únicamente manejo sintomático para enfermedades con componente alérgico, es que tiene un blanco en el fondo inmunológico y al modificarlo logra inducir una remisión a largo plazo. (5)

La forma de administración de la inmunoterapia a través del tiempo ha sido diversa: Subcutánea, oral, bronquial, intra nasal y sublingual (Brasó 2003). Siendo actualmente aceptadas la administración subcutánea y sublingual.

La idea original de la administración sublingual surgió como una ruta alternativa tanto por los efectos adversos sistémicos severos reportados por la inmunoterapia subcutánea como la búsqueda de una administración más cómoda para el paciente que permitiera un mejor apego. La administración sublingual probó ser efectiva en un gran número de estudios; por lo actualmente es la forma de inmunoterapia no inyectada más utilizada en Europa y se administra de manera rutinaria. Desde 1998, la Organización Mundial de la Salud (OMS) acepta la inmunoterapia sublingual como una alternativa a la administración subcutánea, y en el 2001 la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica a través del documento ARIA extendió las indicaciones de inmunoterapia a la población pediátrica. De manera reciente la Academia Americana de Alergia, Asma e Inmunología reconoció el valor clínico de la terapia sublingual. (6) aunque en Estados Unidos sigue siendo la aplicación subcutánea la vía autorizada por la FDA (Food and Drug Administration) existen ensayos clínicos para el registro que actualmente están curso.

Inmunología y farmacocinética.

En la actualidad hay un amplio conocimiento acerca de los posibles mecanismos de acción de la inmunoterapia subcutánea, incluida la regulación a la baja de citocinas y mediadores de inflamación que inhiben la activación y el reclutamiento de células efectoras de la reacción alérgica y modulan el balance entre los subtipos de linfocito T entre Th1/Th2. (7)

Los avances en la comprensión de la fisiopatología de los padecimientos alérgicos han permitido mejorar el entendimiento de la inmunoterapia. De manera normal la respuesta inmune evoluciona desde el nacimiento, donde existe preponderancia de linfocitos Th2, hacia el cambio gradual con predominio de células Th1 durante la infancia. Esta permuta se ve influenciada por distintos estímulos inmunológicos, como infecciones bacterianas y parasitarias, que estimulan la producción de IL-12 e inducen a través de dicha citocina la conversión de linfocitos CD4 hacia la subclase Th2. Sin embargo, en personas atópicas persiste el predominio Th2 durante su crecimiento. Este predominio se ve influenciado tanto por la predisposición genética como factores ambientales; exposición a infecciones y alérgenos, siendo relevante el tipo de alérgeno y su concentración.

Se considera que los pacientes alérgicos poseen una respuesta exagerada, mediada por anticuerpos IgE y que sus células T responden con producción de citocinas IL-4, IL-5 y IL-13, producidas por el linfocito T cooperador de tipo TH2 en lugar de aquellas producidas por el linfocito TH1 (IL-2 e IFN γ) como ocurre en personas no alérgicas. Este descubrimiento permite explicar uno de los mecanismos centrales de la manera en la que funciona la inmunoterapia cambiando una respuesta TH1 a TH2 (7)

Se ha sugerido también que la enfermedad alérgica puede ser consecuencia de un desequilibrio relativo entre los efectos de células TH2 y T reguladoras (2) se pueden dividir en "natural", derivados del timo CD4 + CD25 +, que son positivos para Foxp3, y "adaptativo" células reguladoras, ya sea células Tr1 secretoras IL-10 o Th3 células secretoras de TGF- β (2)

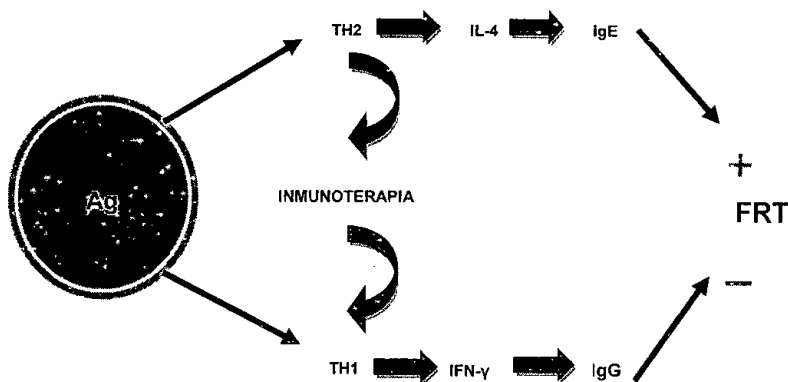


Figura 1. Adaptado de Nieto et.al (1) Ag: antígeno FRT: factor de respuesta tardía

Es conocido que la disminución de los síntomas tanto a corto como a largo plazo se debe a los cambios tanto humorales como celulares inducidos por la inmunoterapia:

- 1) Modula la respuesta específica al alérgeno.
- 2) Reduce el reclutamiento y activación de las células proinflamatorias.
- 3) Cambia la respuesta antígeno específica de las células T. (8)

Se sugiere que el mecanismo de acción de la inmunoterapia sublingual y la subcutánea es muy similar. Cuando hay respuesta antígeno-anticuerpo específica se induce un incremento inicial de IgE, seguido de un mecanismo contra regulador en los siguientes meses que cambiará la producción de IgE por IgG. Se ha observado en protocolos de inmunoterapia que los pacientes montan una respuesta IgG específica contra el alérgeno en lugar de la respuesta atópica habitual por IgE, la cual es mediada en su mayoría por las subclases IgG1 e IgG4 y en algunos casos se reporta también una producción de IgA. (8) La Inmunoterapia Sublingual también monta esta respuesta con incremento de IgG4 específica. Uno de los metanálisis realizados (Wilson y colaboradores) muestra que existe incremento en los niveles de IgG4 antígeno específica, lo que invierte la relación IgG: IgE que a su vez correlaciona con la eficacia reportada de la vacuna sublingual en diversos estudios. (9)(10)

El cambio de relación de inmunoglobulinas permite que la IgG compita con la IgE en la unión al alérgeno, previniendo así la degranulación de los mastocitos que suele ser inducida por un mecanismo de sensibilidad inmediata a través de IgE. De igual manera, lleva a cabo un bloqueo al unirse a la fracción Fc de las inmunoglobulinas de membrana de linfocitos B, basófilos y célula cebada; ocasionando una señal negativa por medio de tirosin-cinasas, evitando con esto la activación y liberación de mediadores inflamatorios. (8)(11)

En cuanto la respuesta local de la inmunoterapia sublingual esta ocurre a nivel de la mucosa; siendo recientemente reportado que la estimulación de las células de Langerhans por receptor Toll Like 4 (TLR-4) uno de los blancos en la administración sublingual que induce un estado tolerogénico. El lípido monofosfórico A ha sido utilizado como adyuvante en esta forma de administración de inmunoterapia permitiendo un mejor reconocimiento del antígeno y su efecto en receptores TLR-4 incrementando la expresión de moléculas inhibitorias, al liberar interleucinas antiinflamatorias o reguladoras como la IL-10 que contribuye a la tolerancia a nivel de mucosas. (11) Sin embargo la mayoría de los estudios acerca de la inmunoterapia sublingual evalúan la eficacia clínica y pocos estudios reportan el efecto en las inmunoglobulinas séricas y citocinas, existiendo un campo amplio para investigaciones a este nivel.

Inmunoterapia en Asma

La inmunoterapia como tratamiento para el asma queda establecida en los criterios dictaminados por la OMS como tratamiento para una enfermedad

alérgica respiratoria y en función del alérgeno causal y no de la enfermedad, sin diferenciarla de otras afecciones y abarcándola en el grupo de las enfermedades alérgicas respiratorias. Por este motivo se usará en enfermedades que se medien por IgE, comprobando alergia por prueba cutánea o anticuerpos específicos. (1)

Hay un número suficiente de estudios controlados que establecen la efectividad de la inmunoterapia en pacientes asmáticos seleccionados con sensibilidad a alérgenos de: Pólenes, pastos, gato y ácaros. Uno de los metanálisis que abarca los estudios publicados entre 1977 y 1997 mostró el beneficio clínico del uso de inmunoterapia en pacientes asmáticos con una razón de momios para mejoría de los síntomas y para disminución de la medicación en los pacientes tratados con inmunoterapia para ácaros. El siguiente metanálisis, que incluyó estudios de 1954 a 1998 con 67 publicaciones en total confirmó los resultados del beneficio ofrecido por el uso de inmunoterapia. (2)

El uso de la administración sublingual data desde 1986. La magnitud de la eficacia clínica se encuentra en un rango de 20 al 50% de reducción de los síntomas, con un efecto muy superior al del placebo y un efecto similar al producido por la inmunoterapia subcutánea. El uso de la inmunoterapia sublingual en el asma tiene dos aspectos relevantes. Puede ser utilizada en pacientes que cursan con esta enfermedad para disminuir la respuesta alérgica logrando así disminución significativa de los síntomas; como lo han demostrado estudios doble ciego y controlados en pacientes pediátricos en donde se muestra una disminución significativa en la medicación y secundariamente mejoría en valores de FEV₁(13)

Sin embargo la aplicación más relevante de la inmunoterapia en el asma se observa en el uso de la misma como una medida preventiva. Una intervención en el tiempo en que la respuesta de memoria TH2 se desarrolla, puede ser una estrategia exitosa para profilaxis del asma interfiriendo en la progresión a ésta a partir de la rinitis alérgica (14)

Inmunoterapia sublingual vs. Inmunoterapia subcutánea.

La administración de la inmunoterapia por vía subcutánea se ha tomado como el parámetro de referencia para la inmunoterapia. La alternativa sublingual se plantea como más segura pues la mucosa oral contiene un número limitado de células proinflamatorias como las células cebadas. El alérgeno es capturado por la célula de Langerhans que expresan alta afinidad a los receptores IgE y producen interleucinas estimulando positivamente la vía de indolemin dioxigenasas. Por este motivo vacunas de segunda generación con alérgenos recombinados con adyuvantes se plantean como una opción para llegar a las células de Langerhans en la mucosa sublingual con el objetivo de inducir una respuesta específica mediada por células T (8)

La evaluación de la magnitud de los efectos es compleja y hace aún mucho más difícil su comparación con la terapia sublingual por lo que pocos estudios evalúan este punto. (15) Sin embargo se han realizado estudios doble ciego de Inmunoterapia Sublingual vs. Subcutánea con alérgenos de polen en donde se

muestra eficacia clínica de inmunoterapia sublingual equivalente a la de inmunoterapia subcutánea y con un menor riesgo de efectos adversos así como mayor tolerabilidad. (16). Estudios comparativos con un seguimiento a 12 meses en pacientes con alergia a *Alternaria tenuis*, se observaron una eficacia similar y estadísticamente significativa de ambas rutas de administración. (17).

Hay dos formas de administrar la inmunoterapia sublingual: Dejándola debajo de la lengua uno a dos minutos y después se traga o se escupe; ya que si se tragara de manera inmediata se disminuye importantemente su eficacia. Se piensa que los alérgenos absorbidos en el tracto gastrointestinal también contribuyen a su eficacia. (18) Actualmente la forma aceptada de administración es aquella en la que se traga el alérgeno (6). Aunque el tejido bajo la lengua es altamente vascularizado y utilizado para administrar otros medicamentos, estudios realizados con antígenos radiomarcados muestran que no se presenta absorción directa a la sangre. (8) (15)

Además de la manera de administración el tiempo de administración también puede variar. Puede utilizarse únicamente de manera pre estacional (para pólenes antes de que inicie su temporada), o durante la estación y de manera continua; siendo generalmente la segunda la elegida para alergia a pólenes y la tercera para alérgenos perenes. (6)

Existe aún una enorme área de investigación en esta línea. El Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas de los Estados Unidos señala la necesidad de nuevos estudios clínicos en el futuro que examinen y comparen la efectividad clínica de terapia sublingual vs subcutánea tanto a corto como a largo plazo (19)

Seguridad.

Una de las mejores características que se atribuyen a la inmunoterapia sublingual es su seguridad ya que se ha observado menor riesgo de eventos adversos. Los que se presentan con mayor frecuencia son edema e inflamación de labios y mucosa oral después de administrar la dosis, fenómeno que por lo general es leve y se resuelve espontáneamente. Otros son diarrea, constipación, urticaria, rinorrea y cefalea.

La frecuencia de efectos adversos se reporta en 3% de los pacientes analizados siendo el edema labial el más frecuente con una incidencia de 50% del total, seguido de rinorrea y constipación mientras que la urticaria y asma poco frecuentes. Más del 90% de los efectos adversos observados en los pacientes fueron leves y no requirieron ningún tipo de tratamiento farmacológico.

Otros estudios reportan tolerancias similares (87%) mientras que las reacciones adversas se comentan en porcentaje más elevado de 12.6%; consistiendo en reacción oral (5.1%) gastrointestinal (4%) y ambas (2.2%) con baja incidencia de rinitis y asma de 0.4% cada una. (20) Uno de los análisis publicados que incluyó 1440 pacientes mostró una prevalencia de reacciones orales de hasta 43% sin efectos adversos severos (21) En los primeros 15 años de uso no se reportaron efectos adversos sistémicos graves, sin embargo actualmente existen

6 casos reportados de anafilaxia relacionado con el uso de inmunoterapia sublingual (22) (23) (24)

Eficacia.

La estimación clínica adecuada sobre la eficacia de un tratamiento requiere que los estudios sometidos a evaluación cumplan con criterios estrictos que permitan avalar su calidad científica motivo por el que la Organización Mundial de Alergia busca estandarizar estudios de inmunoterapia. (25)

Los meta análisis de revisión sistemática de inmunoterapia sublingual, aunque con heterogeneidad entre estudios, permiten llegar a conclusiones que se consideran válidas debido al valor significativo que se encuentra en la reducción síntomas así como su medicación. (14)

Se observa mejoría tanto en síntomas como disminución en la terapia de rescate con disminuciones reportadas de 46% de días libres de síntomas y medicación en comparación con el 32% del grupo placebo. Al realizar el análisis de la mediana de días hay una diferencia del 45% a favor del grupo control (p menor de 0.0001). (26) No obstante resultados que se han obtenido de los estudios con niños son aún discordantes.

Uno de los estudios placebo doble ciego controlados llevados a cabo en la atención pediátrica primaria no encontró diferencia en síntomas ni medicación en el uso de terapia sublingual para pastos. Este estudio cuenta con una población significativa y no se llevó a cabo centros de concentración; sus resultados muestran que los síntomas entre los grupos control y placebo no tienen una diferencia significativa con una P 0.398 Tampoco se encontraron diferencias en lo que respecta a disminución en la medicación. (5)

Sin embargo el meta análisis de terapia sublingual en rinitis alérgica de estudios placebo-control doble ciego y controlados con un total de 484 pacientes muestran una reducción significativa tanto en la medicación como en sintomatología después de la inmunoterapia sublingual. (27) El uso de la terapia sublingual se recomienda en pacientes pediátricos por mostrar un alto perfil de seguridad y eficacia a largo plazo, considerando que la población candidata a este tratamiento es la que presenta asma alérgica de moderada a severa controlada, asma leve intermitente, así como rinitis a un alérgeno.

En lo que respecta al asma, Calamita y colaboradores en su revisión sistemática para inmunoterapia sublingual para asma, observaron que se redujo la severidad de la enfermedad en los resultados categóricos. No existió reducción significativa de los síntomas al realizar el análisis estadístico, considerando que el efecto del tratamiento es benéfico en asma; pero que se requieren más investigaciones en dosis y duración de tratamiento, con una tendencia a favor de la inmunoterapia (28). Otros estudios doble ciego y controlados, como se comentó previamente, muestran que su uso en pacientes pediátricos después de 6 meses de tratamiento tiene una diferencia significativa tanto en la disminución de la medicación, como en los niveles de IgE y pruebas respiratorias de FEV₁ (13) lo que apunta hacia una validación en su uso, aunque aún se requieren más estudios al respecto.

Es sumamente importante calificar no únicamente la eficacia clínica demostrable, sino también la mejoría referida por el paciente ante el uso de la inmunoterapia. Recientemente los estudios comienzan a enfocar la calidad de vida de las personas con padecimientos alérgicos como uno de los puntos principales de evolución (pues este tipo de enfermedades impactan de manera importante el quehacer cotidiano). Estudios aunque sin aleatorización, permiten evaluar de manera práctica situaciones muy similares a las enfrentadas rutinariamente. Uno de los grupos italianos de alergia enfocó este aspecto encontrando (n=452) que existe una mejoría significativa tanto en el estatus clínico como en la calidad de vida de pacientes que utilizan terapia sublingual. * (20) De igual manera en estudios controlados que han tomado en cuenta este parámetro demuestran una mejoría en calidad de vida con el uso de terapia sublingual con diferencias muy significativas en comparación con los grupos placebo* (26)

Otros aspectos.- Factores que pudieran alterar la eficacia de la vacuna en los pacientes y que recientemente se empiezan a estudiar, son los neuroendocrinos y psicológicos. Se conoce ya que el estrés puede tener un efecto en la inmunomodulación y estudios recientes muestran que los resultados de la terapia sublingual pueden verse afectados por este parámetro. Se realizó una medición de factores psicológicos estresantes en la vida de los pacientes pediátricos participantes después de haber recibido tratamiento de inmunoterapia por 6 meses. Los autores correlacionan el estrés con menor disminución de síntomas con respecto a los pacientes calificados sin estrés encontrando además mejoría significativa en parámetros séricos así como las pruebas de función pulmonar estadísticamente significativa aunque no en FEV1. Correlaciona también una menor disminución de síntomas con respecto a niveles de cortisol elevados. (29)

Uso de inmunoterapia a nivel mundial.

El tema es aún controversial; mientras que la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica extiende el uso de inmunoterapia sublingual a los niños, la FDA en los Estados Unidos de Norteamérica aun no aprueba el uso de extractos para inmunoterapia sublingual. El Executive Committee of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI) recomienda que cuando llegue a ser aprobada por la FDA el tratamiento sublingual se usen preparaciones que muestren ser más efectivas que la terapia subcutánea. (29)

Dosis óptima de alérgeno.

Usualmente el tratamiento con inmunoterapia sublingual involucra una fase de inducción (el extracto antigénico se administra en dosis cada vez mayores) y una

* Estudios realizados en población adulta

fase de mantenimiento (en donde la dosis máxima se administra 2 ó 3 veces por semana). Sin embargo la dosis de alérgeno para la inmunoterapia sublingual varía de manera importante desde 3 a 5 veces y hasta 375 veces la dosis estándar de la inmunoterapia subcutánea con un intervalo muy amplio.

Por este motivo se busca tener un común denominador que permita comparar contenidos, pudiéndose utilizar unidades de masa de 1 ó mas alérgenos en el extracto. De los 104 estudios de sublingual sólo 57 reportan la dosis en microgramos del alérgeno, sin embargo es difícil determinar la potencia absoluta de las preparaciones. Las dosis acumuladas de la terapia subcutánea vs sublingual varían de manera importante. Las dosis reportadas en 16 artículos seleccionados para la revisión de Cox y cols. muestran una diferencia de 0.6 hasta 500 veces la dosis de inmunoterapia subcutánea, con una media de 87% y una mediana de 49 veces más. En la misma revisión se encontraron únicamente 2 estudios que compararon la respuesta en terapia sublingual a distintas dosis. En uno de los estudios se comparan dosis más concentradas por menor tiempo vs dosis menor por más tiempo, encontrando una diferencia en la mejoría siendo esta mayor en las dosis elevadas ($p = 0.024$); conclusión que también se observó en un segundo estudio donde únicamente los pacientes aleatorizados en dosis altas (22 veces la dosis subcutánea) mostraron estadísticamente significativa en la disminución de los síntomas y uso de medicación (31). La frecuencia de aplicación también es variable entre diferentes autores, desde una dosis por semana hasta aplicación diaria, sin que aún se establezca una dosis óptima para su mantenimiento; sin embargo se ha observado que 1 gota diaria confiere mayor disminución en la reactividad a las pruebas cutáneas y uso de medicamentos que 5 gotas aplicadas 3 veces. (Ídem)

Existen estudios nuevos que reportan que ciertas sustancias permiten mejorar la adhesión en las mucosas como la malto dextrina, que en modelos murinos, ha mostrado correlación con la disminución de la inflamación de la vía aérea y el incremento de tolerancia en las mucosas. (32)

La diversidad observada y lo heterogéneo de los estudios motivó a la Organización Mundial de Alergia a reunir un grupo de expertos para plantear las guías de metodología que requieren los estudios futuros con inmunoterapia, con el fin de minimizar riesgos y optimizar el uso de recursos designados a la investigación científica. Entre los planteamientos que se comentan se encuentra la estandarización para dosis de los alérgenos (30)

Adherencia y costo.

La falta de adherencia es una de las principales causas de falla a cualquier tipo de tratamiento. En los Estados Unidos la administración subcutánea se lleva a cabo siempre en el consultorio médico suponiendo con esto que la adherencia debiera ser muy cercana al 100%, sin embargo existen problemas con la adherencia al tratamiento de terapia subcutánea debido a la aversión de la aplicación parenteral. (33) Se ha observado que el rango de discontinuación de la inmunoterapia subcutánea varía de 10 a 34% según distintos autores. El estudio EASY de adherencia en la administración sublingual demuestra una tasa de cumplimiento de más de 75% en 3 meses y más de 84% en los siguientes meses,

discontinuéndose la misma por efecto adverso únicamente en 1.4%. Se considera que la adherencia esta terapia es satisfactoria por que el 66% de los niños tuvieron una adherencia mayor de 90%, que es aún mejor que la reportada con los tratamientos farmacológicos (33)

En lo que refiere al costo, es verdad que debido a las dosis tan altas (100 a 300 veces la dosis usual para la inmunoterapia subcutánea) necesarias para la administración de inmunoterapia sublingual el costo es mayor, pero hay que tomar en cuenta que se reducen costos al necesitarse menos visitas al especialista (menores efectos adversos sistémicos), así como el tiempo de consulta invertido (pues no se necesita supervisión medica para la administración de inmunoterapia sublingual) y disminución de los costos de los equipos de inyección.

Futuro de la inmunoterapia sublingual

La inmunoterapia específica es el único tratamiento inmunomodulador disponible para los padecimientos alérgicos. En etapas tempranas de la enfermedad se encuentra la ventana crítica en donde existe la oportunidad de intervenir en la progresión de la enfermedad e impedir el desarrollo de enfermedades persistentes. Los datos ahora conocidos de la respuesta alérgica sugieren que el mejor tratamiento para padecimientos mediados por IgE es una intervención temprana tratando la sensibilización al alérgeno y la sintomatología más que tratar una enfermedad persistente. (34)

El desafío actual consiste en identificar a los pacientes con más probabilidades de beneficiarse con la administración de la Inmunoterapia Sublingual,

Necesidades Educativas

En muchas escuelas de medicina de alergia no se le da una alta prioridad o incluso incluido en el plan de estudios médicos. Este hecho se ve agravado por la escasez de la educación dada a la alergia o adquiridos por las personas que trabajan en el entorno de la comunidad—Es imperativo que los mensajes educativos se pongan a disposición del público en general acerca de lo que es y no es de la enfermedad alérgica y los tratamientos que son y no son eficaces.

Bibliografía

1. Nieto A, Del Pozo M ,Hernández J Inmunoterapia con alérgenos : vacunas terapéuticas para las enfermedades alérgicas Artículo de Opinión de la OMS <http://www.seaic.es/oms/oms01.pdf>
2. Middleton E, Reed C, Adkinson N, ed et al Allergy: Principles and Practice. 6th ed Mosby EUA 2003
3. Yang X Does allergen immunotherapy alter the natural course of allergic disorders Drugs 2001;61(3):365-74
4. Novembre E, Galli E, Landi F, Caffarelli C, Pifferi M, De Marco E, et al. Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. J Allergy Clin Immunol 2004;114:851-7
5. Greenberger P, Ballow M, T Casale, Platts-Mills T, Sampson H Sublingual immunotherapy and subcutaneous immunotherapy: Issues in the United States J Allergy Clin Immunol 2007; 120(6):1466-8

6. Canonica G, Passalacqua G. Is Sublingual Immunotherapy the Final Answer? Implications for the Allergist Review Article WAO Journal Apr 2008; 70-72
7. Kay A Allergy and Allergic Diseases Review New Engl Jour Medic 2001;344(1):30-37
8. Moingeon P, Batard T, Fadel R, Frati F, Sieber J, Van Overtvelt L. Immune mechanisms of allergen-specific sublingual Immunotherapy Review article Allergy 2006; 61:151-165
9. Wilson DR, Torres Lima M, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. Allergy 2005;60:4 12.
10. Torres Lima M, Wilson D, Pitkin L, Roberts A, Nouri-Aria K, Jacobson M et al. Grass pollen sublingual immunotherapy for seasonal rhinoconjunctivitis: a randomized controlled trial. Clin Exp Allergy 2002;32:507-514.
11. Van Neerven RJ, Wikborg T, Lund G, Jacobsen B, Brinch-Nielsen A, Arved Jet al. Blocking antibodies induced by specific allergy vaccination prevent the activation of CD4+ T cells by inhibiting serum-IgE-facilitated allergen presentation. J Immunol 1999;163:2944-2952
12. Allam J, Peng W, Appel T, Wenghoefer M, Niederhagen, Bieber T, et al. Toll-like receptor 4 ligation enforces tolerogenic properties of oral mucosal Langerhans cells J Allergy Clin Immunol 2008 (121) 2:368-374
13. Lue K-H, Lin Y-H, Sun H-L, Lu K-H, Hsieh J-C, Chou M-C Clinical and immunologic effects of sublingual immunotherapy in asthmatic children sensitized to mites: a double-blind, randomized, placebo-controlled study Pediatr Allergy Immunol 2006; 17: 408-415.
14. Pajno G. Sublingual immunotherapy: The optimism and the issues J Allergy Clin Immunol 2007; (119) 4: 798-801
15. Wilson DR, Torres Lima M, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 2. Oxford: Update Software, 2003
16. Ongari S, Domeneghetti P, Parmiani S. Comparison among drugs, injective IT and sublingual IT in grass allergic patients. Allergy 1995;50:358
17. Bernardis P, Agnoletto M, Puccinelli P, Parmiani S, Pozzan M. Injective VS sublingual immunotherapy in *Alternaria tenuis* allergic patients. J Investig Allergol Clin Immunol 1996;6:55-62.
18. Passalacqua G, Guerra L, Pasquali M, Lombardi C, Canonica GW. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy. Ann Allergy Asthma Immunol 2004;93:3-12.
19. Sawyer R, Gergen P, Minnicozzi M, Plaut M, Dong G, Schwaninger JM, Fenton M. Review article: The future of immunotherapy. Report of a National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), Division of Allergy, Immunology and Transplantation (DAIT) Workshop. Allergy 2006; 61: 1159-1161
20. R. Ariano, S. Amoroso, C. Astarita, M. Bassi, P. Bonadonna, P. Campi, et al. Quality of life in allergic rhinitis and impact of high-dose sublingual immunotherapy: a real-life study Clinical and Experimental Allergy Reviews 2006; 6: 71-73

21. Gidaro G, Marcucci F, Sensi L, Incorvaia C, Frati F, Ciprandi G. The safety of sublingual-swallow immunotherapy: an analysis of published studies. *Clin Exp Allergy* 2005;35:565-571
22. Blazowski L. Anaphylactic shock because of sublingual immunotherapy overdose during third year of maintenance dose. *Allergy*. 2008;63(3):374
23. Antico A, Pagani M, Crema A. Anaphylaxis by latex sublingual immunotherapy. *Allergy*. 2006 ;61(10):1236-7.
24. Eifan AO, Keles S, Bahceciler NN, Barlan IB. Anaphylaxis to multiple pollen allergen sublingual immunotherapy. *Allergy* 2007;62(5):567-8
25. Malling H Review article Sublingual immunotherapy: efficacy – methodology and outcome of clinical trials *Allergy* 2006; 61 (Suppl. 81): 24–28
26. Dahl R, Kapp A, Colombo G, de Monchy J, Rak S, Emminger W, et al. Sublingual grass allergen tablet immunotherapy provides sustained clinical benefit with progressive immunologic changes over 2 years. *J Allergy Clin Immunol* 2008; (121) 2: 513-18e
27. Penagos M, Compalati E, Tarantini F, Baena-Cagnani R, Huerta J, Passalacqua G, Canônica G Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 2006; 97(2):141-148
28. Calamita1 Z, Saconato H, Pelá A, Atallah A. Review article Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration method *Allergy* 2006; 61: 1162–1172
29. Ippoliti F, De Santis W, Volterrani A, Canitano N, Frattolillo D, Lucarelli S, et al. Psychological stress affects response to sublingual immunotherapy in asthmatic children allergic to house dust mite *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17: 337–345
30. Canonica1 G, Baena-Cagnani C, Bousquet J, Bousquet PJ, Lockey R, Malling H, et al. Review article Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce. *Allergy* 2007; 62: 317–324
31. Cox L, Larenas D, Nolte H, Weldon D, Finegold I ,Nelson H, et al. Sublingual immunotherapy: A comprehensive review (*J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1021-35
32. Razafindratsita A, Saint-Lu N, Mascarell L, Berjont N, Bardon T, Betbeder D, et al. Improvement of sublingual immunotherapy efficacy with a mucoadhesive allergen formulation *J Allergy Clin Immunol* 2007 ;(120) 2: 278 -85
33. Passalacqua G, Musarra, A ,Pecora S, Amoroso S, Antonicelli L, Canario G, Gioacchin M et al Quantitative assessment of the compliance with once-daily sublingual immunotherapy in children (EASY Project: Evaluation of A novel SLIT formulation during a Year) *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 58–62
34. Bagnasco M, Mariani G, Passalacqua G, Motta C, Bartolomei M, Falagiani P et al. Absorption and distribution kinetics of the major Parietaria judaica allergen (Par j 1) administered by noninjectable

- routes in healthy humanbeings. J Allergy Clin Immunol 1997;100:122-129.
35. Brasó J.V, Jorro G Manual de Alergia Clínica Barcelona 2003 Ed. Masson