



## DOCUMENTO DE INMUNOTERAPIA SUBLINGUAL

F.J. Álvarez Gutiérrez, L.M. Entrenas Costa, J.M. Ignacio, J.J. Martín Villasclaras,  
A. Pereira Vega, P. Romero Palacios, A. Sojo González.

Grupo de Asma de Neumosur.

**DEFINICIONES**

Actualmente se define el asma bronquial<sup>1</sup> como “una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos y que cursa con hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable al flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente”. Así mismo, el término “rinitis”<sup>2</sup> define el proceso inflamatorio de la mucosa nasal caracterizado por los siguientes síntomas clínicos: rinorrea anterior o posterior, estornudos, taponamiento, congestión nasal o picor de la nariz. Estos síntomas deben manifestarse durante dos o más días consecutivos y con una duración superior a una hora en la mayoría de días.

Tanto el asma como la rinitis pueden tener un origen alérgico o no alérgico. Clásicamente se define la alergia como “la constelación de signos y síntomas en la cual la reacción inmunológica alterada entre la sustancia extraña (antígeno o alérgeno) y el anticuerpo o linfocitos sensibilizados juegan un papel importante y se traduce en la clínica por reacciones patológicas ante la exposición subsecuente del huésped sensibilizado a un antígeno en particular”<sup>3</sup>. También se puede definir como la “respuesta exagerada ante diversos estímulos” que se puede manifestar en distintos órganos: dermatitis, asma, rinitis y conjuntivitis alérgica, urticaria y alergia intestinal. Es el factor causal más importante de la aparición de asma y rinitis, y se considera un factor predisponente para ambas enfermedades.

La atopia<sup>3</sup> se define como la “predisposición genética a producir cantidades anormales del anticuerpo IgE en respuesta a la exposición a alérgenos (antígeno, que produce una reacción alérgica clínica)” aunque ello no implica obligatoriamente el cuadro clínico. El

origen alérgico del asma y la rinitis es más frecuente en los niños, siendo el asma alérgico el 85% en los niños y el 45% del asma del adulto. Los alérgenos inhalados más frecuentemente implicados en ambas enfermedades son los ácaros, pólenes, hongos y epitelios de animales domésticos.

**ESTUDIO DE SENSIBILIZACIÓN ALÉRGICA EN PACIENTES CON ASMA Y RINITIS**

La alergia como factor etiológico hay que descartarla ante diversos antecedentes clínicos como la periodicidad estacional o la aparición de síntomas en determinadas circunstancias (contacto con alérgenos). Esto obligaría al intento de la demostración del estado alérgico (personalidad alérgica) mediante la observación de eosinofilia (sanguínea o en secreciones), IgE total o prueba de Phadiatop, y el posterior intento de la demostración del alérgeno causal (IgE específica o pruebas cutáneas). Aunque el estudio de la sensibilización alérgica en el asma y la rinitis es un hecho habitual en la práctica clínica, en el caso de sospecha de etiología alérgica su estudio es obligado, con el fin de identificar específicamente el agente causal. Sin embargo, como se desprende de las definiciones previas, ambas enfermedades pueden tener también un origen no alérgico.

La tipificación alérgica en el asma o en la rinitis se fundamenta en diversos motivos: 1.- El estudio de la sensibilización alérgica nos ayuda a la aplicación de medidas de evitación a los alérgenos implicados. 2.- En el caso de la posible aplicación del tratamiento de inmunoterapia específica (ITE), es imprescindible el estudio completo de la sensibilización alérgica. 3.- También dentro del campo de la terapéutica, las nuevas terapias de las enfermedades alérgicas con anticuerpos monoclonales anti-IgE (tipo Omalizumab)

Recibido: 19 de julio de 2010. Aceptado: 14 de septiembre de 2010.

Dr. F.J. Álvarez Gutiérrez.  
fjavieralvarez2008@gmail.com

han demostrado su eficacia y obligan al clínico a estudiar la sensibilización del paciente con asma alérgica moderada, grave, asma estacional y rinitis alérgica persistente. 4.- Existe evidencia de su utilidad en el diagnóstico de determinadas enfermedades profesionales como, por ejemplo, la alergia al látex.

En resumen, podríamos decir que el estudio de la sensibilización alérgica es útil en el diagnóstico y seguimiento de las enfermedades alérgicas en general; para estudiar la relevancia clínica a los alérgenos a los que el sujeto está sensibilizado y para ayudar a la indicación y al seguimiento evolutivo de los pacientes en tratamiento con inmunoterapia.

En esta monografía, dedicada a la inmunoterapia sublingual, revisaremos entre otros aspectos, la utilidad de la sensibilización alérgica para el posible uso de este tratamiento, estudiar la efectividad del mismo en distintas sensibilizaciones, o la diferente presencia de efectos secundarios según los alérgenos implicados.

## DIAGNÓSTICO DE ASMA ALÉRGICA. ETAPAS DEL DIAGNÓSTICO DE IMPLICACIÓN ALÉRGICA EN EL ASMA

### Valoración de los resultados de las pruebas cutáneas

Es incuestionable que hay muchos pacientes con síntomas asmáticos cuyas manifestaciones clínicas dependen en gran medida de la exposición a agentes externos con capacidad inmunogénica. En estos pacientes, es de especial trascendencia la identificación de dichos alérgenos. Muchos de estos serán evitables con medidas de control ambiental (evitación de contacto con animales o, por ejemplo, ambientes polvorientos), pero en muchos otros casos se tratará de agentes en suspensión, contenidos en partículas de pólenes, cuya evitación es prácticamente imposible. Las medidas de barrera que se han utilizado en muchas ocasiones (mascarillas), pueden proporcionar un alivio sintomático parcial, aunque no evitan los síntomas y su utilización supone una molestia importante para el paciente. En los pacientes en los que se sospeche la existencia de asma por sensibilización frente a agentes inhalados es importante realizar las exploraciones complementarias necesarias para determinar cuáles pueden estar implicados en la misma, y su evitación si esto es posible. La reacción frente a este tipo de alérgenos está mediada por anticuerpos IgE. Los anticuerpos específicos IgE frente a diversos antígenos pueden identificarse mediante la realización de pruebas cutáneas o a través de la determinación de la IgE específica en suero.

Las pruebas cutáneas por puntura o Prick-Test se

realizan para el diagnóstico de la sensibilización frente a diversos antígenos desde hace ya casi cien años<sup>4</sup>. Recientemente se han identificado componentes alérgicos propios y característicos de determinadas fuentes alérgicas, y que por tanto pueden usarse como marcadores específicos de sensibilización frente a dichas fuentes, y otros que podemos denominar como panalérgenos o de reactividad cruzada, presentes en varias fuentes alérgicas relacionadas entre sí<sup>6</sup>. Los panalérgenos son proteínas ampliamente distribuidas en el reino vegetal, implicadas en funciones biológicas importantes (generalmente de defensa), por lo que su secuencia y estructura se encuentran altamente conservadas. Se identifican tres grupos de panalérgenos que han sido bien estudiados: Bet v 1; profilinas y proteínas transportadoras de lípidos (PTL).

Para establecer el diagnóstico de sensibilización es necesario tener en cuenta estos aspectos, de manera que podemos identificar anticuerpos IgE específicos frente a un componente específico o introducir en la prueba marcadores de reactividad cruzada a varias fuentes alérgicas que pueden estar relacionadas entre sí. Las pruebas son sensibles, fáciles de realizar y altamente específicas.

*Material necesario para la realización de los Prick-Test o pruebas cutáneas por puntura:*

- Alérgenos estandarizados biológicamente.
- Lancetas desechables con punta de 1 mm libres de níquel.
- Cinta adhesiva transparente.
- Rotulador punta fina.
- Papulímetro (opcional).

*Procedimiento:*

La prueba se realiza sobre la cara anterior del antebrazo, para lo cual el brazo del paciente debe estar relajado, apoyado sobre una mesa o apoyabrazos.

1. Se debe limpiar la zona con agua o alcohol y esperar unos 2-3 minutos antes de iniciar la prueba, una vez que se haya normalizado el flujo sanguíneo sobre la piel.
2. Hacer unas marcas sobre la piel, separadas unos 3 cm entre sí. Una marca por cada extracto alérgico que vayamos a testar.
3. Depositar una gota de cada extracto alérgico en la zona de la piel previamente marcada.
4. Efectuar una punción a través de cada gota con la punta de una lanceta, usando una lanceta distinta para cada alérgeno. La presión se debe ejercer durante un segundo, formando un ángulo de 90°

- con el plano cutáneo, hasta conseguir romper la epidermis, evitando provocar sangrado.
5. Retirar las gotas suavemente, sin arrastrar, mediante papel absorbente o gasa y esperar para efectuar la valoración unos 15-20 minutos. Mientras espera el paciente, debe mantenerse tranquilo, sin cambiar de posición y sin rascarse sobre la zona de punción.
  6. Para cada paciente se elegirán los extractos antigénicos cuya sensibilización se quiera investigar, en función de los síntomas referidos por el paciente y teniendo en cuenta los más comunes en cada área geográfica concreta.
  7. Para asegurarse de que la reactividad cutánea es normal, debe emplearse siempre un control positivo, (histamina 10 mg/ml) y un control negativo (con solución salina).

#### Lectura e interpretación de las pruebas cutáneas

La respuesta cutánea inmediata frente a extractos alergénicos se caracteriza por la aparición de una pápula en el lugar de la punción. Si el individuo está sensibilizado frente a un determinado alérgeno, la degranulación de los mastocitos locales produce un habón.

Transcurridos al menos 15-20 minutos de la inoculación de los antígenos, se procede a la lectura de la medida de las pápulas. Para ello se puede usar una regla milimetrada, calculando el diámetro mayor y menor de cada una de las pápulas. Para dejar constancia de los resultados de la prueba en la historia clínica del paciente, se dibuja el contorno de cada pápula con un rotulador y posteriormente, mediante cinta adhesiva transparente, se transfiere a la historia clínica.

Los criterios de positividad de las pruebas cutáneas han sido estudiados por diferentes autores. Las pápulas con un área > 7 mm<sup>2</sup> indican sensibilización al antígeno del test.

La valoración cuantitativa del resultado se puede realizar comparando la reacción obtenida con los extractos alergénicos con la producida mediante la punción con el control positivo de la histamina (tabla 1).

Tabla 1. Valoración de la positividad de las pruebas cutáneas.

Grado	Porcentaje del área de pápula respecto a la histamina (o control positivo)
-	Menor tamaño que el control negativo
+	25%
++	50%
+++	100% (igual a la pápula de histamina)
++++	200%

#### Interacciones con medicamentos

A la hora de interpretar los resultados de las pruebas cutáneas hay que tener en cuenta las posibles interacciones con medicamentos. Los antihistamínicos y los corticoides tópicos o sistémicos a dosis altas pueden alterar el resultado de la prueba en el sentido de proporcionar resultados falsos negativos. Igualmente, se pueden producir falsos negativos si el paciente está tomando antidepresivos tricíclicos y agonistas b<sub>2</sub> orales. En estos casos es recomendable esperar un tiempo mínimo para asegurar que se han eliminado los mencionados fármacos (tabla 2).

Tabla 2. Interacción de las pruebas cutáneas con fármacos.

Medicamento	Suprimir durante
Antihistamínicos:	
-Astemizol, cetirizina, hidroxizina, terfenadina, fexofenadina	1-2 meses
-Azelastina, ciproheptadina, ebastina, mequitazina, mizolastina, loratadina	1-10 días
Cromoglicato, nedocromil, montelukast	No interfiere en resultados
B-adrenérgicos, anti-H <sub>2</sub> , teofilina	6-72 horas
Antidepresivos.	
Doxepina, imipraminas, fenotiazinas	>10 días
Corticoide tópico	2-3 semanas
Corticoide sistémico	
-Hasta dosis equivalentes a 30 mg prednisona/día durante 7 días o dosis bajas (<10 mg /día)	No es necesario suspender
Broncodilatadores o corticoides inhalados	No es necesario suspender

Los resultados de las pruebas cutáneas o de la determinación de IgE específica deben siempre evaluarse en relación con la clínica del paciente.

### Precauciones

Las reacciones adversas como consecuencia de una prueba cutánea por punción son excepcionales. No se ha descrito ninguna reacción generalizada tras la realización de esta prueba diagnóstica, si bien no está indicada en pacientes con enfermedades cutáneas generalizadas o en la proximidad de infecciones cutáneas.

### Determinación de IgE específica

La determinación en suero de alérgenos es una técnica ampliamente difundida. Las determinaciones radioalergosorbentes (RAST) han sido sustituidas actualmente por la metodología de ELISA, que cada vez tiene más un carácter cuantitativo (tabla 3), aunque es cierto que no se le debe conceder un valor diagnóstico definitivo.

El RAST se suele realizar cuando no se dispone o no es aplicable la prueba de punción cutánea, o en pacientes con una sensibilización extrema en los que se considera posible una reacción muy intensa. No obstante, el RAST es menos sensible, más caro que las

pruebas de punción cutánea, y no proporciona un resultado inmediato. Las ventajas de cada prueba están recogidas en la tabla 4.

En cualquier caso, todas estas pruebas tienen un valor limitado si no se acompañan de una anamnesis clínica detallada, puesto que la presencia de IgE específica frente a determinados alérgenos no predice la presencia o la gravedad de las reacciones alérgicas clínicas. Generalmente, se emplean para confirmar la participación de reacciones producidas a través de la IgE, que ya se sospechan en función de la anamnesis; pero no pueden emplearse para “predecir” reacciones alérgicas.

La elección de los extractos alérgicos a emplear en las pruebas cutáneas dependerá de la historia clínica del paciente y de las características de la zona en la que se realicen. Una “batería básica” de extractos alérgicos incluye ácaros (*D. pteronyssinus* y *D. farinae*), pólenes, hongos y epitelio de animales. En cualquier caso, los pólenes que se incluyen en la prueba pueden variar en función de la zona en la que se vayan a realizar (en Andalucía es necesario incluir el polen de olivo, mientras que no sería necesario en el norte de

Tabla 3. Interpretación de los resultados del RAST.

Resultado	Equivalencia	U/mL	Interpretación
Negativo	Clase 0	< 0,35	Nivel Indetectable de Ac
Positivo +	Clase I	0,35-0,69	Nivel Bajo de Ac
Positivo ++	Clase II	0,70-3,49	Nivel Moderado de Ac
Positivo +++	Clase III	3,50-17,49	Nivel Alto de Ac
Positivo ++++	Clase IV	17,50-52,49	Nivel Muy Alto de Ac
	Clase V	52,50-99,99	Nivel Muy Alto de Ac
	Clase VI	>100	Nivel Muy Alto de Ac

Ac: anticuerpos.

Tabla 4. Ventajas de cada prueba de estudio de la sensibilización alérgica\*.

Ventajas del Prick -Test	Ventajas de la IgE específica
Más sensible	Más específica
Más barato	No requiere conocer la técnica
Valoración inmediata	No precisa disponer de extractos alérgicos para pruebas cutáneas
Resultados visibles para el paciente y el médico	Sin riesgo de reacciones sistémicas
Seguro, mínimamente invasivo	Sin interferencia con la toma de fármacos
Extensa batería de alérgenos	Puede realizarse en pacientes con eczema o con dermatografismo

\*modificada de referencia 1.

España). En la tabla 5 se sugiere la batería de alérgenos mínima que habría que estudiar en nuestra zona geográfica<sup>7</sup>.

Tabla 5. Panel de diagnóstico de pruebas cutáneas en el estudio de rinitis y asma en Andalucía y Extremadura.

<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>
<i>Alternaria</i>
Epitelio de gato
Epitelio de perro
Polen de gramíneas
Polen de olivo
Polen de <i>Artemisia</i>
Polen de <i>Salsola</i>

Hay que señalar que los síntomas relacionados con la alergia al polen tienen una cadencia estacional característica en función de la época en la que se produce la polinización. Por el contrario, los síntomas alérgicos derivados de la sensibilización frente a ácaros o epitelio de animales, al ser perennes, no tienen una cadencia estacional definida.

Pueden ser necesarias pruebas de exposición o provocación especiales para establecer el diagnóstico de alergia, por ejemplo a medicamentos o alimentos, cuando no se dispone de pruebas cutáneas válidas, o cuando en su etiopatogenia no interviene la IgE. Las pruebas de inhalación de alérgenos pueden ser necesarias para confirmar la sospecha de asma laboral. Estas pruebas se realizan en unidades especializadas de alergia, que disponen de los medios y de la experiencia adecuados en el tratamiento de la anafilaxia.

### Profilinas

Las profilinas son proteínas fijadoras de actina, y participan en funciones relacionadas con los movimientos del citoesqueleto celular en las células eucariotas. Este tipo de proteínas se comportan como panalérgenos, pues se han identificado como parte integrante de los componentes alérgenos de muchos pólenes de árboles, hierbas y malezas<sup>8</sup>.

Se ha descrito reactividad cruzada entre los pólenes de la familia de las oleáceas y otras especies no relacionadas filogenéticamente, como las gramíneas, la *Artemisia vulgaris* y *Betula verrucosa*.

Es frecuente que los pacientes alérgicos al polen de abedul manifiesten síntomas alérgicos al ingerir ciertos alimentos como manzanas, peras, melocotón, kiwi, patatas, zanahorias y nueces. En varios estudios

se demuestra que estos alimentos contienen proteínas con alta similitud a los alérgenos del polen de abedul Bet v1 y Bet v2<sup>9</sup>.

Determinar si un paciente está sensibilizado de forma independiente a dos o más fuentes alérgicas diferentes (cosensibilización), o bien muestra sensibilización clínicamente relevante frente a varias fuentes alérgicas debido a la existencia de reactividad cruzada entre las mismas, cobra especial importancia cuando se considera la utilización de ITE como tratamiento<sup>10</sup>.

Por tanto, a la hora de determinar la necesidad de un tratamiento con inmunoterapia, hay que tener en cuenta la posibilidad de que en los resultados del Prick-Test se obtengan falsos positivos, que pueden aparecer en un 10% - 50% de pacientes polínicos. Para reducir esta posibilidad, es necesario incluir la profilina en la batería diagnóstica cuando se sospeche sensibilización frente a pólenes. Si la reacción frente a la misma es negativa y se encuentra una respuesta positiva frente a pólenes, se debe conceder una alta fiabilidad al resultado. Si por el contrario es positiva tanto la reacción frente a pólenes como a profilina, hay que considerar la posibilidad de que se trate de un falso positivo, e interpretar los resultados en función de los datos de la anamnesis.

### CRITERIOS DE CALIDAD DE LOS ANTÍGENOS PARA EL DIAGNÓSTICO Y EL TRATAMIENTO

Los extractos alérgicos se fabrican a partir de la materia prima presente en la naturaleza, eliminando los materiales irrelevantes y obteniendo, mediante un proceso complejo, una mezcla de sustancias bien caracterizadas y altamente purificadas (generalmente proteínas o glicoproteínas), capaces de generar una respuesta inmune mediada por IgE: los alérgenos. Cada extracto alérgico suele contener varios alérgenos, pero sólo se considera alérgeno mayoritario o principal aquel que hace reaccionar a más del 50% de los sujetos sensibilizados. Todas las proteínas alérgicas deben estar presentes en el extracto alérgico al final de su fabricación y la cantidad de éstas debe ser reproducible cada vez que se fabrique un nuevo lote.

La calidad de los extractos alérgicos es fundamental, tanto para el diagnóstico, como para el tratamiento, y va a depender de la cuantificación del alérgeno o alérgenos mayoritarios, de la composición antigénica y purificación de los extractos, de su potencia total y de la estabilidad del producto<sup>11</sup>.

El éxito de la inmunoterapia dependerá del uso de extractos alérgicos de alta calidad, estandarizados de manera adecuada y que puedan fabricarse de forma

reproducibles; por ello, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda que la estandarización se realice de acuerdo a la potencia total del alérgeno, la actividad biológica y las mediciones del alérgeno mayoritario en microgramos/ml (unidades de masa)<sup>12</sup>.

Por estandarización se entiende el conjunto de métodos que aseguran la reproducibilidad, lote a lote, de la actividad biológica de los extractos alérgicos comparándolos con un extracto de referencia. Se basa fundamentalmente en la detección *in vivo* e *in vitro* de los anticuerpos IgE frente a los alérgenos. Los métodos *in vivo* están basados en pruebas cutáneas de pacientes alérgicos (prick test o test intradérmicos), permitiendo conocer la actividad biológica del extracto alérgico y expresarlo como Unidad Biológica (BU) en Europa, o como Unidad Bioequivalente de Alergia (BAU) en Estados Unidos. Con estos métodos podemos establecer la potencia de los extractos, asegurar que las partidas de vacunas de diferentes lotes tengan actividad comparable y obtener una respuesta cutánea similar en los pacientes alérgicos. Sin embargo, no valoran la composición individual de los alérgenos. Así, es posible que encontremos dos extractos de la misma especie que tengan igual actividad biológica y diferente composición alérgica. Las técnicas *in vitro* nos permiten estudiar las características cualitativas y cuantitativas de los extractos alérgicos y son las más adecuadas para los lotes comerciales. Los métodos de separación de proteínas (enfoque isoeléctrico, SDS-PAGE y electroforesis bidimensional) y los métodos de detección alérgica (*immunoblotting*) se emplean como técnicas cualitativas; el rast de inhibición y los diferentes tipos de ELISA se emplean como métodos cuantitativos, siendo los más adecuados para valorar la potencia de los extractos, en base a la cuantificación del alérgeno mayoritario expresada en microgramos por mililitro de este (unidades de masa).

La estandarización de los extractos alérgicos constituye una garantía de calidad, eficacia y seguridad. Sin embargo, existe una considerable variabilidad en la metodología empleada en su estandarización a lo largo del mundo. En Estados Unidos, se establece para cada alérgeno una prueba de potencia estándar *in vitro*, con el que todos los fabricantes de alérgenos tienen que comparar sus extractos. En Europa no existe un extracto de referencia y cada fabricante tiene los suyos propios, los denominados "In House Reference Standard" (IHRS); la potencia de dicho extracto es comprobada *in vivo* en pacientes alérgicos y cada compañía tiene su propia metodología; los lotes comerciales son evaluados con métodos *in vitro* frente a

los IHRS. Todo esto hace que no exista una estandarización homogénea y que sea muy difícil o imposible la comparación de los diferentes productos disponibles en el mercado; sin embargo, en los últimos años algunos fabricantes europeos estandarizan sus extractos en microgramos de alérgeno mayoritario y las publicaciones sobre ITE se expresan con esta medida, que puede ser la más adecuada para comparar las proteínas de los extractos alérgicos publicados en la literatura<sup>13</sup> y la que más estrechamente esté relacionada con la potencia biológica real.

En los últimos años, la mayoría de los alérgenos más comunes responsables de las enfermedades alérgicas han sido clonados y secuenciados gracias a las técnicas de biología molecular, de tal manera que ya se dispone de alérgenos recombinantes, y es probable que nos permitan un diagnóstico alérgico más preciso y un tratamiento "hecho a la medida del paciente" basado en los patrones de sensibilidad individual<sup>14</sup>.

Actualmente, en la Unión Europea se trabaja en un sistema internacional de cuantificación y estandarización de los extractos alérgicos, en un proyecto denominado CREATE, cuyo fin es evaluar el uso de alérgenos principales recombinantes como materiales de referencia y técnicas ELISA para medir los alérgenos mayoritarios<sup>15</sup>, lo que podría dar lugar a la producción de grandes cantidades de alérgenos con poca variabilidad entre lotes sucesivos, y permitiría la comparación de los extractos alérgicos de los diferentes fabricantes.

Recomendaciones adicionales de la OMS incluyen etiquetar los viales según la normativa de cada país e incluir información sobre las concentraciones de cada uno de los alérgenos de manera individualizada, las pautas de tratamiento recomendadas, los métodos de almacenamiento para mantener la estabilidad de los extractos y la fecha de caducidad correspondiente<sup>12</sup>.

## ITE

El papel de la inmunoterapia para el tratamiento del asma bronquial ha sido objeto de acaloradas polémicas, que se iniciaron en el Reino Unido y se extendieron por toda Europa. La discrepancia deriva de un informe presentado en 1986 por el *Committee on Safety of Medicines*, conteniendo casos letales y reacciones adversas asociadas a la inmunoterapia<sup>16</sup>, que se produjeron en su mayor parte en individuos asmáticos. Esto hizo que se impusieran severas restricciones al empleo de la inmunoterapia como tratamiento en el Reino Unido, y que arrojara la polémica en todo el mundo.

Posteriormente ha quedado claro que la inmunoterapia alérgica es segura cuando se usa siguiendo las recomendaciones establecidas a este respecto hace ya más de una década por parte de la OMS<sup>17</sup>.

La ITE es una medida terapéutica eficaz para el tratamiento de los pacientes que padezcan rinitis, conjuntivitis, asma alérgica y reacciones alérgicas desencadenadas por venenos de himenópteros<sup>12</sup>. Actualmente, el uso de ITE no se plantea como tratamiento único, sino como un componente más del abordaje terapéutico integral del paciente alérgico, en un intento de tratar la causa del problema.

Respecto a la vía de administración, la inmunoterapia subcutánea ha sido la habitual desde hace años y diversos estudios han demostrado su utilidad, tanto en asma como en rinitis, respecto a la mejoría de los síntomas<sup>18</sup>, reducción de la medicación sintomática necesaria para el control de la enfermedad<sup>19</sup>, reducción de la hiperreactividad bronquial<sup>12</sup>, evitación de nuevas sensibilizaciones<sup>20</sup> y disminución de la evolución de rinitis alérgica a asma bronquial<sup>21</sup>. Sin embargo, la posibilidad de efectos secundarios (anafilaxia) ha limitado su uso en algunos países como el Reino Unido.

## INMUNOTERAPIA POR VÍA SUBLINGUAL (SLIT)

### Introducción. Perspectiva histórica

La inmunoterapia por vía sublingual (SLIT) surge como alternativa a la inmunoterapia subcutánea (SCIT), con la idea de minimizar el riesgo de efectos secundarios graves y facilitar la administración de los alérgenos por una vía más cómoda. La vía sublingual es desde hace algunos años objeto de estudio y de múltiples revisiones y metaanálisis<sup>22,23,24,25,26,27</sup> al publicarse datos sobre su efectividad, su aceptable cumplimiento y su seguridad. Este tratamiento, que se inició hace unos 20 años, con las sucesivas generaciones actuales de extractos alérgicos más eficaces y seguros y la continua investigación, constituye ahora una opción terapéutica en alza y con nuevas perspectivas futuras.

Desde la publicación del primer ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo con extractos alérgicos por vía sublingual en 1986<sup>28</sup> han aparecido gran cantidad de estudios y metaanálisis sobre esta modalidad terapéutica. En 2009, la Organización Mundial de la Alergia (WAO) publicó un documento de opinión sobre el tema en el que se detallaban los aspectos más relevantes de la administración de la inmunoterapia por vía sublingual<sup>29</sup>.

La forma habitual de administrar el extracto aler-

génico es mantenerlo bajo la lengua unos minutos y lo dejamos o deglutimos después. En los últimos años han aparecido nuevas formulaciones de tabletas y comprimidos liofilizados orales tipo "flash" sublinguales, que sin duda contribuirán a una mejora en el cumplimiento de este tipo de terapia.

A pesar de que la SLIT tiene apenas un par de décadas de vida, acumula ya gran cantidad de estudios que avalan su eficacia y seguridad. Se utiliza ampliamente en varios países de Europa, pero todavía no ha sido aprobada por la FDA en Estados Unidos. Quizás esto se deba a que existen todavía muchos aspectos pendientes de aclarar en futuros estudios como son: los mecanismos de acción, las respuestas inmunológicas que genera, y la eficacia y seguridad, sobre todo en niños. La adherencia al tratamiento, las nuevas formulaciones farmacéuticas y sobre todo la dosis óptima y las pautas de administración son otros aspectos controvertidos que los futuros ensayos deberán aclarar.

### Mecanismos de acción. Respuesta inmunológica

Actualmente se considera que la inmunoterapia puede producir un cambio en la respuesta inmunitaria Th2/Th1. Los datos existentes indican que los mecanismos de acción de las dos vías (subcutánea y sublingual) son similares<sup>30</sup>, pero algunos estudios no han mostrado, sobre todo en niños, cambios en la respuesta sistémica de las células T ni en la producción de citocinas. Aunque se han descrito variaciones de los niveles de IgE total y específica y de IgG4, así como de neutrófilos, eosinófilos y de proteína catiónica del eosinófilo (PCE), los resultados son contradictorios. Falta por tanto determinar si existen diferencias entre ambas vías de administración por lo que respecta a los grupos de células T-reguladoras estimuladas y las citocinas implicadas.

El concepto actual es que la administración de inmunoterapia sublingual a dosis altas induce el desarrollo de células T-reguladoras que segregan IL-10 y factor  $\beta$  de crecimiento tumoral (TGF- $\beta$ ) suprimiendo la actividad de las células Th2 y estimulando la producción de IgG4 e IgA por parte de linfocitos B<sup>26</sup>. Recientemente se ha indicado cómo en la vía de administración sublingual las células dendríticas de la mucosa oral, como células presentadoras de antígenos, pueden tener un papel central en la presentación y procesamiento de antígenos para iniciar y modular la activación de las células T<sup>31</sup>.

Un campo de investigación futuro será pues una definición más detallada de los mecanismos de acción

de la SLIT que nos ayude a entender mejor sus efectos sobre las enfermedades alérgicas.

### Pautas de administración

En inmunoterapia son esenciales tanto la dosis y calidad del alérgeno como la pauta de administración. Las diferentes medidas de la potencia de los alérgenos en unidades de masa, unidades de punción equivalentes a la histamina, unidades biológicas o microgramos dificultan la evaluación de la eficacia de esta terapia. Aunque son pocos los estudios que han comparado diferentes dosis, algunos ensayos demuestran que la eficacia de la SLIT es dosis-dependiente<sup>32</sup>. Queda por determinar cuál es la dosis más adecuada para cada extracto, que sería aquella que tuviera la máxima eficacia con los mínimos efectos adversos. Se postula que la dosis acumulada debe ser al menos 100 veces superior a la administrada por vía subcutánea.

La inmunoterapia sublingual se administra en forma de gotas, y en algunos países se dispone de tabletas solubles (y en forma de liofilizado oral). Se mantienen debajo de la lengua 1-2 minutos y después se traga; se dispone de gotas en envases multidosis o individualizados en unidosis. Escupir el preparado en lugar de tragarlo, no ofrece ventajas en los estudios de biodistribución y conlleva una pérdida parcial de alérgenos<sup>33</sup>.

El esquema de administración varía según el fabricante. Puede comenzarse con una fase de iniciación, aumentando la dosis de manera gradual, 1-2 veces al día a lo largo de 15-30 días, o directamente con dosis completas de mantenimiento, sin fase de iniciación. La frecuencia óptima de su administración no se ha establecido, y se ha aplicado de forma diaria ó 3 veces por semana, y durante períodos que abarcan desde los 2 meses hasta los 5 años; se ha administrado de manera coestacional, preestacional o perenne. En las alergias estacionales se recomienda iniciar el tratamiento 4 meses antes de la época de polinización.

Posteriormente se ha publicado un estudio en el que el tratamiento con liofilizados orales de polen de gramíneas se prolonga durante 22 meses, en pacientes con rinoconjuntivitis, con una reducción de síntomas y de medicación, sin efectos secundarios de relevancia clínica<sup>34</sup>.

La dosis óptima se define como la dosis de un alérgeno que induce un efecto clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, sin causar efectos secundarios inaceptables<sup>35</sup>. Su valoración es muy difícil ya que cada fabricante estandariza los extractos alérgicos de manera diferente, los ensayos clínicos utilizan

dosis muy variables en sus pautas de tratamiento, y los sistemas de puntuación para valorar los resultados de síntomas y consumo de medicación son muy heterogéneos<sup>25</sup>, por lo que continúa siendo un tema de debate en la inmunoterapia sublingual.

La dosis efectiva es hasta 300 veces mayor que las usadas en la inmunoterapia subcutánea, por eso ha sido llamada inmunoterapia sublingual de alta dosis y aunque parece que en algunos estudios existe una relación entre dosis y eficacia<sup>36</sup>, existen otros con dosis bajas y muy bajas que mostraron mejoría clínica significativa, así como en la respuesta a los test de provocación. Se necesita más investigación sobre este tema ya que existen aún aspectos mal comprendidos<sup>14</sup>, valorándose otras variables en los resultados, como son la calidad del extracto, la cantidad de alérgeno por dosis, la forma de administración (gotas o tabletas), la mezcla de los alérgenos, la frecuencia de dosificación, la duración del tratamiento, etc. Considerando los datos disponibles hoy día, podemos decir que la dosis óptima de la inmunoterapia sublingual aún no se conoce<sup>25,33,35,36</sup>.

La duración óptima tampoco se ha definido, parece que es efectiva durante los dos primeros años de su uso, pero no está claro si persiste después de suspender el tratamiento y si lo hace, cuánto tiempo<sup>26</sup>. Algunos fabricantes recomiendan iniciar el tratamiento 4 meses antes de la polinización y durante un periodo de 3 años.

Un factor importante a considerar antes de prescribir un tratamiento con SLIT es la adherencia y el grado de cumplimiento. La ventaja de esta modalidad de inmunoterapia frente a la subcutánea es que se puede realizar en el domicilio del paciente, sin supervisión médica, pero por contra esta falta de supervisión podría disminuir el cumplimiento. Se ha comprobado una adherencia al tratamiento del 95% y 97% en inmunoterapia para pólenes y ácaros respectivamente, y un cumplimiento mayor del 90% en el 75% de los pacientes tratados<sup>36</sup>. Estudios recientes demuestran una adherencia media mayor en pacientes tratados con SLIT (más de un 75%), en relación a pacientes tratados con inmunoterapia subcutánea (menor del 70%) ó administrado por vía nasal (menor de 27%). Los motivos más comunes para no cumplir el tratamiento son el coste de la medicación, la ineficacia del tratamiento, los efectos secundarios, y en el caso de la inmunoterapia subcutánea, la pérdida de horas de trabajo, debido a tener que ser administrada y supervisada en un centro sanitario<sup>37</sup>.

## Eficacia y seguridad

La mayoría de los estudios demuestran que la SLIT es eficaz clínicamente en los pacientes con rinitis alérgica en lo que se refiere a disminución de síntomas y medicación sintomática de rescate, según muestran algunos metaanálisis<sup>38</sup>. Sin embargo, hasta en un 35% de los estudios analizados no se observó eficacia en ninguno de ambos parámetros. No obstante, los autores concluyen que la SLIT es un tratamiento seguro, que reduce significativamente los síntomas y los requerimientos de fármacos sintomáticos en la rinitis alérgica. La magnitud de este beneficio no está clara cuando se compara con otros tratamientos, en particular con la inmunoterapia subcutánea (SCIT). Habitualmente la dosis de alérgeno utilizada en SLIT es entre 3 y 300 veces superior a la utilizada en SCIT. Existen pocos estudios que hayan comparado ambas formas de inmunoterapia, y éste es quizás uno de los grandes retos de la SLIT en el futuro: demostrar al menos la misma eficacia que SCIT con menos efectos secundarios. Una diferencia importante entre la vía subcutánea y la sublingual es que en esta última no parece necesaria una fase inicial de incremento de dosis, por lo que la dosis de mantenimiento puede alcanzarse a los pocos días de iniciado el tratamiento. Algunos autores comienzan directamente con la dosis de mantenimiento sin problemas de efectos adversos.

En cuanto al tratamiento de los pacientes asmáticos (con o sin rinitis) se han publicado más recientemente dos metaanálisis, uno en adultos<sup>24</sup> y otro en niños<sup>25</sup>. La conclusión en adultos es que la SLIT mejora globalmente el asma, con una reducción no significativa tanto en la puntuación de síntomas asmáticos como en la medicación antiasmática. Se demuestra sin embargo una mejoría significativa de la función pulmonar con ausencia de efectos graves. En los niños parece que estas diferencias en síntomas y medicación sí son significativas, aunque los estudios analizados son escasos y muy heterogéneos en lo que se refiere a escalas de medición de síntomas, dosis variables y distintos tipos de alérgenos administrados, así como la diferente duración del tratamiento. La unificación de todas estas variables en futuros ensayos clínicos contribuirá sin duda a aclarar el verdadero papel de la SLIT en el tratamiento de los pacientes asmáticos.

Recientemente, Nieto et al<sup>27</sup> evaluaron los metaanálisis publicados sobre la efectividad de la SLIT para el tratamiento del asma y rinoconjuntivitis, tanto en niños como en adultos. En general, se puede indicar que existen diferencias en los resultados dependiendo

de la edad y de la patología (asma o rinoconjuntivitis), con mayor efectividad en los adultos para el tratamiento de la rinoconjuntivitis, y resultados dispares para el asma y para la rinoconjuntivitis en niños.

Al igual que la SCIT, también la SLIT puede prevenir la aparición de nuevas sensibilizaciones. En un estudio con más de 500 pacientes con rinitis alérgica monosensibilizados<sup>39</sup>, la tasa de nuevas sensibilizaciones fue del 5,8% en el grupo de tratamiento activo frente a un 38% en el grupo control. Por otra parte algunos estudios, entre ellos el de Novembre et al<sup>40</sup>, el más reciente de Jacobsen et al<sup>41</sup>, demuestran que la SCIT es capaz de reducir el riesgo de aparición de asma en niños con rinitis alérgica. De confirmarse estos hallazgos en amplios estudios posteriores, podríamos hablar de un verdadero tratamiento preventivo de la enfermedad asmática en un subgrupo de enfermos seleccionados.

En lo referente a la seguridad de la SLIT, hasta ahora se han comunicado escasas reacciones anafilácticas y las reacciones adversas más frecuentes son síntomas locales en la cavidad oral, molestias abdominales, urticaria y asma<sup>33</sup>.

Las reacciones adversas derivadas de la inmunoterapia sublingual son poco frecuentes, se presentan en menos del 10% de los pacientes y hay menos de 1 reacción por cada 1.000 dosis aplicadas; por lo general son leves, se observan preferentemente en la fase inicial del tratamiento y raramente requieren suspenderlo<sup>36</sup>. La frecuencia y características de estos efectos adversos no difieren entre niños y adultos. Los que con mayor frecuencia se describen son locales: irritación bajo la lengua y prurito local transitorio, que desaparece a los 8 días en la mitad de los pacientes. También se describen irritación de la garganta y edema en el paladar. Por lo general no requieren tratamiento, pero si son muy molestos, puede administrarse antihistamínicos.

Estos efectos secundarios locales no están relacionados con las dosis, sin embargo los síntomas gastrointestinales (náuseas, malestar abdominal) son dosis dependientes<sup>36</sup>.

Las reacciones sistémicas no se han descrito en los ensayos clínicos, y en aquellos estudios que utilizaron dosis muy elevadas de alérgenos, de hasta 500 veces las dosis usadas en inmunoterapia subcutánea, no se objetivaron efectos adversos graves<sup>36</sup>. Aunque el riesgo de anafilaxia es muy bajo, se recomienda que la primera dosis se administre con vigilancia médica, lo que nos permitirá comentar los posibles efectos secundarios que puedan presentarse y las medidas a tomar en el caso de aparecer. En la tabla 6 vienen recogidos las

indicaciones de la SLIT, en la 7 los efectos secundarios más frecuentes y en la 8 las pautas de actuación. Recientemente<sup>42</sup> se ha indicado que la SLIT con la dosis de mantenimiento, en pacientes con reacciones previas a la inmunoterapia subcutánea, pueden presentar también reacciones severas a la SLIT.

Tabla 6. Indicaciones de la SLIT en niños y adultos.

**Indicaciones similares a IT subcutánea:**

1. Conjuntivitis alérgica persistente.
2. Rinitis alérgica intermitente moderada-grave.
3. Rinitis alérgica persistente leve, moderada y grave
4. Asma alérgica persistente leve y moderado.
5. Alergia al látex.
6. Se está evaluando la utilidad de la SLIT en dermatitis atópica y alergia a alimentos.

**Alternativa a IT subcutánea en las siguientes situaciones:**

1. Personas con reacciones sistémicas graves y mala tolerancia a la inmunoterapia subcutánea.
2. Dificultad del paciente para desplazarse a las unidades donde se administra la inmunoterapia subcutánea.
3. Pacientes que muestren pobre cumplimiento con la inmunoterapia subcutánea.
4. Pacientes que rechacen la administración de inyecciones.

Tabla 7. Efectos secundarios de la SLIT<sup>26</sup>.

**Reacciones locales leves:**

- Prurito bucal o labial (50%).
- Quemazón oro-labial (47%).
- Edema labial o sublingual (52%).
- Prurito en oído, edema del paladar, irritación orofaríngea (menos frecuentes).
- Gastrointestinales: dolores abdominales, diarreas.

**Reacciones sistémicas (poco frecuentes):**

- Rinoconjuntivitis.
- Asma.
- Urticaria.
- Anafilaxia (descrita muy excepcionalmente en pacientes tratados con mezcla de alérgenos y pacientes con alergia al látex).

Tabla 8. Manejo de las reacciones adversas.

**Reacciones locales o sistémicas leves-moderadas:**

- Volver a la dosis precedente bien tolerada durante 48 horas y retornar a la progresión normal de la dosis, si procede.
- Suelen desaparecer en la mayoría de casos de forma espontánea y, en general, no obligan a suspender el tratamiento.
- Las manifestaciones pruriginosas se controlan habitualmente con antihistamínicos orales (antiH1, levo-cetirizina, rupatadina, ebastina o desloratadina).

**Reacciones locales o sistémicas graves:**

- Suspender inmunoterapia durante 48 horas y:
  - Si los síntomas desaparecen se reiniciará tratamiento con 50% de la dosis y posterior incremento hasta alcanzar la máxima dosis tolerada o la dosis de mantenimiento recomendada en el prospecto.
  - Si los síntomas no desaparecen tras la interrupción, buscar otro origen de los síntomas, cuando el paciente se encuentre estable reiniciar tratamiento hasta alcanzar la máxima dosis tolerada o dosis de mantenimiento recomendada en prospecto.
- En caso que se demuestre que la reacción local o sistémica grave es producida por el extracto, suspender definitivamente la vacuna.
- La anafilaxia, rinitis, urticaria y asma grave excepcionalmente precisan del uso de adrenalina para su control.

**Inmunoterapia sublingual en tabletas**

La inmunoterapia administrada en forma de liofilizado oral disueltas en la boca, fue aprobada recientemente en Europa para el tratamiento de la rinoconjuntivitis inducida por polen de gramíneas. La eficacia y seguridad de esta forma de tratamiento ha sido demostrada en algunos ensayos clínicos que evaluaron a pacientes con rinitis alérgica estacional<sup>43,44</sup>. Los autores incluyeron más de 600 pacientes con rinoconjuntivitis por sensibilización a gramíneas y demuestran una reducción de síntomas de un 30% y una disminución de la medicación de rescate de un 38% frente a placebo en la primera estación polínica tras 4 meses de tratamiento. El prurito bucal fue el efecto adverso más común, pero solo en un 5% de los pacientes interrumpió la medicación por dicha causa. No se reportaron efectos graves, ni reacciones anafilácticas.

La dosis óptima de mantenimiento en adultos según un reciente trabajo de Didier et al<sup>32</sup> sería de 300 IR (índice de reactividad) para tabletas de polen de gramíneas. En este ensayo, al igual que en los anteriores se demuestra una reducción de síntomas y de

medicación, con un buen perfil de seguridad. Se utilizaron también dosis de 100 IR, que no fue mejor que placebo y de 500 IR, que no fue más eficaz que 300 IR, con un mayor número de acontecimientos adversos.

Los autores concluyen que la SLIT con comprimidos de pólenes de gramíneas es eficaz y seguro en adultos como tratamiento pre y coestacional de un año y recomiendan realizar estudios a largo plazo y en población pediátrica.

En el reciente ensayo clínico publicado por Durham et al<sup>45</sup> realizado en 257 adultos de 18 a 65 años de edad con antecedentes de moderada-severa rinoconjuntivitis estacional, con sensibilización a polen de gramíneas no bien controlados con medicación sintomática y seguidos durante un periodo de 3 años, se demuestra una mejoría clínica significativa (reducción de síntomas rinoconjuntivales, menor uso de medicación, comparado con placebo). Así mismo, se objetivan cambios inmunológicos (niveles séricos de IgG4 específica a polen de gramíneas y factor bloqueante de la IgE) en el grupo tratado en relación al placebo. Estos cambios clínicos e inmunológicos se aprecian desde el primer año de tratamiento y se mantienen durante el seguimiento.

El futuro de esta modalidad de inmunoterapia con tabletas o liofilizados parece prometedor, pero se necesitan más estudios con otros tipos de alérgenos.

El análisis del efecto que este tipo de tratamiento puede tener sobre el gasto sanitario, ha sido objeto de análisis en los últimos años. Así, en una reciente publicación sobre el tema en el que se revisan los estudios de coste-efectividad de la SLIT<sup>46</sup>, los autores concluyen que la inmunoterapia sublingual es rentable económicamente en cuanto a que reduce costes frente a la terapia sintomática. El grado de control alcanzado por los pacientes que reciben SLIT supondría un menor uso de medicación, con el consiguiente ahorro. En este sentido, la inmunoterapia sublingual sería menos cara y más efectiva que la farmacoterapia sola<sup>47</sup>.

### Perspectivas futuras

La obtención de extractos alérgicos cada vez más purificados, tanto de origen natural como recombinante, favorecerá sin duda el desarrollo de los tratamientos con inmunoterapia. En este sentido, en los últimos años se han clonado y secuenciado diferentes alérgenos de ácaros, pólenes, epitelios de animales y alimentos. Y en algunos ha sido posible identificar los epítotos reconocidos por los anticuerpos y por las

células T. Esto permite utilizar extractos con más capacidad inmunogénica y menos potencia alérgica.

Los agentes adyuvantes, biológicos o sintéticos, proporcionan nuevos métodos de presentación del antígeno y en algunos casos poseen propiedades innoestimuladoras. El uso de estas sustancias adyuvantes unidas a los alérgenos mejorará sin duda la eficacia de la terapia inmune, reduciendo su dosis y simplificando los esquemas de tratamiento.

### POSICIONAMIENTO DE LA ITE EN LAS GUÍAS

La indicación de cualquier terapéutica no se realiza en la actualidad con arreglo al criterio individual del médico. Desde finales de los años 80, la aparición de la Medicina Basada en la Evidencia (en pruebas) conlleva la irrupción de las primeras guías de manejo clínico basadas en las evidencias que proporcionan los ensayos clínicos. En el caso particular del asma, el consenso de 1992<sup>48</sup> puede considerarse como el punto de partida para el posicionamiento de las distintas terapias empleadas, siendo la iniciativa global para el manejo del asma (GINA) la que ha alcanzado una mayor difusión internacional<sup>49</sup>. Siguiendo las recomendaciones de esta, las distintas sociedades nacionales han elaborado diferentes guías en las que el posicionamiento de la inmunoterapia es variado. En los siguientes apartados se revisará de manera somera el posicionamiento en los diferentes documentos:

#### *GINA*<sup>49</sup> (*Global Initiative for Asthma*)

La última actualización de la iniciativa global para el manejo del asma que auspicia la Organización Mundial de la Salud es de 2009 e incluye una breve referencia a la inmunoterapia dentro del apartado de medicación controladora para el adulto. Le atribuye un papel limitado dentro del arsenal terapéutico, especificando que es precisa una perfecta caracterización del alérgeno que tiene relevancia clínica. Se realiza una mención a su eficacia frente a placebo citando la revisión Cochrane de Abramson<sup>50</sup> y, desde la edición de 2006, se menciona el efecto similar de la inmunoterapia sublingual<sup>25</sup>. Hay una referencia al efecto como potencial prevención del desarrollo de asma en niños con rinitis alérgica que reciben inmunoterapia<sup>51</sup>. Sin embargo, a la hora de realizar el escalonamiento de la medicación, el uso de la inmunoterapia no se posiciona de manera paralela a los fármacos.

#### *NAEP*<sup>52</sup> (*National Asthma Education and Prevention Program*)

La guía para el diagnóstico y manejo del asma del

National Heart, Lung and Blood Institute se publica en 2007 y realiza una completa y amplia revisión sobre todos los aspectos del asma. Respecto a la inmunoterapia, está indicada cuando existe una clara relación entre los síntomas y la exposición del paciente previamente sensibilizado al alérgeno. La guía realiza una llamada de atención sobre el hecho de no solo ser importante el tratamiento farmacológico, sino que para lograr el control de la enfermedad es absolutamente necesario reducir la exposición a los diferentes desencadenantes, entre ellos los alérgenos, ya que la exposición mantenida a los mismos constituye una de las mayores causas de pérdida de control de la enfermedad pese al adecuado cumplimiento terapéutico.

#### **BTS<sup>53</sup> (British Thoracic Society)**

La edición de 2008 de la British Thoracic Society sitúa a la inmunoterapia dentro del manejo no farmacológico de la enfermedad, aunque también lo trata en el apartado de prevención primaria, indicando que hay evidencia de que cuando se administra en pacientes monosensibilizados, se reduce la posibilidad de futuras sensibilizaciones en los cuatro años siguientes y que niños con rinitis alérgica sensibilizados a un polen y recibiendo inmunoterapia frente al mismo, tienen menos posibilidad de desarrollar asma en los 7 años siguientes a la suspensión del tratamiento. Si bien indica que para confirmar estos hallazgos habría que desarrollar nuevos trabajos. Respecto a su papel en el tratamiento, se sitúa fuera del manejo farmacológico, indicando que aporta beneficio respecto a placebo, pero se carece de estudios que comparen directamente la inmunoterapia con el tratamiento convencional. Acepta que reduce los síntomas y las necesidades de medicación, pero el grado de este beneficio comparado con la medicación no ha sido evaluado, indicándola en pacientes en los que no puede evitarse la exposición al alérgeno que sea clínicamente significativo. Esta edición ya incluye una referencia expresa a la inmunoterapia sublingual indicando que, dado que pese a tener ciertos beneficios sobre el control del asma, sus efectos son de escasas cuantía por lo que aún son precisos nuevos estudios y no recomienda su uso sistemático.

#### **GEMA<sup>1</sup> (Guía Española de Manejo del Asma)**

La edición de 2009 presenta como novedad el incluir un mayor número de sociedades en el documento de consenso, entre ellas la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica, por lo que el tema se revisa ampliamente, dedicando un apartado específico al diagnóstico de la alergia así como al tratamiento

con inmunoterapia y, por primera vez en una guía, se incluye dentro del esquema de tratamiento: escalones terapéuticos 2-4, siempre que se haya demostrado una sensibilización mediada por IgE frente a alérgenos inhalados comunes, que tenga relevancia clínica y se utilicen extractos bien caracterizados y estandarizados. Estas afirmaciones se refuerzan con nivel de evidencia A (proveniente de un número alto de revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizados o metaanálisis con bajo sesgo y resultados consistentes) y recomendación R1 que representan aquéllas en las que el grupo elaborador confía en que conlleven más beneficios que riesgos, por ello la redacción incluye expresiones como “se recomienda” o “se debería”.

#### **ARIA<sup>2</sup> (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma)**

Esta guía revisa la implicación de la rinitis alérgica en el manejo del asma bronquial y, aunque este nexo sea una hipótesis atractiva desde el punto de vista clínico, aún no goza de un consenso total en la literatura. Desde su inicio, la iniciativa ARIA trata de llamar la atención sobre la influencia que tiene la rinitis alérgica sobre el asma bronquial. En su actualización de 2008, al igual que en ediciones anteriores, la inmunoterapia ocupa un lugar importante en el tratamiento escalonado de la rinitis en función de la gravedad. Además, como novedad, incluye un amplio apartado dedicado a la inmunoterapia sublingual.

#### **Proceso asma del adulto<sup>54</sup>**

Este documento trata de sentar las bases para el manejo de la enfermedad dentro del Sistema Sanitario Público de Andalucía. Especifica claramente las indicaciones del tratamiento. Es la única que incluye en un anexo el equipamiento recomendado en los lugares de administración de inmunoterapia, pacientes candidatos, pautas de administración, seguimiento, reacciones adversas más frecuentes y una revisión bibliográfica relevante en el momento de su redacción. En cuanto a las indicaciones, de manera global, podemos afirmar que son similares a las recogidas en la GINA 2002-2003, ya que son documentos contemporáneos. Actualmente, se encuentra en fase de redacción de una nueva edición.

#### **Consenso Asma Andaluz 2009<sup>7</sup>**

El documento de consenso sobre asma bronquial en Andalucía representa una acción conjunta de la Asociación de Neumología y Cirugía Torácica del Sur (Neumosur), la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria en Andalucía (SEMERGEN) y la Sociedad Andaluza de Medicina Familiar y Comunitaria (SAMFyC) a fin de unificar el manejo del

asma bronquial en los diferentes niveles asistenciales. Dispone de un apartado sobre la inmunoterapia, decantándose por el uso de la subcutánea frente a la sublingual. Las indicaciones de inmunoterapia son las mismas que las referidas anteriormente en el Proceso Asma del Adulto<sup>54</sup>.

#### *Guías pediátricas*<sup>55,56</sup>

Los dos consensos de manejo del asma en pediatría tanto nacional como internacional incluyen la inmunoterapia dentro del arsenal terapéutico, pero no dentro del tratamiento farmacológico escalonado.

La GEMA<sup>1</sup> tiene un apartado dedicado al asma del niño, incluyendo en el tratamiento para los mayores de 3 años la indicación de inmunoterapia en escalones similares al adulto y con similar nivel de evidencia y grado de recomendación.

En general, revisando el panorama de las diferentes guías, una lectura rápida podría llevarnos a concluir que existen diferentes tendencias sobre el uso de la inmunoterapia en el asma. Sin embargo, un análisis más detallado podría determinar que lo realmente existente es una heterogeneidad en la fecha de publicación de los diferentes documentos, ya que, a mayor actualización, la inmunoterapia adquiere un mayor protagonismo y una progresiva tendencia hacia el uso de vías más fáciles de administrar como la sublingual, sin que por ello haya una diferencia especialmente significativa en el efecto observado ni en la aparición de reacciones adversas.

### **INDICACIONES DE INMUNOTERAPIA EN NUESTRO ÁMBITO**

El documento del Proceso Asistencial Asma del Adulto<sup>54</sup> y Consenso de Asma en Andalucía 2009<sup>7</sup> define como candidato a inmunoterapia a aquellos pacientes que cumplan los siguientes criterios:

- Pacientes con asma y demostración de mecanismos patogénicos mediados por IgE, bien a través de pruebas cutáneas o mediante determinación de IgE específica en suero.
- Evidencia de que el alérgeno es causa fundamental del asma en ese paciente en base a la coherencia de sus síntomas con la sensibilidad demostrada.
- Comprobación de que la evitación de la exposición no es suficiente para el control de los síntomas.
- Que tras la valoración correcta de la gravedad de la enfermedad descarte la existencia de un asma grave, en cuyo caso no se iniciará inmunoterapia.
- Que el control del asma no sea adecuado a pesar de un tratamiento farmacológico estándar correcto.

- Que existan alérgenos estandarizados disponibles para su tratamiento.
- Que la inmunoterapia se use como tratamiento complementario, no excluyente.
- Siempre que se pueda realizar un seguimiento controlado de la eficacia clínica de la inmunoterapia.

En la actualidad y con una redacción basada en datos de guías publicadas alrededor de 2003-2004 estas indicaciones pueden estar desfasadas debiendo recoger la futura redacción las indicaciones de las guías más actuales.

### **PAPEL DEL MÉDICO ESPECIALISTA Y DE ATENCIÓN PRIMARIA EN EL SEGUIMIENTO DEL PACIENTE CON INMUNOTERAPIA**

La mayoría de las guías, tanto nacionales como internacionales, están de acuerdo en recomendar que la inmunoterapia subcutánea se debe administrar por personal entrenado, y en centros que dispongan de medios para tratar de forma inmediata las posibles complicaciones graves que puedan surgir. El Proceso Asma del Adulto<sup>54</sup> así lo indica, ya que recomienda que la fase de inducción se realice en hospital y bajo la supervisión directa del equipo responsable de su indicación, realizándose el seguimiento en los centros de salud bajo la supervisión del médico de cabecera que vigilará los intervalos entre dosis, la tolerancia y que el paciente no presente infección de vías respiratorias, fiebre, afección cutánea severa, crisis de asma, hepatitis, tuberculosis activa, ni haya recibido vacuna con virus vivos en los últimos 10 días.

La inmunoterapia sublingual es un tratamiento que el paciente se administra en casa, por lo que el médico de cabecera debe de vigilar sólo la aparición de incidencias que recomienden a una derivación anticipada al especialista.

### **Conclusiones. Preguntas habituales en relación a IT sublingual**

A continuación responderemos de forma práctica a algunas cuestiones que pueden ser habituales en relación a la inmunoterapia sublingual.

1. ¿La IT sublingual (SLIT) es eficaz tanto en asma como en rinitis, incluso en otras enfermedades relacionadas con la alergia?

Como se ha indicado en las páginas anteriores, en la década de los 90 empezaron a publicarse diversos estudios sobre la utilidad de la SLIT en la rinitis y el asma de origen alérgico. En los estudios iniciales, al compararla con placebo, los resultados fueron varia-

bles. Algunos autores no encuentran un claro beneficio con la SLIT con extracto de ácaros (*D. pteronyssinus*)<sup>57,58</sup>, gato<sup>59</sup> o parietaria<sup>60</sup>. De igual forma, dichos autores consideran que la SLIT no aporta nada en el asma controlada. Sin embargo, cada vez han sido más frecuentes los estudios que mostraban un beneficio de la SLIT, en la mejora de los síntomas, reducción de la medicación antialérgica y calidad de vida. Esta mejoría se objetivó con distintos extractos alergénicos: ácaros<sup>61</sup> y pólenes (polen de hierba<sup>62,63</sup>, ambrosía<sup>64</sup>, parietaria<sup>65</sup>, *Betula alba*<sup>66</sup>, *Lolium*<sup>67</sup>, olivo<sup>68</sup>). En los estudios de pólenes, Yuksel et al<sup>62</sup> refieren mejoría en la rinitis estacional pero no en el asma estacional y Hordijk et al<sup>63</sup> indican que la SLIT puede ser útil pero que no disminuye el consumo de medicación antialérgica.

Respecto a la rinitis alérgica con sensibilidad a hongos de exterior (*Alternaria*), Bernardis et al<sup>69</sup>, al realizar un estudio piloto en 23 pacientes y comparar el efecto de la IT subcutánea (SCIT) y sublingual (SLIT), plantean a esta última como una opción segura, con buen cumplimiento y con efectos similares a la SCIT.

En años posteriores se ha confirmado la eficacia de la IT sublingual en la rinitis<sup>22,23</sup> y el asma alérgica en distintos metanálisis<sup>25,57</sup> (evidencia A), tanto en niños como en adultos, respecto a mejoría de los síntomas, disminución de la medicación para su control, evitar nuevas sensibilizaciones y disminuir la progresión de rinitis a asma bronquial.

Por otra parte, la SLIT también se ha mostrado eficaz en otras enfermedades de etiología alérgica como la conjuntivitis<sup>65,68</sup> y la dermatitis atópica<sup>70</sup>.

2. ¿En qué sensibilizaciones está demostrada su eficacia? ¿Es más eficaz en unas sensibilizaciones que en otras?

La SLIT ha demostrado su eficacia en la rinitis alérgica en adultos<sup>22</sup> y posteriormente, Olaguibel et al<sup>71</sup> y Penagos et al<sup>23</sup> han demostrado su eficacia en niños. Los últimos autores también refieren que la eficacia de la SLIT en la rinitis alérgica es mayor en los sensibles a pólenes (menor en la sensibilidad a ácaros) y en los que el tratamiento con la SLIT tiene una duración superior a 18 meses.

En un meta-análisis en el que se valora el efecto de la SLIT en el asma alérgico en niños, Penagos et al<sup>25</sup> tras analizar de forma restrictiva 9 estudios con extractos de SLIT (6 de ácaros y 3 de pólenes), encuentran que la SLIT reduce los síntomas de asma y la necesidad de medicación, especialmente en los sensibles a

los ácaros, pero no claramente en los sensibles a los pólenes.

Como resumen, aunque en los meta-análisis referidos se comentan algunos aspectos que habría que valorar en los resultados encontrados, podríamos decir que la IT sublingual es más eficaz en la rinitis alérgica estacional (pólenes) y en el asma perenne (ácaros)<sup>72</sup>.

3. La duración del tratamiento, las distintas formas de administración (perenne, coestacional o preestacional) o su posible efecto tras su supresión, ¿es igual en las distintas sensibilizaciones?

Como hemos indicado previamente, Penagos et al<sup>23</sup> indican en su metanálisis que la duración de la SLIT en rinitis alérgica debe ser superior a los 18 meses para ser efectiva. En esta revisión no se especifica diferencia entre los diferentes alérgenos. Marogna et al<sup>73</sup> estudiaron pacientes con rinitis alérgica e hiperreactividad bronquial (HB) con sensibilidad a ácaros y que habían recibido tratamiento con SLIT durante uno, dos, tres o cuatro años o sólo tratamiento farmacológico estándar. Posteriormente analizaron los síntomas y la HB durante el tratamiento y en años posteriores. Sus resultados mostraron que la mejoría en los síntomas se encontró en todos los grupos y que se mantuvo, en el caso de la SLIT, tras unos 7 años de dejar la IT, especialmente en los que habían recibido tratamiento durante 4 años. La HB mejoró en los tratados con IT sublingual, aunque no se mantuvo la mejoría tras unos 4 años de abandonar la IT. En resumen, consideran que en rinitis con sensibilidad a ácaros e HB, la SLIT debe tener una duración de unos 4 años para obtener mejores resultados. Tahamiler et al<sup>74</sup> refieren que el tratamiento con SLIT en la rinitis perenne es más eficaz si se mantiene durante 3 años (en comparación con la duración de 2 años). También indican que la mejoría, en síntomas y tests cutáneos, se mantuvo durante unos 2 años. Ortolani et al<sup>75</sup> en su revisión sobre SLIT, comentan diversas pautas de administración, sugiriendo la administración continua en los alérgenos perennes o pólenes con polinización prolongada, como la *parietaria* (evidencia grado D). En pólenes con periodo de polinización relativamente corto, como los árboles (ciprés, abedul, aliso, avellano, olivo) se prefiere la administración pre-coestacional.

4. ¿Qué dosis óptimas se plantean en las distintas sensibilizaciones?

Actualmente es un tema que sigue en estudio. La dosis óptima se obtiene en la SCIT tras el análisis de la aparición de efectos secundarios pero en la SLIT, al tolerarse dosis mucho más altas, el estudio puede ser

más complejo. Didier et al<sup>32</sup> al estudiar la dosis óptima, eficacia y seguridad de la SLIT en rinoconjuntivitis con alergia a pólenes (“gramíneas”), consideran que la relación coste-beneficio va a favor del uso de tabletas de 300-IR para la práctica clínica. Calderón et al<sup>76</sup> refieren que el tratamiento con liofilizados para pólenes en dosis de 500.000 SQ-T en pacientes con asma y rinoconjuntivitis es segura y bien tolerada.

Respecto a la actividad biológica de las soluciones empleadas en la SLIT de los alérgenos más comunes, Mosges et al<sup>77</sup> comparan la mayoría de los extractos utilizados en Europa, aportando datos de equivalencia y dosis y medidas en la SLIT para diferentes alérgenos (pólenes y ácaros).

5. ¿Los posibles efectos secundarios de la SLIT son similares con los distintos alérgenos?

Habitualmente la SLIT es muy bien tolerada y son muy escasos los efectos secundarios. A nivel local, los síntomas naso-oculares y gastrointestinales son los más comunes<sup>23</sup>. Aunque los efectos sistémicos son prácticamente inexistentes, se han publicado episodios de anafilaxia tras la SLIT para la sensibilización al látex. Antico et al<sup>78</sup> informan de un episodio de shock anafiláctico que ocurrió tras dosis elevadas de SLIT para la sensibilización al látex, aunque posteriormente realizan la hiposensibilización con dosis inferiores y consideran el tratamiento con SLIT (látex) segura y efectiva.

6. ¿Qué estudios se han realizado con los distintos alérgenos para analizar los efectos inmunológicos de la SLIT?

Aunque los efectos inmunológicos de la SCIT parecen evidentes (descenso de IgE<sub>t</sub> y aumento de la IgG<sub>4</sub> específicas), los efectos de la SLIT están en discusión.

Rossi et al<sup>79</sup> estudian la variación de la IgG<sub>4</sub> específica para pólenes en pacientes con IT para pólenes de gramíneas, indicando que comparado con el descenso producido con la SCIT, la SLIT provoca un aumento de la IgG<sub>4</sub> específica sólo con dosis muy elevadas, sugiriendo un “menor efecto sistémico” de esta forma de administración. Denlink et al<sup>80</sup> no observó cambios sistémicos inmunológicos en Inmunoglobulinas y citoquinas, en las primeras 8 semanas del tratamiento con SLIT para pólenes (gramíneas y árboles) y ácaros en pacientes pediátricos con rinoconjuntivitis o asma.

Por otra parte, Cosmi et al<sup>81</sup> al estudiar en 25 pacientes con sensibilidad exclusiva a *Dermatophagoides pteronyssinus* (Dpt) con rinitis perenne o asma, las variaciones en distintas Inmunoglobulinas (IgE total

y IgE específica para Dpt, IgG<sub>1</sub> e IgG<sub>4</sub>) y citoquinas (IFN-gamma, IL-4, IL-10 y TGF-β), producidas por el tratamiento con SLIT, encuentran un descenso de la IgE específica para Dpt, sin cambios en el resto de Ig, y un previo aumento de la IL-10 y IFN-gamma. Estos datos sugieren que existe un efecto sistémico inmunológico de la SLIT, aunque con ciertas diferencias a lo producido por la SCIT.

En resumen, parece que la SLIT puede producir efectos inmunológicos sistémicos evidentes, aunque posiblemente distintos a los de la SCIT y queda pendiente el determinar si estos efectos serían distintos según el alérgeno implicado.

7. ¿Cuál podría ser la edad de inicio de la SLIT?

Hay estudios que consideran eficaz y segura la SLIT en niños de 3 a 5 años<sup>82</sup>. Esto es importante por el posible efecto de la IT en prevenir nuevas sensibilizaciones y variar la historia natural de la enfermedad alérgica, en niños pequeños, Así mismo, como indican Penagos et al<sup>23</sup> futuros estudios podrían plantearse en edades inferiores y con diferentes extractos alergénicos.

8. ¿Es más eficaz la SLIT en los monosensibles?

Aunque es conocida la mayor eficacia de la IT en los pacientes monosensibles, y para algunos autores es un criterio “necesario” para su utilización, otras revisiones<sup>75</sup> consideran que la polisensibilización no es un criterio para excluir la SLIT, pudiendo estar indicada para el alérgeno clínicamente más relevante (evidencia grado D). Marogna et al<sup>73</sup> analizan en pacientes polisensibilizados a pólenes (abedul y *phleum*), y con rinitis e HB en las dos estaciones polínicas, el efecto de la SLIT para cada alérgeno por separado, con ambos o con tratamiento sintomático solo. Estos autores refieren que los mejores resultados clínicos se obtuvieron con la SLIT con los dos alérgenos. Kinaciyan et al<sup>83</sup> informan del hecho curioso que la SLIT con extracto de “polen de abedul” no tiene efectividad clínica si se asocia un sensibilización alimentaria a la manzana.

Para finalizar, podríamos decir que el estudio de la sensibilización alérgica en el asma y la rinitis debe ser una práctica clínica habitual en el diagnóstico completo de estas enfermedades, y tiene su utilidad e interés como hemos indicado previamente.

En la tabla 9 exponemos un resumen de los diferentes meta-análisis en los que se han evaluado este tipo de tratamiento y la valoración del beneficio, según la población de estudio y la patología.

Tabla 9. Beneficios estadísticamente significativos encontrados en los diferentes metaanálisis publicados de SLIT, según edad y patología<sup>a</sup>.

	Metaanálisis	Asma	Rinoconjuntivitis
Niños	-1. Olaguibel JM (2005) <sup>71</sup>	Beneficio	No beneficio
	-2. Wilson DR(2003) <sup>22</sup>	-	No beneficio
	-3. Penagos (2006) <sup>23</sup>	-	Beneficio
	-4. Calamita(2006) <sup>24</sup>	No beneficio	Beneficio*
	-5. Penagos (2008) <sup>25</sup>	Beneficio	
Adultos	-2. Wilson (2003) <sup>22</sup>	-	Beneficio
	-4. Calamita(2006) <sup>24</sup>	No beneficio	Beneficio*

<sup>a</sup> Modificada de 27.

Metaanálisis 1, 3 y 5 no incluyen adultos. \*Beneficios para la combinación asma-rinitis-conjuntivitis.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Guía Española para el manejo del asma (GEMA) 2009. Disponible en <http://www.gemasma.com> [acceso 14/05/2010].
2. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz A, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen). *Allergy* 2008; 63 (Suppl. 86): 8–160.
3. Bellanti J and Kadler J. ¿Qué es el estado atópico?. En: Weiss E, Segal M and Stein M. Asma Bronquial. Mecanismos y Terapéutica. 2ª edición. Intermédica España S.A. 1986. p. 37-40.
4. Lewis T, Grant R. Vascular reactions of the skin to injury. Part II. The liberation of a histamine like substance in injured skin, the underlying cause of factitious urticaria and of wheals produced by burning; and observations upon the nervous control of certain skin reactions. *Heart* 1924;209:1924 (F).
5. Valenta R, Kraft D: From allergen structure to new forms of allergen-specific immunotherapy. *Curr Opin Immunol* 2002; 14: 718-27.
6. Kazemi-Shirazi L, Niederberger V, Linhart B, et al. Recombinant marker allergens: Diagnostic gatekeepers for the treatment of allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 127: 259-68.
7. Documento de Consenso sobre asma bronquial en Andalucía. *Revista Española de Patología Torácica* 2009; 21(4); 201-235; [www.neumosur.net](http://www.neumosur.net)
8. Martínez A, Bartolomé B. Reactividad cruzada. Panalergenos. En: “Bases inmunológicas de las reacciones alérgicas II”. Plan Integral de Formación de la SEAIC. 2000.
9. Hoffmann-Sommergrubek K, Demoly P, Cramer R, et al. IgE reactivity to Api g1, a major celery allergen, in Central European population is based on primary sensitization by Bet v1. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 478-84.
10. Pauli G. Evolution in the understanding of cross-reactivities on respiratory allergens: the role of recombinant allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 2000; 123: 183-95.
11. Larenas-Linnemann DE, Cox LS, and Immunotherapy and Allergic Diagnostics Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. European allergen extract units and potency: review of available information. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100: 137-45.
12. Bousquet J, Lockey RF, Mailing JM. WHO Position Paper: Allergen immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998; 53: 1-49.
13. Larenas-Linnemann DE. Sublingual immunotherapy: dosing in relation to clinical and immunological efficacy. *Allergy Asthma Proc* 2008; 29: 130-9.
14. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Malling HK, Valovirta E. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2006; 61(Suppl.82): 1-20.
15. Van Ree R, Chapman MD, Ferreira F, Vieths S, Bryan D, Cromwell O, et al. The CREATE project: development of certified reference materials for allergenic pro-

- ducts and validation of methods for their quantification. *Allergy* 2008; 63: 310-26.
16. Committee on the Safety of Medicines. CSM update: desensitising vaccines. *Brit Med J* 1986; 293: 984
  17. Bousquet J, Lockey RE, Malling HJ. WHO Position Paper: Allergen immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998; 53: 461-72.
  18. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 969-974.
  19. Malling H-J. Immunotherapy as an effective tool in allergy treatment. *Allergy* 1998; 53: 461-472.
  20. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Immunotherapy in asthma: an updated systematic review. *Allergy*; 1999; 54: 1022-1041.
  21. Ross RN, Nelson HS, Finegold I. Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of asthma: a meta-analysis of prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Clin Ther* 2000; 22: 329-341.
  22. Wilson DR, Torres L, Durham SR. Inmunoterapia para la rinitis alérgica (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006, número 2. Oxford: Update Software. Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2006, Issue 2, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd).
  23. Penagos M, Compalati E, Tarantani F et al. 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. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97: 141-148.
  24. Calamita Z, Saconato H, Pela AB, Atallah A. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration method. *Allergy* 2006; 61: 1162-1172.
  25. Penagos M, Passalacqua G, Compalati E et al. Meta-analysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergy asthma in pediatric patients, 3 a 18 years of age. *Chest* 2008; 133: 599-609.
  26. Frew, AJ. Sublingual immunotherapy. *New England Journal of Medicine* 2008; 358 (21): 2259-64.
  27. Nieto A, Mazon A, Pamies R, Bruno L, Navarro M, Montanes A. Sublingual Immunotherapy for allergic respiratory diseases: An evaluation of meta-analyses. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 157-61.
  28. Scadding GK, Brostoff J. Low dose sublingual therapy in patients with allergic rhinitis due to dust mite. *Clin Allergy* 1986; 16: 483-91.
  29. Canonica GW, Bousquet PJ, Cox LS et al. Sublingual immunotherapy; World Allergy Organization Position Paper. *Allergy* 2009; 64 (Suppl 91): 1-59.
  30. Inorvala C, Riario-Sforza GG, Incorvaia S, Frati F. Sublingual immunotherapy in allergic asthma: Current evidence and needs to meet. *Annals of Thoracic Medicine – Vol 5, Issue 3, July-September 2010; 128-132.* . (Downloaded free from <http://www.thoracicmedicine.org> on Thursday, July 08, 2010, IP: 217.12.16.56).
  31. Allam Jean P, Bieber T, Novak N. Dendritic cells as potential targets for mucosal immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9: 554-57.
  32. Didier, A. Malling, H-J. Worm, M. et al. Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120(6): 1338-45.
  33. Cox LS, Larenas-Linnemann D, Nolte H, Weldon D, Finegold I, Nelson HS. Sublingual immunotherapy: a comprehensive review. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 1021-35.
  34. Dahl R, Kapp A, Colombo G, et al. Sublingual grass allergen tablet immunotherapy provides sustained clinical benefit with progressive immunologic changes over 2 years. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 512-8.
  35. Van Ree R. Indoor allergens: relevance of major allergen measurements and standardization. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 270-7.
  36. Passalacqua G, Guerra L, Compalati E, Fumagalli F, Cirillo A, Canonica GW. New insights in sublingual immunotherapy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2006; 6: 407-12.
  37. Senna G, Ridolo E, Calderon M, Lombardi C, Canonica GW, Passalacqua G. Evidence of adherence to allergen-specific immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9: 544-48.
  38. Wilson DR, Torres Lima M, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2005; 60: 4-12.
  39. Marogna, M. Spadolini, I. Massolo, A. et al. Randomized controlled open study of SLIT for respiratory allergy in real life: clinical efficacy and more. *Allergy* 2004; 59: 1205-1210.
  40. 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.
  41. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S et al. (The PAT investigator group). Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10 year follow-up on the PAT study. *Allergy* 2007; 62(8): 943-8.
  42. Incorvaia C, Mauro M. Do indications to sublingual immunotherapy need to be revised? *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 277.

43. Dahl R, Kapp A, Colombo G, de Monchy J, Rak S, Emminger W et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with grass allergen tablet for seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 434-440.
44. Durham, S. R. Riis, B. Grass allergen tablet immunotherapy relieves individual seasonal eye and nasal symptoms, including nasal blockage. *Allergy* 2007; 62: 954-957.
45. Durham SR, Emminger W, Kapp A, Colombo G, Monchy JGR, Rak S, Scadding GK, Andersen JS, Riis B, Dahl R. Long-term clinical efficacy in grass pollen-induced rhinoconjunctivitis after treatment with SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 131-38.
46. Incorvaia C, Ariano R, Berto P, Ciprandi G, Leo G, Boccardo R, Scurati S, Frati F. Economic aspects of sublingual immunotherapy. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2009; 22 (4 Suppl): 28-30.
47. Ariano R, Berto P, Incorvaia C, Di Cara G, Boccardo R, La Grutta S, Puccinelli P, Frati F. economic evaluation of sublingual immunotherapy vs. symptomatic treatment in allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 103(3); 254-9.
48. National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health. International Consensus Report on Diagnosis and Management of Asthma. NIH pub n°. 92-3091. Bethesda: U.S. Department of Health and Human Services, 1992.
49. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. Disponible en: <http://www.ginasthma.com>. [acceso 14/05/2010].
50. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(4): CD001186.
51. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, et al. (The PAT Investigator group). Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy* 2007; 62: 943-948.
52. National Heart, Lung and Blood Institute: National Asthma Education and Prevention Program. National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Disponible en: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/index.htm>. [acceso 29/09/2008].
53. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British Guideline on the Management of Asthma, May 2008. Disponible en: [http://www.brit-thoracic.org.uk/Portals/0/Clinical%20Information/Asthma/Guidelines/asthma\\_final2008.pdf](http://www.brit-thoracic.org.uk/Portals/0/Clinical%20Information/Asthma/Guidelines/asthma_final2008.pdf). [acceso 29/09/2008].
54. Consejería de Salud. Guía de diseño y mejora continua de procesos asistenciales. Asma del Adulto. Junta de Andalucía, Consejería de Salud. Sevilla, 2004. Disponible en <http://www.juntadeandalucia.es/salud/procesos/procesos.asp?idp=34>. [acceso 29/09/2008].
55. Bacharier LB, Poner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Götz M, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy* 2008; 63: 5-34.
56. Castillo Laita JA, De Benito Fernández J, Escribano Montaner A, Fernández Benítez M, García de la Rubia S, Garde Garde J, et al. Consensus Statement on the Management of Paediatric Asthma. Update 2007. *Allergol Immunopathol* 2008; 36: 31-52.
57. Hirsch T, Sahn M, Leupold W. Double-blind placebo-controlled study of sublingual immunotherapy with house dust mite extract (D.pt.) in children. *Pediatric Allergy & Immunology* 1997; 8(1): 21-7.
58. Tari MG, Mancino M, Monti G. Efficacy of sublingual immunotherapy in patients with rhinitis and asthma due to house dust mite. A double-blind study. *Allergologia et Immunopathologia* 1990; 18(5): 277-84.
59. Nelson HS, Oppenheimer J, Vatsia G A, Buchmeier A. A double-blind, placebo-controlled evaluation of sublingual immunotherapy with standardized cat extract. *Journal of Allergy & Clinical Immunology* 1993; 92(2): 229-36.
60. Troise C, Voltolini S, Canessa A, Pecora S, Negrini AC. Sublingual immunotherapy in Parietaria pollen-induced rhinitis: a double-blind study. *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology* 1995; 5(1): 25-30.
61. Pajno G B, Morabito L, Barberio G, Parmiani S, Pajno GB. Clinical and immunologic effects of long-term sublingual immunotherapy in asthmatic children sensitized to mites: a double-blind, placebo-controlled study. *Allergy* 2000; 55(9): 842-9.
62. Yuksel H, Tanac R, Gousseinov A, Demir E. Sublingual immunotherapy and influence on urinary leukotrienes in seasonal pediatric allergy. *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology* 1999; 9(5): 305-13.
63. Hordijk GJ, Antvelink JB, Luwema RA. Sublingual immunotherapy with a standardised grass pollen extract; a double-blind placebo-controlled study. *Allergologia et Immunopathologia* 1998; 26(5): 234-40.
64. Valle C, Bazzi S, Berra D, Sillano V, Puccinelli P, Parmiani S. Effects of sublingual immunotherapy in patients sensitised to Ambrosia. An open controlled study. *Allergologia et Immunopathologia* 2000; 28(6): 311-7.
65. Purello-D'Ambrosio F, Gangemi S, Isola S, La Motta N, Puccinelli P, Parmiani S, Savi E, Ricciardi L. Sublingual immunotherapy: a double-blind, placebo-controlled

- trial with *Parietaria judaica* extract standardized in mass units in patients with rhinoconjunctivitis, asthma, or both. *Allergy* 1999; 54(9): 968-73.
66. Horak F, Stubner P, Berger UE, Marks B, Toth J, Jager S. Immunotherapy with sublingual birch pollen extract. A short-term double-blind placebo study. *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology* 1998; 8(3): 165-71.
  67. Gozalo F, Martin S, Rico P, Alvarez E, Cortes C. Clinical efficacy and tolerance of two year *Lolium perenne* sublingual immunotherapy. *Allergologia et Immunopathologia* 1997; 25(5): 219-27.
  68. 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; 53(7): 662-72.
  69. Bernardis P, Agnoletto M, Puccinelli P, Parmiani S, Pozzan M. Injective versus sublingual immunotherapy in *Alternaria tenuis* allergic patients. *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology* 1996; 6(1): 55-62.
  70. Mastrandrea F, Serio G, Minelli M, Minardi A, Scarcia G, Coradduzza G, Parmiani S. Specific sublingual immunotherapy in atopic dermatitis. Results of a 6-year follow-up of 35 consecutive patients. *Allergologia et Immunopathologia* 2000; 28(2): 54-62.
  71. Olaguibel JM, Alvarez Puebla MJ. Efficacy of sublingual allergen vaccination for respiratory allergy in children. Conclusions from one meta-analysis. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2005; 15 (1): 9-16.
  72. Compalati E, Passalacqua G, Bonini G, Canonica GW. The efficacy of sublingual immunotherapy for house dust mites respiratory allergy: respiratory allergy: results of a GAZLEN meta-analysis. *Allergy* 2009; 64: 1570-9.
  73. Marogna M, Bruno M, Massolo A, Falagiani P. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy for house dust mites in allergic rhinitis with bronchial hyperreactivity: A long-term (13-year) retrospective study in real life. *International Archives of Allergy & Immunology* 2007; 142(1): 70-8.
  74. Tahamiler R, Saritzali G, Canakcioglu S. Long-term efficacy of sublingual immunotherapy in patients with perennial rhinitis. *Laryngoscope* 2007; 117(6): 965-9.
  75. Ortolani C, Agostinis F, Amoroso S, Ariano R, Barbato A et al. Practice parameters for sublingual immunotherapy. [Review] [22 refs]. *Monaldi Archives for Chest Disease* 2006; 65(1): 44-6.
  76. Calderon M, Essendrop M. Specific immunotherapy with high dose SO standardized grass allergen tablets was safe and well tolerated. *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology* 2006; 16(6): 338-44.
  77. Mosges R, Pasch N, Schlierenkamper U, Lehmacher W. Comparison of the biological activity of the most common sublingual allergen solutions made by two European manufacturers. [see comment]. *International Archives of Allergy & Immunology* 2006; 139(4): 325-9. Comment in: *Int Arch Allergy Immunol.* 2007; 142(1): 89-90; PMID: 17019082.
  78. Antico A, Pagani M, Crema A. Priming-like effect and successful desensitization after anaphylactic shock by latex sublingual immunotherapy. *Allergie et Immunologie* 2007; 39(8): 259-61.
  79. Rossi RE, Monasterolo G, Coco G, Silvestro L, Operati D. Evaluation of serum IgG4 antibodies specific to grass pollen allergen components in the follow up of allergic patients undergoing subcutaneous and sublingual immunotherapy. *Vaccine* 2007; 25(5): 957-64.
  80. Dehlink E, Eiwegger T, Gerstmayr M, Kampl E, Bohle B, Chen K-W, Vrtala S, Urbanek R, Szepefalusi Z. Absence of systemic immunologic changes during dose build-up phase and early maintenance period in effective specific sublingual immunotherapy in children. *Clinical & Experimental Allergy* 2006; 36(1): 32-9.
  81. Cosmi, L, Santarlasci, V, Angeli, R, Liotta, F, Maggi, L, Frosali, F, Rossi, O, Falagiani, P, Riva, G, Romagnani, S, Annunziato, F, Maggi, E. Sublingual immunotherapy with Dermatophagoides monomeric allergoid down-regulates allergen-specific immunoglobulin E and increases both interferon-gamma- and interleukin-10-production. *Clinical & Experimental Allergy* 2006; 36(3): 261-72.
  82. Di Rienzo V, Minelli M, Musarra A, et al. Post-marketing survey on the safety of sublingual immunotherapy in children below the age of 5 years. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 560-564.
  83. Kinaciyani T, Jahn-Schmid B, Radakovics A, Zwolfer B, Schreiber C, Francis JN, Ebner C, Bohle B. Successful sublingual immunotherapy with birch pollen has limited effects on concomitant food allergy to apple and the immune response to the Bet v 1 homolog Mal d 1. *Journal of Allergy & Clinical Immunology* 2007; 119(4): 937-43, 2007.